

**KAJIAN LITERATUR AKTIVITAS SITOTOKSIK *Garcinia Sp.* DAN
PENGARUHNYA TERHADAP EKSPRESI PROTEIN
PADA KULTUR SEL KANKER PAYUDARA**



Oleh:

**Olyvia Rennisa Amanda
22164779A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2020**

**KAJIAN LITERATUR AKTIVITAS SITOTOKSIK *Garcinia Sp.* DAN
PENGARUHNYA TERHADAP EKSPRESI PROTEIN
PADA KULTUR SEL KANKER PAYUDARA**



SKRIPSI
*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
Derajat sarjana farmasi (S.Farm)
Program Studi Ilmu Farmasi Pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi*

Oleh:

**Olyvia Rennisa Amanda
22164779A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2020**

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul

KAJIAN LITERATUR AKTIVITAS SITOTOKSIK *Garcinia Sp.* DAN PENGARUHNYA TERHADAP EKSPRESI PROTEIN PADA KULTUR SEL KANKER PAYUDARA

Oleh:

Olyvia Rennisa Amanda
22164779A

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Pada
tanggal : 30 Juli 2020

Mengetahui ,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi



Dekan

Prof. Dr. apt. R.A. Oetari, S.U., M.M., M.Sc.

Pembimbing Utama

Dr. apt. Wiwin Herdwiani, M.Sc.

Pembimbing Pendamping

apt. Ghani Nurfiana F S, M. Farm.

Penguji:

1. Dr. apt. Jason Merari P., MM., M.Si
2. apt. Ismi Puspitasari, M.Farm
3. apt. Sri Rejeki Handayani, M.Farm
4. Dr. apt. Wiwin Herdwiani, M.Sc

(.....)

(.....)

(.....)

(.....)



HALAMAN PERSEMBAHAN

“Janganlah hendaknya kamu kuatir tentang apa pun juga, tetapi nyatakanlah dalam segala hal keinginanmu kepada Allah dalam doa dan permohonan ucapan syukur”

Filipi 4:6

Dengan mengucapkan syukur kepada Tuhan Yesus Kristus yang telah memberikan kesehatan, kekuatan dan berkat sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini, sebagai salah satu syarat untuk mendapatkan gelar kesarjanaan. Karya ini kupersembahkan kepada semua yang telah memberikan kasih sayang..

- ❖ Bapak dan ibu ku terimakasih atas segala dukungan semangat maupun doa dan segala kasih sayang yang telah diberikan.
- ❖ Terimakasih untuk sahabat-sahabat ku : Nita, Devi, Elsy terimakasih sudah membantu ku setiap saat dan terimakasih atas dukungannya.
- ❖ Untuk sahabat anak bebek olip: Anin, Ragill, Adevita, Ella, Elsy, Nita, Devi terimakasih untuk segala tawa yang menghibur diriku dan segala dukungan dan doa kalian.
- ❖ Untuk Oyo dan Ojes terimakasih buat kalian yang sudah selalu ada buat aku, saat sedih senang yang mau menerima semua keluhan kesah ku terimakasih atas segala dukungan dan doanya.
- ❖ Terimakasih juga untuk EXO: Chanyeol, Sehun, Jongin dan member EXO lainnya dan NCT terutama Jaehyun terimakasih karna sudah menghiburku melalui karya karyanya dikala sedang sedih dalam pembuatan karya ini.
- ❖ Terimakasih untuk segala pihak yang tidak bisa disebutkan satu persatu yang telah membantu tersusunnya skripsi ini.

PERNYATAAN

Saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan disuatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini merupakan jiplakan dari peneliti/karya ilmiah/skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 3 Agustus 2020

Yang menyatakan



Olyvia Remisa Amanda

KATA PENGANTAR

Puji Syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karuniaNya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“KAJIAN LITERATUR AKTIVITAS SITOTOKSIK *Garcinia Sp.* DAN PENGARUHNYA TERHADAP EKSPRESI PROTEIN PADA KULTUR SEL KANKER PAYUDARA”** dengan baik sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar kesarjanaan pada Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi, Surakarta.

Penulis menyadari bahwa dalam menyelesaikan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak, maka penulis mengucapkan terimakasih kepada :

1. Dr. Djoni Tarigan, MBA, selaku Rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
2. Prof. apt. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
3. Dr. apt. Wiwin Herdwiani, M.Sc. selaku Ketua Program Studi Jurusan S1 Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
4. Dr. apt. Wiwin Herdwiani, M.Sc. selaku dosen pembimbing utama yang telah memberikan petunjuk, bimbingan, nasehat, dan motivasi kepada penulis selama penelitian sehingga terlaksana dengan baik.
5. apt. Ghani Nurfiana F S, M.Farm. selaku dosen pembimbing pendamping yang telah meluangkan waktu, perhatian, dan keikhlasannya dalam memberikan ilmu dan bimbingan sehingga skripsi ini selesai.
6. apt. Reslely Harjanti, S.Farm. M.Sc selaku dosen pembimbing akademik yang selalu meluangkan waktunya untuk diskusi dan memberikan saran tentang masalah perkuliahan.
7. Sahabat-sahabatku yang sudah banyak membantu dalam memberikan semangat untuk segera menyelesaikan skripsi ini.
8. Seluruh teman-temanku angkatan 2016 Universitas Setia Budi Surakarta.
9. Terimakasih untuk semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu-persatu yang sudah terlibat dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan skripsi ini banyak kekurangan dan masih jauh dari kata sempurna, oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun. Penulis berharap semoga apa yang telah dikemukakan akan berguna baik bagi pembaca pada umumnya, dan secara khusus dapat bermanfaat bagi ilmu kefarmasian.

Surakarta, 30 Juli 2020

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
PENGESAHAN SKRIPSI	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	iii
PERNYATAAN.....	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
INTISARI.....	xiii
ABSTRACT.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian.....	3
D. Manfaat Penelitian.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Kajian Literatur	4
B. Tanaman Manggis	6
1. Klasifikasi tanaman manggis.....	6
2. Nama lain dan nama daerah	7
3. Morfologi tanaman manggis	7
4. Kandungan kimia tanaman.....	7
4.1. Xanton.	7
4.2. Mangostin.....	8
4.3. Katekin.	8
4.4. Tanin.....	8
4.5. Flavonoid.....	8
5. Manfaat tanaman manggis.....	8
C. Simplisia	9
1. Pengertian simplisia	9

2.	Pengambilan simplisia.....	9
3.	Pengeringan	9
4.	Penyimpanan	10
D.	Metode Penyarian.....	10
1.	Pengertian Penyarian.....	10
2.	Ekstrak.....	10
3.	Maserasi.....	10
4.	Pelarut.....	11
E.	Kanker	11
1.	Pengertian.....	11
2.	Sifat sel kanker	12
2.1.	Mempunyai sinyal pertumbuhan sendiri yang dapat memacu daur sel dan tidak dapat dihentikan.	12
2.2.	Sel kanker tidak sensitif terhadap sinyal antiproliferatif.....	12
2.3.	Tidak bisa melakukan apoptosis.	12
2.4.	Sel memiliki kemampuan replikasi yang tidak terbatas.	12
2.5.	Sel memiliki kemampuan membentuk pembuluh darah baru (angiogenesis).....	13
2.6.	Sel menyebar ke jaringan lain (metastasis dan invasi).....	13
2.7.	Sel memiliki kemampuan untuk mengatur proses metabolisme energi.	13
2.8.	Memiliki kemampuan untuk menghindari sistem imun.....	13
2.9.	Inflamasi memicu munculnya kanker.	13
2.10.	Ketidak stabilan genom dan mutasi.....	13
3.	Siklus Sel.....	14
3.1	Fase-G1 (Pasca mitosis).	14
3.2	Fase-S (Sintesis DNA).	14
3.3	Fase-G2 (pra mitosis).	15
3.4	Fase-M (Mitosis).	15
4.	Apoptosis.....	15
5.	Pengobatan Kanker.....	16
5.1	Radioterapi.	16
5.2	Kemoterapi.	16
5.3	Pembedahan.	17
5.4	Imunoterapi.	17
6.	Doxorubicin.....	17
F.	Kanker Payudara	19
G.	Sel T47D.....	20
H.	Sel Vero	21
I.	Uji Sitotoksik.....	21
J.	Metode Aktivasi Antikanker	22
1.	MTT Assay	22

2. Imunositokimia.....	23
K. Antibodi P53.....	24
L. Media DMEM	25
M. Landasan Teori	26
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	28
A. Jenis Penelitian	28
B. Sumber Data Penelitian	28
C. Metode Pengumpulan Data	28
D. Metode Pengolahan Data.....	30
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	31
A. Hasil Penelitian.....	31
1. Kajian aktivitas sitotoksik	31
2. Kajian pengaruh ekspresi protein.	37
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	41
A. Kesimpulan.....	41
B. Saran.....	41
DAFTAR PUSTAKA	42
LAMPIRAN.....	52

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Tanaman manggis	6
2. Siklus Sel	15
3. Struktur Doxorubicin	18
4. Reaksi reduksi MTT Assay	22
5. Bagan pencarian sumber literatur (n = jumlah artikel)	29

DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Kriteria inklusi eksklusi kajian literatur aktivitas sitotoksik Garcinia	29
2. Kriteria inklusi eksklusi kajian literatur ekspresi protein	30
3. Kajian aktivitas sitotoksik Garcinia terhadap berbagai kultur sel kanker.....	31
4. Kajian pengaruh berbagai macam protein terhadap berbagai kultur sel kanker.....	37

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Surat Keterangan Identifikasi Daun Manggis.	52
2. Ethical Clearance Uji Sitotoksik	54

INTISARI

AMANDA OLYVIA RENNISA., KAJIAN LITERATUR AKTIVITAS SITOTOKSIK *Garcinia Sp.* DAN PENGARUHNYA TERHADAP EKSPRESI PROTEIN PADA KULTUR SEL KANKER PAYUDARA, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Kanker payudara merupakan kanker yang menyerang jaringan epitelial payudara, yaitu membran mukosa dan kelenjar sehingga kanker payudara tergolong pada karsinoma. Penyebab kanker payudara sangat beragam, antara lain kerusakan pada DNA yang menyebabkan mutasi genetik. Daun manggis mengandung senyawa flavonoid, tanin dan saponin. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas sitotoksik *Garcinia Sp.* Terhadap kajian kultur sel kanker payudara dan mengetahui pengaruhnya terhadap ekspresi protein kultur sel kanker payudara.

Penelitian ini dilakukan dengan metode kajian literature. Kajian aktivitas sitotoksik dilakukan dengan metode studi literatur review untuk mengetahui aktivitas sitotoksik *Garcinia Sp.* dan pengaruhnya terhadap ekspresi protein kultur sel kanker payudara.

Hasil kajian aktivitas sitotoksik menunjukkan bahwa *Garcinia Sp.* memiliki aktivitas sitotoksik pada kultur sel kanker T47d dan MCF-7 dengan parameter nilai IC_{50} . Hasil kajian pengaruh ekspresi protein pada sel kanker menunjukkan bahwa *Garcinia Sp.*, khususnya pada tanaman manggis dapat meningkatkan beberapa ekspresi protein seperti Bax/Bcl-2, caspase-3, caspase-9 dan P21 sehingga memicu terjadinya apoptosis pada berbagai sel kanker.

Kata kunci : Sitotoksik, *Garcinia Sp.*, Kanker Payudara, Ekspresi protein.

ABSTRACT

AMANDA OLYVIA RENNISA., LITERATURE STUDY OF CYTOTOXIC ACTIVITIES *Garcinia Sp.* AND THE EFFECT ON PROTEIN EXPRESSION IN BREAST CANCER CULTURE, THESIS, FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERCITY, SURAKARTA.

Breast cancer is a cancer that attacks the epithelial tissue of the breast, the mucous membrane and glands so that breast cancer is classified as carcinoma. The causes of breast cancer are very diverse, including damage to DNA that causes genetic mutations. Mangosteen leaves contain flavonoid compounds, tannins and saponins. This study aims to determine the cytotoxic activity of *Garcinia Sp.* Against the study of breast cancer cell culture and determine its effect on the expression of breast cancer cell culture protein.

The research began with study literature. The study of cytotoxic activity was carried out using the literature review study method to determine the cytotoxic activity of *Garcinia Sp.* and its effect on breast cancer cell culture protein expression.

The results of the study of cytotoxic activity showed that *Garcinia Sp.* has cytotoxic activity in T47d and MCF-7 cancer cell cultures with IC50 value parameters. The results of the study of the effect of protein expression on cancer cells indicate that *Garcinia Sp.*, especially in mangosteen plants can increase some protein expression such as Bax / Bcl-2, caspase-3, caspase-9 and P21 so that triggers apoptosis in various cancer cells.

Keywords : Cytotoxic, *Garcinia Sp.*, Breast Cancer, Protein Expression

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Penyakit kanker merupakan masalah kesehatan utama yang menjadi penyebab kematian setelah penyakit kardiovaskuler. Kanker merupakan penyebab kematian paling tinggi di Indonesia maupun di dunia. Menurut WHO (2015), pada tahun 2012 penyakit kanker menjadi penyebab kematian sekitar 8,2 juta orang. Penyakit kanker ditandai dengan pertumbuhan dan perkembangan sel-sel abnormal yang tidak terkontrol dan dapat mengakibatkan kematian (Garcia *et al.* 2007).

Penyakit kanker payudara di Indonesia menduduki peringkat kedua setelah kanker serviks dengan prevalensi kanker payudara sebesar 0,5% pada tahun 2013. Prevalensi kanker payudara tertinggi terdapat pada Provinsi D.I. Yogyakarta yaitu sebesar 2,4%. Estimasi jumlah penderita kanker payudara terbanyak terdapat di provinsi Jawa Tengah (Kemenkes RI 2015).

Pengobatan kanker biasanya dilakukan dengan jalan operasi, kemoterapi, dan radioterapi. Pengobatan kanker selama ini memberikan efek yang tidak diinginkan seperti rasa mual, muntah, sariawan, kerusakan kuku, dan kerontokan rambut (American Cancer Society 2016). Pengobatan kanker tersebut menimbulkan efek yang merugikan, sehingga memicu berkembangnya alternatif pengobatan yang berasal dari alam atau tumbuhan sebagai terapi antikanker.

Tanaman yang berpotensi dikembangkan sebagai obat antikanker adalah tanaman manggis (*Garcinia mangostana* Linn.). Usaha dalam pencegahan dan pengobatan kanker semakin penting mengingat frekuensinya yang cukup tinggi. Usaha dalam pencarian dan memanfaatkan obat tradisional sebagai alternatif pengobatan kanker terus ditingkatkan. Obat tradisional yang dapat digunakan sebagai antikanker adalah tanaman manggis (*Garcinia mangostana* Linn.). Kandungan yang terdapat pada daun manggis (*Garcinia mangostana* Linn.) adalah, xanton, mangostin dan katekin (Mahabusakaram 1987). Daun

manggis juga mempunyai kandungan tanin, flavonoid, saponin dan steroid. (Nurfiana *et al.* 2017).

Penelitian uji sitotoksik yang dilakukan oleh Haryanti *et al.* (2017) pada ekstrak kulit manggis berpotensi sebagai antikanker pada beberapa sel. Penelitian ini dilakukan pengamatan sel setelah perlakuan kedua ekstrak memperlihatkan perubahan morfologi yang mirip dengan kondisi apoptosis. Hasil MTT assay menunjukkan perlakuan ekstrak etanol kulit manggis efektif terhadap sel kanker hepar HepG2 dengan IC_{50} berturut-turut 96,1 dan 87,3 $\mu\text{g/mL}$. Ekstrak etanol kulit manggis memiliki aktivitas sitotoksik juga terhadap sel HeLa, MCF-7, dan T47D dengan rentang IC_{50} 137-660 $\mu\text{g/mL}$. Berdasarkan hasil penelitian ini, ekstrak kulit manggis berpotensi untuk dikembangkan sebagai salah satu alternatif dalam pengobatan kanker. Penelitian ini juga menguji karakterisasi golongan kimia menggunakan KLT, dari hasil karakterisasi tersebut ekstrak mengandung senyawa flavonoid dan terpenoid.

Kandungan dari daun manggis salah satunya adalah flavonoid. Flavonoid memiliki potensi sebagai antioksidan karena memiliki gugus hidroksil yang terikat pada karbon cincin aromatik sehingga dapat menangkap radikal bebas yang dihasilkan dari reaksi peroksidasi lemak. Senyawa flavonoid akan menyumbangkan satu atom hidrogen untuk menstabilkan radikal peroksi lemak (Hamid *et al.* 2010). Flavonoid memiliki aktivitas antioksidan yang berfungsi sebagai pengikat unsur logam berbahaya dalam tubuh (Diniatik *et al.* 2016).

Flavonoid sebagai oksidan yakni melalui mekanisme pengaktifan jalur apoptosis sel kanker. Mekanisme apoptosis sel pada teori ini merupakan akibat fragmentasi DNA. Fragmentasi ini diawali dengan dilepasnya rantai proksimal DNA oleh senyawa oksigen reaktif seperti radikal hidroksil. Flavonoid sebagai penghambat proliferasi sel kanker dengan menghambat aktivitas protein kinase sehingga menghambat jalur transduksi sinyal dari membran sel ke inti sel (Modustriarti *et al.* 2016). Ekstrak daun manggis diketahui mengandung senyawa saponin. Senyawa saponin menyebabkan apoptosis pada sel-sel kanker karena senyawa ini memberikan agen antikanker (Sharma dan Paliwal 2013).

Penelitian dilakukan dengan menggunakan metode kajian literatur karena keterbatasan peneliti melakukan penelitian akibat pandemi Covid-19 yang dapat membatasi peneliti dalam pengambilan data. Tujuan penelitian kajian literatur ini untuk mengetahui aktivitas sitotoksik *Garcinia Sp.* terhadap sel kanker payudara sebagai model sel kanker, dan untuk mengetahui aktivitas *Garcinia Sp.* terhadap ekspresi protein pada kultur sel kanker payudara.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang peneliti merumuskan permasalahan sebagai berikut:

Pertama, apakah tanaman *Garcinia Sp.* mempunyai aktivitas sitotoksik pada sel kanker payudara?

Kedua, apakah tanaman *Garcinia Sp.* berpengaruh meningkatkan ekspresi protein gen terhadap apoptosis sel kanker payudara?

C. Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah, penelitian ini bertujuan untuk:

Pertama, untuk mengetahui kajian aktivitas sitotoksik pada *Garcinia sp.* Pada sel kanker payudara.

Kedua, untuk mengetahui aktivitas *Garcinia Sp.* terhadap meningkatkan ekspresi protein gen terhadap apoptosis sel kanker payudara.

D. Manfaat Penelitian

Hasil dari penelitian ini diharapkan:

Pertama, mengetahui informasi kajian tentang aktivitas sitotoksik pada *Garcinia sp.* Pada sel kanker payudara.

Kedua, mengetahui bahwa *Garcinia Sp.* mempunyai aktivitas meningkatkan ekspresi protein gen terhadap apoptosis sel kanker payudara.