

**KARYA TULIS ILMIAH**

**UJI KOMBINASI EKSTRAK ETIL ASETAT BUAH MENKUDU  
(*Morinda citrifolia* L.) DENGAN SENYAWA *DOXORUBICIN* PADA SEL  
KANKER PAYUDARA MCF-7 SECARA *IN VITRO* DAN *IN SILICO***

**Disusun untuk Memenuhi Salah Satu Syarat Memperoleh Derajat Sarjana  
Farmasi pada Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu  
Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta**



**Disusun oleh**

**DITA PRABANINGRUM HANDAYANI**

**20110350065**

**PROGRAM STUDI FARMASI**

**FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN**

**UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH YOGYAKARTA**

**2015**

## HALAMAN PENGESAHAN

UJI KOMBINASI EKSTRAK ETIL ASETAT BUAH MENKUDU (*Morinda citrifolia* L.) DENGAN SENYAWA *DOXORUBICIN* PADA SEL KANKER PAYUDARA MCF-7 SECARA *IN VITRO* DAN *IN SILICO*

Disusun oleh:

DITA PRABANINGRUM HANDAYANI

20110350065

Telah disetujui dan diseminarkan pada tanggal 23 Mei 2015

Dosen Pembimbing

Rifki Febriansah, M.Sc., Apt  
NIK: 19870227201210 173 188

Dosen Penguji 1

Dosen Penguji 2

Puguh Novi Arsito, M.Sc., Apt  
NIK: 19861107201310 173 224

Dra. Sri Kadarinah., Apt  
NIK: 201202

Mengetahui,

Ketua Program Studi Farmasi  
Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan  
Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

Dra. Salmah Orbayinah, M. Kes., Apt  
NIK: 19680229199409 173 008

## **PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN**

Saya yang bertandatangan dibawah ini:

Nama : Dita Prabaningrum Handayani  
NIM : 20110350065  
Program Studi : Farmasi  
Fakultas : Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Karya Tulis Ilmiah yang saya tulis benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri dan belum 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 tercantum dalam Daftar Pustaka dibagian Karya Tulis Ilmiah ini.

Apabila di kemudian hari terbukti atau dibuktikan KTI ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Yogyakarta, 23 Mei 2015

Yang membuat pernyataan

Dita Prabaningrum Handayani

20110350065

## **MOTTO**

“Karena sesungguhnya di dalam setiap kesulitan itu ada kemudahan.  
Sesungguhnya dalam setiap kesulitan itu ada kemudahan”.

(QS. Al Insyirah: 5-6)

“Niscaya Allah akan meninggikan orang-orang yang beriman di antara kamu dan orang-orang yang berilmu pengetahuan beberapa derajat dan Allah maha mengetahui apa yang kamu kerjakan”

(QS Al-Mujaadilah: 11)

“Meskipun saya mengenyam pendidikan barat, namun pertama-tama saya adalah dan tetap orang Jawa. Maka selama tak menghambat kemajuan, adat akan tetap menduduki tempat yang utama dalam keraton yang kaya akan tradisi ini”

(Paduka Sri Sultan HB IX)

“Sastrojendro hayuningrat lebur dening pangastuti, kejahatan akan hancur oleh bakti suci”

## HALAMAN PERSEMBAHAN

Kupersembahkan Karya Tulis ini kepada:

Allah SWT penguasa semesta alam atas ridho, karunia, nikmat syukur, dan izinnya yang diberikan kepada hambanya semoga karya tulis ini dapat menjadi bagian dari ibadah kepada-Mu dan menambah kecintaan saya terhadap Allah

Panutanku Nabi Muhammad SAW, sholawat dan salam selalu tercurahkan untuknya yang membawa kita dari zaman jahiliyah sampai zaman terang benderang

Papa dan mama tercinta, R. Haryo Pratisto Wirotomo dan RR. Hesty Dyah Supeni. Mereka malaikat tanpa sayap yang dikirimkan untuk selalu mendukung dan mendampingi saya supaya kelak menjadi pribadi yang sukses. Terimalah gelar persembahkanku sebagai bukti kasih dan baktiku

Kakakku yang terbaik, R. Raditya Agung Prasetyo, SP. atas kegigihanmu yang menginspirasi saya dan Keluarga Besar KRT. Chondro Purnomo yang telah memberi dorongan dan doa untuk menjadi pribadi yang lebih baik

Sahabat bercanda dan bertukar pikiran, Ramadhan Syahputra Pohan, nur oktafiyani, yolanati nisaurofifah, vica novalendia, tiara dewi panduwati, desy bintang, mala hikmawan, utari dwi margisuci, andiri niza, nur endah susilowati, fitriannisa F, didy putra wijaya, semoga kita sukses bersama

Keluarga seni tari Sanggar Irama Citra, YPBSM, klub tari farmasi UMY yang telah memberi dukungan

Untuk kawan seperjuangan di HIMFA dan PASSION Farmasi Umy 2011 semoga beberapa tahun kemudian kita dipertemukan kembali dengan kesuksesan masing-masing

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan atas kehadiran Allah SWT, karena dengan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini yang merupakan tugas akhir untuk memenuhi persyaratan dalam memperoleh gelar sarjana farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta.

Karya tulis ini yang berjudul “Uji Kombinasi Ekstrak Etil Asetat Buah Mengkudu (*Morinda Citrifolia* L.) dengan Senyawa *Doxorubicin* pada Sel Kanker Payudara MCF-7 secara *In Vitro* dan *In Silico*”. Meskipun banyak hambatan yang penulis alami dalam proses pengerjaannya. Tujuan dari penelitian ini ialah untuk mengetahui aktivitas kemoterapi pada ekstrak etil asetat buah mengkudu terhadap *doxorubicin* sehingga nantinya dapat dikembangkan sebagai pengobatan kanker payudara.

Dalam penulisan karya tulis ini, penulis tidak lepas dari dukungan dan bimbingan dari berbagai pihak, maka pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Ibu Dra. Salmah Orbayinah, M. Kes., Apt selaku Kepala Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta.
2. Ibu Indriastuti Cahyaningsih, M.Sc., Apt selaku dosen pembimbing akademik, terimakasih atas bimbingan dan nasehatnya selama penulis menuntut ilmu di kampus ini.
3. Bapak Rifki Febriansah, M.Sc., Apt selaku dosen pembimbing Karya Tulis Ilmiah. Terimakasih atas bantuan dan bimbingannya untuk membimbing penulis dalam melakukan penelitian dan penulisan dalam karya tulis ilmiah ini.
4. Bapak Puguh Novi Arsito, M.Sc., Apt selaku dosen penguji 1 dan Ibu Dra. Sri Kadarinah, Apt selaku dosen penguji 2, terimakasih atas masukan yang telah diberikan selama penulisan karya tulis ilmiah ini.

5. Seluruh staf dosen pengajar Farmasi FKIK UMY yang telah mendidik penulis
6. Seluruh staf laboratorium Farmasi FKIK UMY dan staf laboratorium parasitologi KU UGM
7. Semua pihak yang terkait dalam penelitian ini secara langsung maupun tidak langsung dalam penyelesaian karya tulis ilmiah ini.

Semoga Allah SWT membalas semua kebaikan yang telah diberikan selama ini.

Akhir kata dengan segala kerendahan hati penulis menyadari bahwa karya tulis ilmiah ini masih jauh dari sempurna karena sempurna itu hanyalah milik Allah SWT. Oleh karena itu kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan. Semoga karya tulis ini dapat bermanfaat bagi penulis khususnya dan umumnya bagi pembaca dan peneliti selanjutnya.

Yogyakarta, 23 Mei 2015

Penulis

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	1
HALAMAN PENGESAHAN .....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN.....	iii
MOTTO.....	iv
HALAMAN PERSEMBAHAN .....	v
KATA PENGANTAR .....	vi
DAFTAR ISI .....	vii
DAFTAR TABEL .....	x
DAFTAR GAMBAR .....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
INTISARI.....	xiii
ABSTRACT .....	xiv
BAB I PENDAHULUAN .....	1
A. Latar Belakang .....	1
B. Rumusan Masalah .....	4
C. Keaslian Penelitian.....	5
D. Tujuan.....	5
E. Manfaat.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	7
A. Deskripsi Tanaman.....	7
B. Kanker dan Kanker Payudara .....	8
C. <i>Doxorubicin</i> .....	10
D. Ekstraksi dan Maserasi .....	11
E. Kromatografi Lapis Tipis .....	12
F. Uji Sitotoksik .....	12
G. Uji Apoptosis .....	14
H. <i>Molecular Docking</i> .....	15
I. Kerangka Konsep.....	15



J. Hipotesis .....	16
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....	18
A. Desain Penelitian.....	18
B. Waktu dan Tempat Penelitian.....	18
C. Variabel Penelitian .....	18
D. Definisi Operasional.....	20
E. Alat dan Bahan.....	21
F. Cara Kerja.....	23
1. Penyiapan Simplisia Uji.....	23
2. Pembuatan Ekstrak .....	23
3. Uji KLT.....	24
4. Uji <i>In Vitro</i> .....	24
5. <i>Molecular Docking</i> .....	27
G. Skema Langkah Kerja .....	29
H. Analisis Data.....	29
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....	32
A. Hasil .....	32
1. Determinasi Tanaman .....	32
2. Ekstraksi.....	32
3. Kromatografi Lapis Tipis.....	33
4. Uji Sitotoksik.....	35
5. Uji Apoptosis.....	41
6. <i>Molecular Docking</i> .....	42
B. Pembahasan .....	47
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	57
A. Kesimpulan.....	57
B. Saran.....	58
DAFTAR PUSTAKA .....	59
LAMPIRAN .....	67

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 1.</b> Interpretasi Nilai CI .....	31
<b>Tabel 2.</b> Harga <i>Rf</i> pada Plat KLT.....	35
<b>Tabel 3.</b> Persen Hidup Sel MCF-7 dengan Perlakuan EEtM .....	36
<b>Tabel 4.</b> Persen Hidup Sel MCF-7 dengan Perlakuan Dox .....	36
<b>Tabel 5.</b> Persen Hidup Sel MCF-7 dengan Perlakuan EEtM-Dox.....	38
<b>Tabel 6.</b> Harga Indeks Kombinasi pada Perlakuan EEtM-Dox .....	39
<b>Tabel 7.</b> <i>Score Molecular Docking</i> .....	44

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 1.</b> Buah Mengkudu ( <i>Morinda citrifolia</i> L.) .....	7
<b>Gambar 2.</b> Kanker Payudara ditandai Inflamasi Payudara.....	9
<b>Gambar 3.</b> Sel MCF-7 .....	9
<b>Gambar 4.</b> Reaksi MTT menjadi Formazan .....	13
<b>Gambar 5.</b> Bagan Kerangka Konsep .....	16
<b>Gambar 6.</b> Skema Langkah Kerja .....	29
<b>Gambar 7.</b> Profil KLT Setelah Penotolan Ekstrak dan Pembeding .....	34
<b>Gambar 8.</b> Efek Perlakuan Dox dan EEtM Terhadap Viabilitas sel MCF-7. ....	37
<b>Gambar 9.</b> Morfologi Sel MCF-7 Setelah Perlakuan EEtM dan Dox.....	37
<b>Gambar 10.</b> Profil Viabilitas Sel MCF-7 Perlakuan Kombinasi EEtM-Dox .....	39
<b>Gambar 11.</b> Profil Indek Kombinasi EEtM-Dox pada Sel MCF-7 .....	39
<b>Gambar 12.</b> Morfologi Sel MCF-7 pada Perlakuan Kombinasi EEtM-Dox. ....	40
<b>Gambar 13.</b> Pemacuan Apoptosis Sel MCF-7 Akibat Perlakuan Kombinasi.....	42
<b>Gambar 14.</b> Struktur 2D Skopoletin dan Umbeliferon.....	43
<b>Gambar 15.</b> Struktur <i>Native Ligand</i> ER $\alpha$ (3ERT) dan Bcl-xl (4FC) .....	44
<b>Gambar 16.</b> Ikatan ER $\alpha$ dengan Dox, Skopoletin dan Umbeliferon.....	45
<b>Gambar 17.</b> Ikatan Bcl-xl dengan Dox, Skopoletin dan Umbeliferon .....	46

## DAFTAR LAMPIRAN

<b>Lampiran 1.</b> Surat Izin Penelitian di Laboratorium Penelitian UMY .....	68
<b>Lampiran 2.</b> Surat Izin Penelitian di Laboratorium Parasitologi UGM .....	69
<b>Lampiran 3.</b> Surat Determinasi Tanaman.....	70
<b>Lampiran 4.</b> Perhitungan Hasil Uji KLT .....	71
<b>Lampiran 5.</b> Perhitungan Hasil Uji Sitotoksik.....	72
<b>Lampiran 6.</b> Hasil Perhitungan RMSD untuk Protein ER $\alpha$ .....	82
<b>Lampiran 7.</b> Hasil Perhitungan RMSD untuk Protein Bcl-xl.....	82
<b>Lampiran 8.</b> Hasil <i>Molecular Docking Native Ligand</i> dengan ER $\alpha$ .....	82
<b>Lampiran 9.</b> Hasil <i>Molecular Docking Native Ligand</i> dengan Bcl-xl .....	83
<b>Lampiran 10.</b> Skor <i>Docking</i> antara <i>Doxorubicin</i> dan ER $\alpha$ .....	83
<b>Lampiran 11.</b> Skor <i>Docking</i> antara <i>Doxorubicin</i> dan Bcl-xl.....	84
<b>Lampiran 12.</b> Skor <i>Docking</i> antara Skopoletin dan ER $\alpha$ .....	84
<b>Lampiran 13.</b> Skor <i>Docking</i> antara Skopoletin dan Bcl-xl.....	85
<b>Lampiran 14.</b> Skor <i>Docking</i> antara Umbeliferon dan ER $\alpha$ .....	85
<b>Lampiran 15.</b> Skor <i>Docking</i> antara Umbeliferon dan Bcl-xl.....	86

## INTISARI

### UJI KOMBINASI EKSTRAK ETIL ASETAT BUAH MENGGKUDU (*Morinda citrifolia* L.) DENGAN SENYAWA *DOXORUBICIN* PADA SEL KANKER PAYUDARA MCF-7 SECARA *IN VITRO* DAN *IN SILICO*

Kanker payudara merupakan penyebab paling umum kematian akibat kanker pada wanita. Berbagai hal dilakukan untuk mengatasi masalah tersebut salah satunya dengan kemoterapi seperti *doxorubicin*. Penggunaan *doxorubicin* dapat menimbulkan toksik bagi jaringan normal dan resiko resistensi. Oleh karenanya menjadi suatu tantangan untuk dapat memperbaiki paradigma pengobatan kemoterapi. Salah satu pengatasan resistensi kemoterapi yaitu menggunakan agen ko-kemoterapi dengan bahan alam seperti buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.). Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas ekstrak etil asetat buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) (EEtM) sebagai agen ko-kemoterapi dengan *doxorubicin* (Dox) pada sel kanker payudara.

Ekstraksi buah mengkudu dilakukan menggunakan metode maserasi dengan penyari etil asetat dilanjutkan identifikasi senyawa dengan metode Kromatografi Lapis Tipis (KLT), uji kombinasi terhadap sel MCF-7 dengan metode MTT dan uji apoptosis dengan metode *double staining*. Penelitian ini juga dilakukan analisis *in silico* dari kandungan buah mengkudu yaitu skopoletin dan umbeliferon terhadap protein ER $\alpha$  dan Bcl-xl dengan *docking* PLANTS.

Identifikasi senyawa kumarin pada ekstrak terlihat spot biru dengan *Rf* 0,44. Hasil uji kombinasi, terjadi aktivitas sinergis dengan nilai CI sebesar 0,54 pada kombinasi Dox 0,875  $\mu\text{g/mL}$  dan EEtM 240  $\mu\text{g/mL}$ . Dalam uji apoptosis, EEtM memperkuat pemacuan apoptosis oleh Dox pada sel MCF-7. Hasil *molecular docking* menunjukkan senyawa skopoletin dan umbeliferon mempunyai ikatan yang lebih lemah dibandingkan dengan *native ligand* dan *doxorubicin* yaitu sebesar -59,385 dan -66,302 pada ER $\alpha$  sedangkan -73,858 dan -71,898 pada Bcl-xl. Dapat disimpulkan bahwa EEtM berpotensi dikembangkan sebagai agen ko-kemoterapi dengan Dox.

**Kata Kunci:** Ekstrak etil asetat buah mengkudu, *Doxorubicin*, Ko-kemoterapi, sel MCF-7

## ABSTRACT

Breast cancer is the most common cause of death for women. So many efforts have been done to solve that problem, and one of them is using chemotherapy such as doxorubicin. However, the use of doxorubicin can emerge toxic for normal tissue and resistance risk. Therefore, it can be a challenge to fix the paradigm of chemotherapy. One of option to overcome resistance risk is called co-chemotherapy agent using natural substance such as noni (*Morinda citrifolia* L.). This research aims to identify the activity of noni's ethyl acetate extract (*Morinda citrifolia* L.) (EEtM) which for co-chemotherapy agent with doxorubicin (Dox) in breast cancer.

*Morinda's* extraction is done by using maceration method with ethyl acetate solvent, then it is continued by the identification of substance by using Thin Layer Chromatography (TLC), combination test to MCF-7 cell by employing MTT method, and apoptosis test by using double staining method. This research was also conducted by *in silico* analysis of *morinda's* substances which are scopoletin and umbeliferone to ER $\alpha$  and Bcl-xl protein by using docking PLANTS.

It is seen from the identification of coumarin substance in the extract that there is blue spot with Rf 0,44. The result of combination test, there is a synergetic activity with CI valued as 0,54 existing in the combination of Dox 0,875 $\mu$ g/mL and EEtM 240  $\mu$ g/mL. In the apoptosis test, EEtM strengthens the pressing of apoptosis by Dox in MCF-7 cell. The result of molecular docking shows that scopoletin and umbelifrone substance have weaker chemical bond compared to native ligand and doxorubicin, it is -59,385 and -66,302 to ER $\alpha$ . Meanwhile, the result is -73,858 and -71,898 to Bcl-2. Thus, it is concluded that EEtM can be potentially developed as co-chemotherapy agent with Dox

**Key words:** *Morinda's* ethyl acetate, Doxorubicin, Co-chemotherapy, MCF-7 cell

