

**KARYA TULIS ILMIAH**

**PENGARUH EKSTRAK ETANOL KULIT JERUK MANDARIN (*Citrus reticulata*) DALAM MENGHAMBAT MIGRASI SEL KANKER KOLON**

**WiDr SECARA IN VITRO**

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



**Disusun oleh**

**AULIA PRIMASARI**

**20150310101**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH YOGYAKARTA**

**2018**

**HALAMAN PENGESAHAN KARYA TULIS ILMIAH**

**PENGARUH EKSTRAK ETANOL KULIT JERUK MANDARIN (*Citrus reticulata*) DALAM MENGHAMBAT MIGRASI SEL KANKER KOLON  
WiDr SECARA IN VITRO**

Disusun oleh

**AULIA PRIMASARI**

**20150310101**

Telah disetujui dan diseminarkan pada tanggal 27 Oktober 2018

Dosen pembimbing

Dosen penguji



**Dra. Yoni Astuti, M.Kes., Ph.D**

NIK. 19660814199409 173 009



**dr. Indrayanti, Sp. PA**

NIK. 19700810199709 173 029

Mengetahui,

Ka.Prodi Pendidikan Dokter FKIK UMY

Universitas Muhammadiyah Yogyakarta



**Dr. dr. Sri Sundari, M. Kes**

NIK. 19670513199609 173 019

## PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Aulia Primasari  
NIM : 20150310101  
Program Studi : Pendidikan Dokter  
Fakultas : Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

Menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa Karya Tulis Ilmiah ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri dan belum diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi di manapun. Sumber informasi yang berasal dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka di bagian akhir Karya Tulis Ilmiah ini.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan Karya Tulis Ilmiah ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Yogyakarta, 20 Oktober 2018

Yang membuat pernyataan,



Aulia Primasari

## KATA PENGANTAR

*Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.*

Puji syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah yang berjudul “Pengaruh Ekstrak Etanol Kulit Jeruk Mandarin (*Citrus reticulata*) Dalam Menghambat Migrasi Sel Kanker Kolon WiDr Secara *In Vitro*” yang diajukan untuk memenuhi salah satu syarat dalam mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta.

Penulis meyakini bahwa karya tulis ilmiah ini tidak dapat tersusun tanpa bantuan dari berbagai pihak, untuk itu penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan hidayahNya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian karya tulis ilmiah ini.
2. Dr. dr. Wiwik Kusumawati, M. Kes selaku Dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta.
3. dra. Yoni Astuti, M.Kes, Ph.D selaku dosen pembimbing yang telah banyak memberikan bimbingan dan masukan kepada penulis dalam menyelesaikan penelitian karya tulis ilmiah.
4. dr. Indrayanti, Sp. PA selaku dosen penguji atas kritik dan saran sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.
5. Kedua orangtua tercinta Lilik Kristiyanto, SH, MM dan Anik Purwanti yang selalu memberikan doa, motivasi, dukungan, dan didikan yang luar biasa tanpa henti.

6. Adik tercinta, Azalia Kriswinda dan Azarine Brilliani yang selalu memberikan doa dan semangat.
7. Teman-teman sekelompok karya tulis ilmiah yang telah bekerjasama dan membantu menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.
8. Laboran Laboratorium Kultur *in vitro*, mas Adi dan laboran Laboratorium Teknologi Farmasi, mas Satria atas bantuan selama penelitian ini berlangsung.
9. Sahabat-sahabat dan semua pihak yang tidak bisa di sebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa karya tulis ilmiah ini masih jauh dari kesempurnaan, maka dari itu kritik dan saran yang membangun dari pembaca sangat diharapkan untuk penyempurnaan selanjutnya. Semoga karya tulis ilmiah ini dapat bermanfaat bagi penulis dan pembaca.

***Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.***

Yogyakarta, 20 Oktober 2018

Yang membuat pernyataan,

Aulia Primasari

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN KARYA TULIS ILMIAH.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN .....	iii
KATA PENGANTAR .....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR GAMBAR .....	viii
DAFTAR TABEL.....	ix
INTISARI.....	x
ABSTRACT .....	xi
BAB I PENDAHULUAN .....	1
A. Latar Belakang .....	1
B. Rumusan Masalah .....	4
C. Tujuan Penelitian .....	5
D. Manfaat Penelitian .....	5
E. Keaslian Penelitian.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	8
A. Tinjauan Pustaka .....	8
1. <i>Citrus reticulata</i> .....	8
2. Kanker .....	10
3. Kanker Kolon .....	14
4. Sel WiDr.....	20
5. Doxorubicin.....	21
6. Uji Sitotoksik menggunakan MTT Assay .....	22
7. Uji Migrasi .....	24
B. Kerangka Teori.....	25
C. Kerangka Konsep .....	26
D. Hipotesis.....	26
BAB III METODE PENELITIAN.....	27
A. Desain Penelitian.....	27
B. Populasi dan Sampel Penelitian .....	27
1. Populasi .....	27
2. Sampel.....	27
C. Lokasi dan Waktu Penelitian .....	28
D. Variabel Penelitian .....	29
E. Definisi Operasional.....	29
F. Instrumen Penelitian.....	30
1. Uji Sitotoksik dengan metode MTT Assay .....	30
2. Uji Migrasi dengan metode <i>Scratch wound healing assay</i> .....	30
G. Cara Pengumpulan Data.....	31
1. Pembuatan Seri Konsentrasi Larutan Uji.....	31
2. Uji Sitotoksik .....	32
3. Uji Migrasi .....	33
H. Uji Validitas dan Reabilitas .....	35
I. Analisis Data .....	35
J. Etik Penelitian .....	36

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....	37
A. Uji Sitotoksik menggunakan MTT Assay .....	37
B. Uji Migrasi Menggunakan <i>Scratch Wound Healing Assay</i> .....	40
 BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	47
A. KESIMPULAN .....	47
B. SARAN .....	47
 DAFTAR PUSTAKA .....	49
LAMPIRAN .....	55

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. <i>Citrus reticulata</i> .....	8
Gambar 2. Struktur Tangeritin dan Nobiletin .....	9
Gambar 3. Metastasis Sel Kanker .....	14
Gambar 4. Anatomi Kolon.....	15
Gambar 5. Stadium Kanker.....	18
Gambar 6. Sel WiDr.....	21
Gambar 7. Stuktur kimia doxorubicin.....	22
Gambar 8. Grafik persen viabilitas sel WiDr yang diberi ekstrak kulit jeruk Mandarin .....	38
Gambar 9. Grafik persen viabilitas sel WiDr yang diberi doxorubicin .....	39

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian Penelitian.....	6
Tabel 2. Persentase penutupan sel WiDr (% migrasi).....	42
Tabel 3. Interval presentase penutupan sel WiDr .....	42
Tabel 4. Uji Normalitas.....	44
Tabel 5. Test Homogeneity of Variances.....	45
Tabel 6. ANOVA .....	45

## INTISARI

**Latar belakang:** Kanker kolorektum di Indonesia menempati urutan nomer 3 dengan insiden sebesar 12,8 per 100.000 penduduk usia dewasa, dan mortalitas 9,5% dari seluruh kasus kanker (IARC, 2012). Tingginya biaya dan efek samping yang ditimbulkan dari terapi kanker memicu kita untuk menemukan suatu terobosan baru untuk menekan angka peningkatan kanker kolon sedini mungkin, salah satunya melalui sumber daya alam. Kulit jeruk Mandarin mengandung tangeretin dan nobiletin, senyawa flavonoid yang memiliki efek antikanker yang jarang ditemukan pada tanaman lain. Perjalanan penyakit kanker meliputi proses proliferasi dan metastasis. Migrasi termasuk dalam proses metastasis, dimana sel kanker dapat berpindah ke organ lain. Penghambatan migrasi sel kanker kolon penting dilakukan sebagai upaya preventif agar sel kanker tidak bermetastasis ke organ lain. Penelitian ini bertujuan untuk menguji pengaruh ekstrak etanol kulit jeruk Mandarin (*Citrus reticulata*) dalam menghambat migrasi sel kanker kolon WiDr secara *in vitro*.

**Metode penelitian:** Metode penelitian yang digunakan adalah kuantitatif eksperimental laboratorik. Rangkaian penelitian meliputi uji sitotoksik ekstrak etanol kulit jeruk Mandarin (*Citrus reticulata*) pada sel WiDr dengan menggunakan metode MTT assay untuk menentukan viabilitas sel dan uji migrasi menggunakan *scratch wound healing assay* untuk menentukan presentase penutupan sel (persentase migrasi).

**Hasil penelitian:** Uji sitotoksik ekstrak etanol kulit jeruk Mandarin (*Citrus reticulata*) pada sel kanker kolon WiDr memberikan nilai  $IC_{50}$  sebesar 129.5  $\mu\text{g/ml}$  yang termasuk sitotoksik moderat. Sedangkan, pada uji migrasi sel dalam waktu 36 jam dengan menggunakan metode *Scracth wound healing assay* memperoleh hasil bahwa ekstrak etanol kulit jeruk Mandarin (*Citrus reticulata*) mampu menghambat migrasi sel kanker kolon WiDr secara *in vitro*.

**Kesimpulan:** Ekstrak etanol kulit jeruk Mandarin (*Citrus reticulate*) berpengaruh dalam menghambat migrasi sel kanker kolon (WiDr) secara *in vitro* sehingga dapat digunakan sebagai kemoprevensi yang dapat mencegah dan menghambat pertumbuhan sel kanker.

**Kata kunci :** *Citrus reticulata*, WiDr, migrasi.

## ABSTRACT

**Background:** Colorectal cancer is the third leading frequently cancer in Indonesia with the incidence is 12.8 per 100,000 of adult population, and mortality is 9.5% of all cancer cases (IARC, 2012). The high costs and the side effects caused by cancer therapy trigger us to find new breakthroughs to reduce colon cancer rate as soon as possible, one of them is natural resources. Mandarin orange peel contains tangeretin and nobiletin, flavonoid compounds that have anticancer effects which rarely found in other plants. The pathogenesis of cancer includes proliferation and metastasis. Migration is included in the metastasis process, where cancer cells can move to other organs. The inhibition of colon cancer cell migration is important as a preventive so that cancer cells do not metastasize to other organs. This study aims to find out the effect of ethanolic extract of Mandarin orange peel (*Citrus reticulata*) in inhibiting colon cancer (WiDr) migration in vitro.

**Methods :** The method of this research is “Laboratoric Quantitative Experimental”. The series of studies included cytotoxicity test of ethanolic extract of Mandarin orange peel (*Citrus reticulata*) on WiDr cells using the MTT assay to determine cell viability and Migration test using *scratch wound healing assay* to determine the percentage of cell closure (percentage of migration).

**Results:** Cytotoxicity test of ethanolic extract of Mandarin orange peel (*Citrus reticulata*) on WiDr cells gave IC<sub>50</sub> values of 129.5 µg/ml which included moderate cytotoxic. Meanwhile, cell migration test within 36 hours using the *scracth wound healing assay* method obtained that ethanolic extract of Mandarin orange peel (*Citrus reticulata*) was able to inhibit the migration of colon cancer cell (WiDr) in vitro.

**Conclusion:** Ethanolic extract of Mandarin orange peel (*Citrus reticulate*) has an effect in inhibiting colon cancer cell (WiDr) migration in vitro so it can be used as chemoprevention which can prevent and inhibit cancer cell growth.

**Keywords:** *Citrus reticulata*, WiDr, migration.