

**SKRIPSI**

**AKTIVITAS KEMOPREVENTIF FRAKSI KLOOROFORM  
HERBA BANDOTAN (*Ageratum conyzoides L.*) TERHADAP  
EKSPRESI PROTEIN VEGF PADA HEPAR TIKUS  
GALUR *SPRAGUE DAWLEY* TERINDUKSI  
DMBA SECARA *IN VIVO* DAN *IN SILICO***

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



**Disusun oleh  
HENI RATNASARI  
20150350026**

**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH YOGYAKARTA  
2018**

## PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Heni Ratnasari  
NIM : 20150350026  
Program Studi : Farmasi  
Fakultas : Kedokteran dan Ilmu Kesehatan  
Judul Penelitian : “Aktivitas Kemopreventif Fraksi Kloroform Herba Bandotan (*Ageratum conyzoides L.*) terhadap Ekspresi Protein VEGF pada Hepar Tikus Galur *Sprague dawley* Terinduksi DMBA secara *In Vivo* dan *In Silico*”

Menyatakan bahwa karya ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan sepanjang pengetahuan saya tidak berisi materi yang telah dipublikasikan atau ditulis oleh orang lain atau telah digunakan sebagai persyaratan penyelesaian studi di perguruan tinggi lain kecuali pada bagian-bagian tertentu saya ambil sebagai acuan dan dinyatakan dalam teks. Selanjutnya apabila ada hal-hal yang tidak sesuai sepenuhnya menjadi tanggung jawab peneliti.

Yogyakarta, 22 Juli 2019

Yang menyatakan

Heni Ratnasari  
NIM. 20150350026

## **MOTTO**

Jadilah seperti seekor lebah:

Memakan sesuatu yang baik-baik saja dan hanya mengeluarkan yang baik pula.

Jika hinggap di atas sebatang tangkai, ia tidak mematahkannya, menyentuh nektar tapi tidak merusaknya, dan mengeluarkan madu tanpa pernah menyengat.

Ia terbang dengan rasa cinta dan hinggap dengan tali kasih.

Ia memiliki dengungan suka cita dan bisikan kerelaan laksana duta kerajaan langit yang turun ke bumi.

**Menjadi Wanita Paling Bahagia**

(Syaiikh Dr. Aaidh ibn Abdullah al-Qarny)

## **HALAMAN PERSEMBAHAN**

**A sweet message for cancer survivors,**

**“CANCER IS NOT DEATH SENTENCE, BUT RATHER IT IS A LIFE SENTENCE; IT  
PUSHES ONE TO LIVE”**

**-Marcia Smith-**

## KATA PENGANTAR

*Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh,*

Dengan penuh rasa syukur atas kehadiran Allah SWT yang telah mencurahkan rahmat, karunia dan hidayah-Nya sehingga penulis diberi kesempatan menyusun dan menyelesaikan penelitian yang berjudul “AKTIVITAS KEMOPREVENTIF FRAKSI KLOOROFORM HERBA BANDOTAN (*Ageratum conyzoides L.*) TERHADAP EKSPRESI PROTEIN VEGF PADA HEPAR TIKUS GALUR *SPRAGUE DAWLEY* TERINDUKSI DMBA SECARA *IN VIVO* DAN *IN SILICO*”.

Karya ini disusun sebagai salah satu syarat menyelesaikan pendidikan S1 Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta. Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. Ibu Sabtanti Harimurti, Ph.D., Apt selaku Ketua Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta.
2. Bapak Rifki Febriansah, M.Sc., Apt selaku dosen pembimbing penulis yang telah memberikan amanah, bimbingan, serta dukungannya sehingga semua rangkaian proses penelitian dapat terlewati.
3. Ibu Sri Tasminatun, M.Sc., Apt & Bapak Puguh Novi Arsito, M.Sc., Apt sebagai dosen penguji yang selalu memberi dorongan motivasi sehingga semua proses dapat berjalan sebaik-baiknya.
4. Kedua orangtuaku (Bp. Harjito & Ibu Siti Sunardiah) yang tidak pernah patah semangat mendidik, menasehati, mendoakan, dan menyayangi penulis tiada akhir.
5. Kakakku (Arum Diah Sintaresmi & Wahyu Lestaringrum), kakak ipar (Didik Pebriyanto & Meli Hermanto) yang telah menjadi sosok tauladan bagi penulis.
6. Untuk yang tersayang, keponakan tante (Rizky Musyaffa & Alya Humaira Saqhi) terimakasih sudah menyebarkan tawa yang selalu berujung rindu.
7. Keluarga besar penulis, penulis mengucapkan terimakasih yang begitu dalam atas seluruh perhatian dan kasih sayangnya.
8. Teruntuk teman istimewa yang selalu setia mendengarkan, menghibur, memotivasi dan meluangkan waktunya, M. Fahmi Rozi & Ratna Nurul Hidayah.
9. Teman-teman dekat penulis, Alifah Hasna, Martha Aldinia, Innaya Untari, Aulia Rahma dan Nabila Kaulika yang tidak pernah bosan mengingatkan penulis.
10. Teman-teman baik penulis, Putri Setio Pangestuti, Rindhy Dwiantikagustin yang tiada berhenti memotivasi dan mendoakan.
11. Keluarga besar *Pyramidian* atas segala bantuan dan semangatnya. Terimakasih atas 4 tahun yang begitu berharga, disana penulis banyak mendapatkan ilmu serta teman baru yang luar biasa.

12. Tanpa mengurangi rasa hormat, penulis juga mengucapkan terimakasih kepada seluruh dosen dan staff Farmasi FKIK UMY, Tim LPKA Center dan Kemristekdikti yang telah mendukung penelitian ini baik secara moral maupun material.
13. Keluarga besar Tim Riset Antikanker Farmasi FKIK UMY yang tidak pernah lelah menjadi tempat bertukar pikiran.
14. Seluruh staff laboratorium FKIK UMY, LPPT & FKH UGM & Farmasi UAD yang telah memberikan uluran tangan sehingga satu demi satu rangkaian penelitian ini dapat terselesaikan.
15. Seluruh *civitas akademika* Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, yang selalu memberikan wadah bagi penulis untuk belajar dan memahami ilmu baru yang diberikan.

Harapan penulis, semoga segala bentuk bantuan yang diberikan menjadikan ladang amal dan mendapat balasan yang lebih dari Allah SWT. Aamiin.

*Wassalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.*

Yogyakarta, 22 Juli 2019

Penulis,

Heni Ratnasari

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN.....	iii
MOTTO .....	iv
HALAMAN PERSEMBAHAN .....	v
KATA PENGANTAR .....	vi
DAFTAR ISI .....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR GRAFIK.....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xxiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
INTISARI.....	xvi
ABSTRACT.....	xvii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Perumusan Masalah.....	5
C. Keaslian Penelitian .....	6
D. Tujuan Penelitian.....	8
E. Manfaat .....	9
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	10
A. Kanker Hepar.....	10
1. Pengertian.....	10
2. Epidemiologi .....	11
3. Etiologi .....	11
B. c-Myc.....	11
C. VEGF.....	12
D. Bandotan ( <i>Ageratum conyzoides</i> L.).....	13
1. Klasifikasi.....	13
2. Morfologi .....	14
3. Manfaat.....	15
4. Kandungan Kimia.....	15
E. Ekstraksi dan Fraksinasi .....	16
1. Ekstraksi .....	16
2. Fraksinasi .....	16
F. Kromatografi Lapis Tipis .....	16
G. Pengamatan Histologi.....	17
1. <i>Haematoxylin-Eosin</i> .....	17
2. <i>Immunohistochemistry</i> .....	18

H. <i>Molecular Docking</i> .....	19
I. Kerangka Konsep.....	20
J. Hipotesis .....	21
BAB III METODE PENELITIAN.....	22
A. Desain Penelitian .....	22
B. Tempat dan Waktu.....	22
1. Tempat.....	22
2. Waktu Penelitian .....	22
C. Besar Sampel .....	23
D. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional.....	23
1. Variabel Penelitian .....	23
2. Definisi Operasional.....	23
E. Instrument Penelitian .....	24
1. Determinasi .....	24
2. Ekstraksi dan Fraksinasi.....	24
3. Kromatografi Lapis Tipis .....	25
4. <i>Molecular Docking</i> .....	25
5. Uji Karsinogenesis .....	25
6. Pembuatan Preparat Histopatologi .....	25
7. Pengamatan Histologi .....	25
F. Prosedur Penelitian .....	26
1. Determinasi Tanaman .....	26
2. Pembuatan Senyawa Uji.....	26
3. Uji Kandungan Senyawa Kimia.....	27
4. <i>Molecular Docking</i> .....	27
5. Uji Karsinogenesis .....	31
6. Pembuatan Preparat Histopatologi .....	33
7. Pengamatan Histologi .....	35
G. Skema Langkah Kerja .....	37
H. Analisis Data.....	38
1. Uji Kromatografi Lapis Tipis .....	38
2. Uji <i>In Silico</i> .....	38
3. Uji <i>Haematoxylin-Eosin</i> .....	38
4. Uji <i>Imunohistochemistry</i> .....	39
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....	40
A. Hasil Penelitian .....	40
1. Determinasi Tanaman.....	40
2. Ekstraksi dan Fraksinasi.....	40
3. Identifikasi denyawa dengan KLT .....	41
4. <i>Docking Molekuler</i> .....	43



5. Uji Karsinogenesis.....	50
6. Pengamatan histologi dengan metode <i>Haematoxylin-Eosin</i> .....	52
7. Pengamatan histologi dengan metode <i>Immunohistochemistry</i> .....	55
B. Pembahasan.....	57
1. Determinasi Tanaman.....	57
2. Ekstraksi dan Fraksinasi.....	57
3. Identifikasi denyawa dengan KLT.....	59
4. <i>Docking</i> Molekuler.....	66
5. Uji Karsinogenesis.....	70
6. Pengamatan histologi dengan metode <i>Haematoxylin-Eosin</i> .....	72
7. Pengamatan histologi dengan metode <i>Immunohistochemistry</i> .....	74
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	76
DAFTAR PUSTAKA.....	78
LAMPIRAN.....	84

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 1.</b> Struktur 3D Protein c-Myc .....	12
<b>Gambar 2.</b> Struktur 3D Protein VEGF .....	13
<b>Gambar 3.</b> Bandotan ( <i>Ageratum conyzoides</i> L.) .....	13
<b>Gambar 4.</b> Macam-macam Flavonoid .....	15
<b>Gambar 5.</b> Skema Kerangka Konsep .....	20
<b>Gambar 6.</b> Skema Langkah Kerja .....	37
<b>Gambar 7.</b> Gambaran Hepatosit Normal .....	38
<b>Gambar 8.</b> Struktur DMBA .....	50
<b>Gambar 9.</b> Gambaran Histologi Hepar Tikus .....	52
<b>Gambar 10.</b> Hasil Pengamatan Uji HE .....	53
<b>Gambar 11.</b> Ekspresi Protein VEGF .....	55
<b>Gambar 12.</b> Hasil Pengamatan Uji IHC .....	56
<b>Gambar 13.</b> <i>Chamber Twin trough</i> .....	63
<b>Gambar 14.</b> Penotolan terhadap Visualisasi Bercak KLT .....	64
<b>Gambar 15.</b> Pengaturan interaksi HGF terhadap jalur JAK/STAT3 .....	67
<b>Gambar 16.</b> Senyawa polimetoksiflavon terhadap angiogenesis .....	69
<b>Gambar 17.</b> Histologi sel hepar normal .....	73

## DAFTAR GRAFIK

<b>Grafik 1.</b> Perkembangan Profil Berat Badan Tikus.....	51
<b>Grafik 2.</b> Perbandingan Jumlah Sel Normal dan Sel Rusak.....	54
<b>Grafik 3.</b> Hasil <i>scoring</i> VEGF pada pewarnaan IHC.....	56

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 1.</b> Perbandingan Keaslian Penelitian dengan Penelitian Sebelumnya.....	6
<b>Tabel 2.</b> <i>Time line</i> Perlakuan Hewan Uji.....	32
<b>Tabel 3.</b> <i>Scoring</i> dan Klasifikasi Pengecatan IHC .....	39
<b>Tabel 4.</b> Profil Kromatografi Lapis Tipis FKHB.....	42
<b>Tabel 5.</b> Hasil Identifikasi Senyawa Flavonoid .....	43
<b>Tabel 6.</b> Nilai Skor <i>Docking</i> .....	44
<b>Tabel 7.</b> Visualisasi Protein Target.....	46
<b>Tabel 8.</b> Visualisasi 2D interaksi asam amino dengan protein target.....	48
<b>Tabel 9.</b> Hasil pengamatan jumlah sel rusak dan sel normal pengamatan HE.....	54
<b>Tabel 10.</b> <i>Scoring</i> VEGF pada pewarnaan IHC.....	55
<b>Tabel 11.</b> <i>Scoring</i> VEGF pada pewarnaan IHC.....	57
<b>Tabel 12.</b> Nilai K dan Log P.....	60
<b>Tabel 13.</b> Sorbent berdasarkan Kemampuan Pemisahan.....	62

## DAFTAR LAMPIRAN

<b>Lampiran 1.</b> Hasil Determinasi Herba Bandotan .....	85
<b>Lampiran 2.</b> Skrining Fitokimia <i>Ageratum Conyzoides L.</i> .....	87
<b>Lampiran 3.</b> <i>Polarity Solvents</i> .....	88
<b>Lampiran 4.</b> <i>Solvent Miscibility and Viscosity Chart</i> .....	89
<b>Lampiran 5.</b> <i>Recommended Solvent for TLC</i> .....	90
<b>Lampiran 6.</b> Penafsiran bercak flavonoid .....	91
<b>Lampiran 7.</b> Perhitungan Rendemen Ektrak FKHB .....	92
<b>Lampiran 8.</b> Perhitungan nilai R <sub>f</sub> .....	93
<b>Lampiran 9.</b> <i>Ethical Clearance</i> .....	94
<b>Lampiran 10.</b> Catatan Perubahan Berat Badan Tikus .....	95
<b>Lampiran 9.</b> Turnitin .....	96
<b>Lampiran 10.</b> Dokumentasi .....	97