“Aktivitas Antikanker Senyawa *δ-tocotrienol* (*δ-T3*) Minyak Kelapa Sawit (*Elaeis guineensis* Jacq.) Secara *In Vitro* Pada Sel *HeLa* Kanker Serviks "

SKRIPSI

UMSU
Unggul | Cerdas | Terpercaya

Oleh:

Popy Cindisya Suwandari

2108260247

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

MEDAN

2025

“Aktivitas Antikanker Senyawa *δ-tocotrienol* (*δ-T3*) Minyak Kelapa Sawit (*Elaeis guineensis* Jacq.) Secara *In Vitro* Pada Sel *HeLa* Kanker Serviks "

Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh kelulusan Sarjana Kedokteran

Oleh:

Popy Cindisya Suwandari

2108260247

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

MEDAN

2025

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertandatangan dibawah ini menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

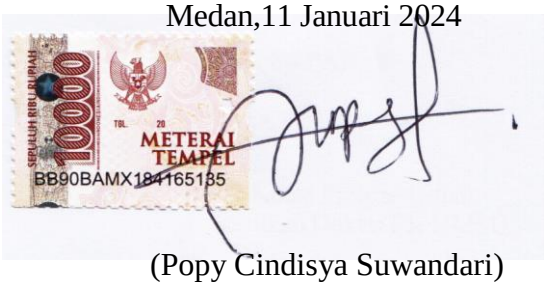
Nama : Popy Cindisya Suwandari

NPM : 2108260247

Judul Skripsi : Aktivitas Antikanker Senyawa *δ- tocotrienol* (δ-T3) Minyak Kelapa Sawit (*Elaeis guineensis* Jacq.) Secara *In Vitro* Pada Sel *HeLa* Kanker Serviks

Demikianlah pernyataan ini saya perbuat, untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Medan,11 Januari 2024



(Popy Cindisya Suwandari)

MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI, PENELITIAN & PENGEMBANGAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN
Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7333162 Ext. 20 Fax. (061) 7363488
Website : fk@umsu@ac.id

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَٰنِ الرَّحِيمِ

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh

Nama : Popy Cindisya Suwandari

NPM : 2108260247

Judul : **Aktivitas Antikanker Senyawa *δ-tocotrienol* (δ-T3) Minyak Kelapa Sawit (*Elaeis guineensis* Jacq.) Secara *In Vitro* Pada Sel *HeLa* Kanker Serviks**

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

DEWAN PENGUJI

Pembimbing,

(Assoc. Prof. Dr. dr. Humairah Medina Liza Lubis, M.Ked.(PA)., Sp.PA)

Mengetahui,

Dekan FK UMSU

(dr. Siti Masliana Siregar, Sp. THT-KL(K))
NIDN:0106098201

Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter FK UMSU

(dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked)
NIDN: 0112098605

Ditetapkan di : Medan
Tanggal :13 Januari 2025

Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum warahmatullahi wabarakatuh

Segala puji bagi Allah SWT yang telah memberikan saya kemudahan sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini dengan tepat waktu. Tanpa pertolongannya tentu saja saya tak sanggup dalam menyelesaikan skripsi ini dengan baik. Shalawat serta salam saya kirimkan kepada junjungan kita yaitu nabi Muhammad SAW yang kita nanti nantikan syafaatnya di akhirat kelak.

Saya mengucapkan syukur kepada Allah SWT yang telah memberikan nikmat sehatnya, baik itu sehat secara fisik maupun akal pikiran, sehingga saya mampu menyelesaikan pembuatan skripsi dengan judul "Aktivitas Antikanker Senyawa *δ-tocotrienol* (*δ-T3*) Minyak Kelapa Sawit (*Elaeis guineensis* Jacq.) Secara *In Vitro* Pada Sel *HeLa* Kanker Serviks"

Saya juga menyadari banyak pihak yang membantu dalam terselesaikannya skripsi ini. Segala bentuk bantuan, baik berupa dukungan moril dan materil sangat membantu saya dalam menyelesaikan pengerjaan skripsi. Dengan demikian saya ucapkan terima kasih dengan ketulusan hati kepada pihak-pihak yang telah membantu dan membimbing saya selama menyusun skripsi ini, yakni kepada:

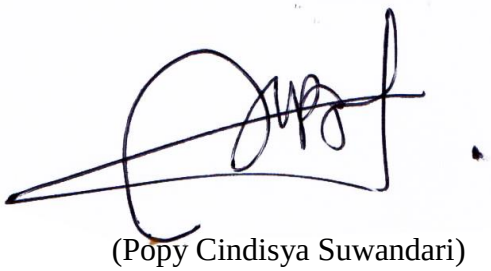
1. dr. Siti Masliana Siregar, Sp. THT-KL, selaku Dekan Fakultas Kedokteran.
2. dr. Desi Isnayanti, M.Pd. Ked, selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter.
3. Assoc. Prof. Dr. dr. Humairah Medina Liza Lubis, M. Ked (PA)., Sp. PA selaku dosen pembimbing skripsi, yang selalu menyediakan waktu, pikiran, tenaga, cinta dan kasih sayang serta dukungan untuk penulis untuk dapat menyelesaikan jenjang sarjana ini dengan status mahasiswa berprestasi, tak hanya sebagai dosen pembimbing skripsi melainkan juga membimbing dalam hal kehidupan tentang kesuksesan dunia dan akhirat yang membuat penulis termotivasi untuk menjadi seperti beliau yang mengajarkan tentang bagaimana meraih kesuksesan dunia dan akhirat.

4. Ayahanda Irwansyah, terimakasih selalu berjuang untuk kehidupan penulis, untuk cinta dan kasih sayang, doa-doa serta motivasi untuk penulis hingga penulis mampu menyelesaikan studi sampai kejenjang sarjana, yang membuat penulis termotivasi untuk bisa menjadi seseorang yang berarti dikehidupan dunia dan akhirat.
5. Pintu surgaku, Ibunda Susi Verana, terimakasih atas setiap doa-doa yang sudah dilangitkan untuk penulis, terimakasih atas setiap cinta dan kasih sayang serta dukungan dan motivasi tentang kegagalan dan kesuksesan yang diraih penulis hingga penulis mampu menyelesaikan studi sampai kejenjang sarjana, yang membuat penulis memiliki motivasi dalam hal kehidupan yang menjadi lebih baik lagi.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna, karena dengan segala keterbatasan pengetahuan dan pengalaman yang masih harus penulis tingkatkan lagi agar bisa lebih baik kedepannya. Untuk itu, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara penulis sangat menerima kritik dan saran yang membangun dari pihak manapun. Semoga skripsi ini bermanfaat untuk siapapun yang membacanya.

Medan, 27 Desember 2024

Penulis



(Popy Cindisya Suwandari)

PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai sivitas akademika Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, saya yang bertandatangan di bawah ini :

Nama : Popy Cindisya Suwandari

NPM : 2008260075

Fakultas : Pendidikan Dokter

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Hak Bebas Royalti Noneksklusif atas skripsi saya yang berjudul : "Aktivitas Antikanker Senyawa *δ-tocotrienol* (*δ-T3*) Minyak Kelapa Sawit (*Elaeis guineensis* Jacq.) Secara *In Vitro* Pada Sel *HeLa* Kanker Serviks ".

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksiklusif ini Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat dan mempublikasikan tugas akhir selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta. Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di: Medan

Pada tanggal: 13 januari 2025

Yang Menyatakan,

(Popy Cindisya Suwandari)

ABSTRAK

Pendahuluan: Kanker serviks merupakan suatu keganasan primer serviks yang berasal dari metaplasia epitel di daerah Sambungan Skuamo Kolumnar. Penyakit ini merupakan jenis kanker kedua terbanyak yang diderita wanita di seluruh dunia. Kanker serviks disebabkan oleh *Human Papillomavirus* yang muncul akibat adanya protein *E6* dan *E7* yang menghambat kerja *tumor supressor gen p53* dan *Protein Retinoblastoma (pRb*). Terapi kanker konvensional memiliki efek samping yang sangat merugikan. Bahan alam yang digunakan pada penelitian ini adalah minyak kelapa sawit *(Elaeis guineensis* Jacq*.)* yang diketahui mempunyai aktifitas antikanker secara empiris dan secara ilmiah **Metode:** Penelitian ini menggunakan metode *in vitro* digunakan untuk menyelidiki lebih lanjut potensi ilmiah *δ-tocotrienol* sebagai agen antiproliferatif untuk kanker serviks. **Hasil:** Berdasarkan pengujian *in vitro* menggunakan uji MTT menunjukkan nilai *IC50* sebesar 1,141 µg/mL untuk ekstrak minyak kelapa sawit pada konsentrasi 25 µg/mL, tergolong sangat efektif sebagai agen antikanker. **Kesimpulan**; Senyawa *δ-tocotrienol* minyak sawit dapat dijadikan sebagai terapi alami kanker serviks yang tertuju langsung pada target protein E6 dan E7.

Kata Kunci: *δ-tocotrienol, E6, E7,* Sel *Hela* , *in vitro*, kanker serviks

ABSTRACT

Introduction : *Cervical cancer is a primary malignancy of the cervix originating from epithelial metaplasia in the Squamocolumnar Junction area. This disease is the second most common type of cancer suffered by women worldwide. Cervical cancer is caused by the Human Papillomavirus which appears due to the presence of E6 and E7 proteins that inhibit the work of the tumor suppressor gene p53 and Retinoblastoma Protein (pRb). Conventional cancer therapy has very detrimental side effects. The natural ingredients used in this study are palm oil (Elaeis guineensis Jacq.) which is known to have anticancer activity empirically and scientifically* ***Methods:*** *This study used an in vitro method used to further investigate the scientific potential of δ-tocotrienol as an antiproliferative agent for cervical cancer.****Results:*** *Results: Based on in vitro testing using the MTT test, the IC50 value was 1.141 µg/mL for palm oil extract at a concentration of 25 µg/mL, which is classified as very effective as an anticancer agent.****Conclusions:*** *Conclusion. The δ-tocotrienol compound in palm oil can be used as a natural therapy for cervical cancer that targets the E6 and E7 proteins.*

Keywords *δ-tocotrienol, E6, E7, Sel Hela , in vitro, kanker serviks*

DAFTAR ISI

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS ..... **ii**

HALAMAN PENGESAHAN ..... **iii**

KATA PENGANTAR ..... **iv**

PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS ..... **vi**

ABSTRAK ..... **vii**

ABSTRACT ..... ***viii***

DAFTAR ISI ..... **ix**

DAFTAR GAMBAR ..... **xii**

DAFTAR TABEL ..... **xiii**

DAFTAR LAMPIRAN ..... **xiv**

BAB I **1**

PENDAHULUAN **1**

1.1. Latar Belakang **3**

1.2. Rumusan Masalah **3**

1.3. Tujuan Khusus Penelitian **4**

1.3.1. Tujuan Umum 4

1.3.2. Tujuan Khusus 4

1.4. Manfaat Penelitian **4**

1.4.1. Bagi Peneliti 4

1.4.2. Bagi Masyarakat 4

1.4.3. Bagi Tenaga Kesehatan 4

1.5. Hipotesis **4**

BAB II **5**

TINJAUAN PUSAKA **5**

2.1. Minyak Kelapa Sawit (*Elaeis guineensis* Jacq.) **5**

2.2. Kanker Serviks **5**

2.3. Mutasi Gen pada Kanker Serviks **6**

2.3.1 Mutasi *tumor supressor gene p53* 6

2.3.2. Oncoprotein E6 dan E7 *Human Papillomavirus* 6

2.4. Variabel Penelitian **7**

2.5. Kerangka Konsep **7**

2.6. Hipotesis **7**

BAB III **8**

METODE PENELITIAN **8**

3.1. Definisi Operasional **8**

3.2. Jenis dan Rancangan Penelitian **8**

3.3. Waktu dan Tempat Penelitian **8**

3.4. Sampel Bahan Penelitian **9**

3.4.1. Bahan 9

3.4.2. Alat 9

3.5. Metode Pengumpulan Data **9**

3.6. Pengelolaan dan Analisis Data **9**

3.6.1. Uji sitotoksisitas **9**

3.6.2. Uji antiproliferatif **9**

3.7. Penafsiran dan Penyimpulan Hasil Penelitian **10**

3.8. Prosedur Penelitian **10**

3.8.1. Determinasi tanaman dan pembuatan ekstrak 10

3.8.2. Analisis *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) 10

3.8.3. Analisis Pembuatan media biakan dan media penumbuh sel 11

3.8.4. Preparasi sel *HeLa* 11

3.8.4.3. Uji sitotoksisitas dan antiproliferatif 12

BAB IV 13

HASIL DAN PEMBAHASAN 13

3.10. Indikator Capaian Penelitian 13

4.1. Hasil Penelitian 14

4.1.1. Hasil Uji Buah Kelapa Sawit 14

4.1.2. Hasil Analisis HPLC pada Minyak Kelapa Sawit 14

4.1.3. Hasil Analisis *In Vitr*o dengan Treatment Kelapa Sawit 14

4.2 Pembahasan 16

BAB V 17

KESIMPULAN DAN SARAN 17

5.1 Kesimpulan 17

5.2. Saran 17

DAFTAR PUSTAKA 17

LAMPIRAN 19

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Kerangka Konsep 7

Gambar 4. 1Analisis *In Vitro* dengan *Treatment* Kelapa Sawit 15

Gambar 4. 2 Hasil *IC50* 15

DAFTAR TABEL

Tabel 4. 1. Hasil uji sitotoksik 15

Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. *Ethical Clearance* 19
Lampiran 2. Surat hasil identifikasi tanaman di Laboratorium Herbarium Medanese (MEDA) Universitas Sumatera Utara 21
Lampiran 3. Surat izin penelitian dari Laboratorium Klaster *Stem Cells & Tissue Engineering Research Center* 21
Lampiran 4. Surat izin penelitian ke PT. Perkebunan Nusantara IV Kebun Adolina 22
Lampiran 5. Surat hasil identifikasi minyak kelapa sawit di Laboratorium
Lampiran 5. Pusat Penelitian Kelapa Sawit (PPKS) *Indonesian Oil Palm Research Institute* 23
Lampiran 6. Hasil Uji Statistik 24
Lampiran 7. Artikel Publikasi 26
Lampiran 8. Dokumentasi 34
Lampiran 9. Daftar Riwayat Hidup Penulis 35
Lampiran 10. Sertifikat PIMNAS-36 36

Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kanker merupakan salah satu penyebab kematian yang serius di dunia. Pada tahun 2018 *International Agency for Research on Cancer* mencatat sekitar 12,6 juta kasus baru kanker serviks di seluruh dunia, menyebabkan kematian sebanyak 5,8 juta kasus tiap tahun[16]. Indonesia memiliki tingkat kematian kanker serviks yang cukup tinggi, yaitu peringkat ke-8 di Asia Tenggara sedangkan di Asia peringkat ke-23[15]. Penyakit tersebut terutama dipicu oleh infeksi persisten *Human Papillomavirus* dengan jenis yang memiliki risiko onkogenik tinggi yang menghinggapi bagian serviks[18].

Cervical cancer merupakan salah satu *kanker* yang menyerang di leher rahim akibat perubahan *epithelial cell* pada area transisi antara mukosa vagina dan mukosa saluran serviks, yang dikenal sebagai Sambungan *Skuamo-Kolumnar* (SSK). Penyakit ini adalah salah satu jenis kanker yang paling prevalen pada wanita di seluruh dunia, menempati peringkat kedua setelah kanker payudara. Kanker serviks umumnya menyerang wanita dalam rentang usia 35 hingga 55 tahun dan sering dikaitkan dengan infeksi *human papillomavirus*[18].

Kanker serviks disebabkan oleh virus *Human Papillomavirus* yang ditularkan melalui transmisi seksual. Prosesnya dimulai dengan lesi prakanker yang berpotensi dan berubah menjadi invasif dalam beberapa tahun. Infeksi HPV dimulai ketika virus masuk ke dalam lapisan *cervical epithelial cell* melalui luka kecil atau mikroabrasi. Jika virus berhasil melekat pada *cervical epithelial cell*, maka virus akan diinternalisasi oleh sel dan memulai proses penggandaan diri dengan mengambil alih sistem ekspresi genetik sel pejamu. E6 dan E7 memainkan peran penting dalam proses ini dengan enghalangi aktivitas protein *p53* yang menghambat pertumbuhan tumor dan *Retinoblastoma Protein* (*pRb*), sehingga sel mengalami pembelahan yang tidak terkendali dan kehilangan kemampuan untuk mati. Jika Proses ini berlanjut tanpa diatasi oleh sistem kekebalan tubuh, maka infeksi HPV dapat berlanjut secara terus-menerus dan menyebabkan kanker serviks[19].

Pengobatan kanker yang umum dilakukan seperti kemoterapi, vaksinasi kanker, pembedahan tumor, terapi radiasi, imunoterapi, terapi fotodinamik, transformasi atau kombinasi sel punca seringkali disertai dengan efek samping yang merugikan. Namun, penelitian terkini menunjukkan bahwa fitokimia dan turunannya dapat menjadi alternatif pengobatan yang lebih efektif dan aman. Sejak zaman kuno, tanaman dan senyawa bioaktifnya sudah digunakan selama bertahun-tahun sebagai obat tradisional untuk mengobati berbagai penyakit salah satunya *cancer*. Beberapa penelitian ilmiah telah membuktikan bahwa senyawa fitokimia tertentu memiliki potensi anti-kanker yang signifikan, sehingga menawarkan harapan baru dalam pengobatan kanker [4].

Penelitian ini menggunakan minyak kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq.) sebagai bahan alam yang memiliki aktivitas antikanker. Ekstrak kelapa sawit mengandung banyak zat asam lemak seperti palmitat dan oleat, serta fitonutrien seperti karoten, vitamin E, dan fenol[1,6,8] Aktifitas antikanker *tocotrienol* pada *castration- resistant prostate cancer* dengan penilaian apoptosis, autofagi dan paraptosis[4]. *δ-tocotrienol* melemahkan invasi tumor dan metastasis dengan merepresi *MMP-9/uPA* melalui downregulasi jalur *Notch-1* dan *NF-κB* dan upregulasi *miR-451*. Dari data tersebut dibuktikan bahwa *δ-tocotrienol* kemungkinan memiliki manfaat terapeutik potensial terhadap metastasis *non small cell carcinoma lung cancer*[10]. Banyak penelitian *δ-tocotrienol* dari berbagai bahan alam yang tertuju pada berbagai mekanisme (*pathway*) kejadian kanker (karsinogenesis), Namun, penelitian tentang *δ-tocotrienol* pada kanker serviks masih sangat terbatas, terutama dalam hal pengujian antikanker pada E6 dan E7 HPV. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk menginvestigasi potensi *δ-tocotrienol* yang terkandung dalam kelapa sawit sebagai agen antikanker pada kanker serviks.

Tanaman kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq.) merupakan salah satu komoditas perkebunan utama perkebunan yang potensial sebagai sumber terapi penyembuhan penyakit. Penelitian ini merupakan studi pertama yang menginvestigasi efektivitas minyak kelapa sawit dalam mengatasi protein E6 dan E7 yang terkait dengan kanker serviks. Kelapa sawit telah lama dibudidayakan karena minyaknya yang bermanfaat bagi industri dan berpotensi sebagai tanaman obat[20]. Indonesia dan Malaysia

mendominasi Vitamin E terdiri dari dua senyawa utama, yaitu produksi minyak kelapa sawit dunia, dengan kontribusi lebih dari 85% dari total produksi global[8].

Vitamin E terdiri dari dua senyawa utama, yaitu *tocoferol* dan *tocotrienol*. *Tocotrienol*, khususnya *δ-tocotrienol (δ-T3)*, telah terbukti memiliki berbagai aktivitas biologis yang bermanfaat, termasuk antioksidan, antiproliferatif, pro-apoptosis, anti-inflamasi, anti-angiogenik, anti-invasif, dan anti-metastatik, sehingga berpotensi sebagai agen kemopreventif atau kemoterapi[12]. Oleh sebab itu, Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi potensi senyawa aktif golongan *δ-tocotrienol (δ-T3)* dari minyak kelapa sawit *(Elaeis guineensis Jacq.)* sebagai antikanker melalui target protein E6 dan E7 dan memahami mekanisme kerja antikanker sehingga dapat diaplikasikan dalam terapi klinis di masa depan.

Berdasarkan data diatas pada tanaman kelapa sawit belum ada penelitian yang mengeksplor aktifitas terhadap kultur sel kanker serviks, sehingga timbul rumusan masalah sebagai berikut: (1) Apakah senyawa bioaktif *δ-tocotrienol* (*δ-T3*) yang terkandung pada kelapa sawit berpotensi terhadap pengobatan sel kanker serviks?;(2) Bagaimanakah efek sitotoksisitas dari fraksi etanol kelapa sawit?; dan (3) Bagaimanakah efek antiproliferatif dari fraksi etanol kelapa sawit terhadap kultur *HeLa* sel kanker?. Metode awal akan dilakukan Uji Analisis *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) untuk melihat apakah terdapat kandungan vitamin E pada minyak kelapa sawit. Kemudian dilanjutkan dengan metode *in vitro* untuk membuktikan lebih mendalam dan ilmiah potensi senyawa *δ-tocotrienol* (δ-T3) sebagai antiproliferatif *cervical cancer*.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan data diatas pada tanaman kelapa sawit belum ada penelitian yang mengeksplor aktifitas terhadap kultur sel kanker serviks, sehingga timbul rumusan masalah sebagai berikut: (1) Apakah senyawa bioaktif *δ-tocotrienol* (δ-T3) yang terkandung pada kelapa sawit berpotensi terhadap pengobatan sel kanker serviks?;(2) Bagaimanakah efek sitotoksisitas dari fraksi etanol kelapa sawit?; dan (3) Bagaimanakah efek antiproliferatif dari fraksi etanol kelapa sawit terhadap kultur *HeLa* sel kanker?. Metode awal akan dilakukan Uji Analisis *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) untuk melihat apakah terdapat kandungan vitamin E pada

minyak kelapa sawit. Kemudian dilanjutkan dengan metode *in vitro* untuk membuktikan lebih mendalam dan ilmiah potensi senyawa *δ-tocotrienol* (δ-T3) sebagai antiproliferatif kanker serviks.

1.3. Tujuan Khusus Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk ditemukannya teori awal senyawa *δ-tocotrienol* dari minyak kelapa sawit sebagai kandidat terapi alami kanker serviks.

1.3.2. Tujuan Khusus

Tujuan khusus dalam penelitian ini adalah : (1) Mengetahui potensi senyawa bioaktif *δ-tocotrienol* (*δ-T3*) yang terkandung pada kelapa sawit terhadap pengobatan sel kanker serviks; (2) Mengetahui efek sitotoksisitas dari fraksi etanol kelapa sawit; (3) Mengetahui efek antiproliferatif dari fraksi etanol kelapa sawit terhadap kultur *HeLa* sel kanker. Tujuan akhir penelitian ini adalah ditemukannya teori awal senyawa *δ-tocotrienol* dari minyak kelapa sawit sebagai kandidat terapi alami kanker serviks.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Bagi Peneliti

Untuk mengidentifikasi senyawa *δ-tocotrienol* bersumber berbahan dasar minyak kelapa sawit sebagai kandidat terapi karsinogenesis kanker serviks.

1.4.2. Bagi Masyarakat

Mengeksplorasi potensi minyak kelapa sawit sebagai anti-kanker yang berpotensi sebagai karsinogenesis kanker serviks dimasa yang akan datang.

1.4.3. Bagi Tenaga Kesehatan

Kegiatan penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai referensi dalam pengembangan terapi kanker serviks dengan efek samping yang lebih sedikit.

1.5. Hipotesis

Hipotesis dari penelitian ini menyatakan bahwa adanya potensi minyak kelapa sawit sebagai anti-kanker serviks.

BAB II

TINJAUAN PUSAKA

2.1. Minyak Kelapa Sawit (*Elaeis guineensis* Jacq.)

Kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq.) memiliki asal usul dari Pesisir Afrika Barat, khususnya wilayah Guinea. Sekitar 80% dari berat buah kelapa sawit terdiri dari perikarp yang mengandung minyak sebanyak 30%-40%. Sisanya (sekitar 20%) adalah buah dengan lapisan kulit tipis. Minyak kelapa sawit dapat diklasifikasikan menjadi dua jenis utama, yaitu *Crude Palm Oil* (CPO) dan minyak inti sawit. CPO diperoleh dari daging buah kelapa sawit, sedangkan minyak inti sawit diperoleh dari inti buahnya. CPO secara alami mengandung karotenoid yang tinggi, memiliki sifat antioksidan untuk melindungi integritas sel dan menghambat perkembangan sel kanker [4].

Minyak kelapa sawit memiliki komposisi kimia yang kompleks dan beragam, dengan banyak komponen yang bersifat bioaktif. Salah satu komponen utama minyak kelapa sawit adalah vitamin E, yang terdiri dari *tocotrienol* dan *tocoferol*. Komposisi vitamin E dalam minyak sawit adalah 78-82% *tocotrienol*, yang terdiri dari α-, β-, dan δ-*tocotrienol* dan sisanya sebanyak 18-22% merupakan α-, β-, δ-, *tocoferol*. *δ-tocotrienol* merupakan salah satu jenis *tocotrienol* yang memiliki kandungan tertinggi dalam minyak kelapa sawit, yaitu sekitar 286 ppm. Dan juga mengandung tinggi *tocotrienol* setidaknya 70% dan 30% *tocoferol*. *Tocotrienol* terdapat antioksidan yang ampuh, t*ocotrienol* memiliki efektivitas 40-60 kali lebih tinggi daripada *α-tokoferol* dalam mencegah kerusakan oksidatif [12].

2.2. Kanker Serviks

Kanker serviks merupakan jenis kanker yang menyerang leher rahim (serviks) akibat mutasi sel yang menyebabkan pertumbuhan abnormal *cervical epithelial cell.* Penyebab utama kanker serviks adalah Infeksi *Human Papillomavirus* (HPV) tipe *high risk* (HR-HPV) yang memiliki potensi onkogenik dan persisten, sehingga dapat menyebabkan kanker. Beberapa faktor yang dapat meningkatkan risiko kanker serviks HPV yaitu: usia, merokok, multiple partner seksual, usia hubungan seksual dini, jumlah paritas yang tinggi, penggunaan pil KB jangka panjang, serta riwayat keputihan[3].

Biasanya, kanker serviks seringkali tidak menunjukkan gejala yang jelas. Namun, beberapa *symptom* yang umum dialami oleh penderita kanker serviks merupakan perdarahan vagina yang tidak teratur atau berat, terutama setelah berhubungan seksual, serta keputihan berair, berlendir, atau bernanah dan berbau busuk. Selain itu, penderita kanker serviks juga dapat mengalami nyeri panggul atau punggung bawah yang dapat menyebar ke ekstremitas bawah. Pada tahap lanjut, gejala dapat meliputi keluhan pada saluran cerna dan kandung kemih, seperti *hematuria*, *hematochezia*, atau pengeluaran urin atau feses melalui vagina. Gejala-gejala tersebut dapat menunjukkan bahwa penyakit telah berkembang dan memerlukan perhatian medis segera[7].

2.3. Mutasi Gen pada Kanker Serviks

Mutasi gen adalah perubahan pada materi genetik dalam sel yang dapat berupa perubahan susunan DNA, struktur kromosom, atau jumlah kromosom. Perubahan ini dapat menyebabkan perubahan sifat-sifat yang dibawa oleh gen tersebut.[5].

2.3.1 Mutasi *tumor supressor gene p53*

Mutasi pada gen *p53* diduga menjadi penyebab kanker. Gen *p53* mengatur siklus sel dan mencegah replikasi sel yang rusak. Pada sel normal, protein *p53* mencegah siklus sel dan memicu apoptosis jika kerusakan DNA tidak dapat diperbaiki.

Mutasi gen *p53* dapat menyebabkan sel normal berubah menjadi sel ganas. Hilangnya protein *p53* atau mutasi gen *p53* dapat memicu aktivitas onkogenik. Ekspresi protein *p53* mutan terkait dengan prognosis buruk pada kanker serviks. Oleh karena itu, evaluasi ekspresi *p53* pada awal terapi dapat digunakan sebagai prediktor prognosis pasien kanker serviks.

2.3.2. Oncoprotein E6 dan E7 *Human Papillomavirus*

Protein E6 membantu E7 untuk mengubah sel dan merupakan protein yang lebih kuat untuk transformasi sel. Seperti contohnya jika protein E7 cukup untuk transformasi sel yang sudah matang. Kombinasi E6 dan E7 dapat memperpanjang masa hidup keratinosit manusia dan memicu transformasi sel. Interaksi antara E6 dan *p53* menyebabkan degradasi *p53*, sehingga mengganggu fungsi *p53* dan menyebabkan ketidakstabilan genom. Hal ini akhirnya dapat memicu transformasi sel. E6 juga dapat menginduksi aktivitas telomerase ketika di ekspresikan di dalam sel. Selain itu, E6 juga

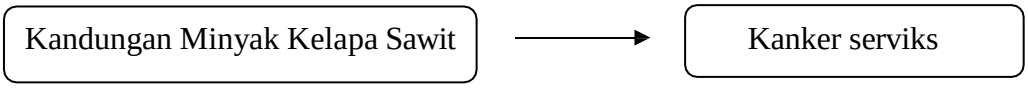
dapat menginduksi aktivitas telomerase ketika di ekspresikan di dalam sel. Selain itu, E6 juga dapat menginduksi aktivitas telomerase, yang berkontribusi pada transformasi sel melalui jalur independen *p53*. E6 juga dapat menargetkan protein seluler yang terlibat dalam regulasi pertumbuhan negatif, sehingga berkontribusi pada transformasi sel[17]

2.4. Variabel Penelitian

Variabel bebas adalah senyawa *δ-tocotrienol* dari minyak kelapa sawit sedangkan variabel terikat adalah reseptor sel *HeLa* pada kanker serviks.

2.5. Kerangka Konsep

Berdasarkan landasan teori yang telah ada, kerangka konsep penelitian ini dapat dirumuskan sebagai berikut :



Variabel Independen Variabel Dependen

Gambar 2. 1 Kerangka Konsep

Keterangan

: Area yang diteliti

: Ada hubungan

2.6. Hipotesis

Hipotesis merupakan suatu pernyataan yang dibuat untuk menjawab suatu permasalahan, yang kemudian perlu diuji kebenarannya.. Hipotesis dalam penelitian ini adalah adanya hubungan antara senyawa golongan *δ-tocotrienol* yang terdapat pada minyak kelapa sawit terhadap kanker serviks.

BAB III
METODE PENELITIAN

3.1. Definisi Operasional

Ekstrak minyak kelapa sawit merupakan hasil pengolahan minyak kelapa sawit yang dikeringkan pada suhu tertentu. Setelah dikeringkan, minyak kelapa sawit dijadikan serbuk dan ditimbang menggunakan timbangan digital. Hasil pengukuran berupa serbuk minyak kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq.). dengan skala pengukuran nominal.

3.2. Jenis dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah deskriptif eksperimental, penelitian ini bertujuan untuk melihat aktivitas antikanker senyawa *δ-tocotrienol (*δ-T3*)* secara sistematis dan akurat melalui eksperimen *in vitro*. Peneliti menggunakan penelitian deskriptif dengan melakukan metode *in vitro* karena peneliti hanya ingin mengetahui potensi minyak kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq.) sebagai terapi karsinogenesis. Penelitian deskriptif bertujuan untuk memberikan gambaran yang jelas dan akurat tentang suatu topik atau masalah penelitian dengan mengumpulkan dan menganalisis data dengan tujuan untuk memberikan gambaran atau deskripsi tentang suatu fenomena, karakteristik, atau keadaan tertentu. Penelitian ini berfokus pada pengumpulan data yang akurat dan sistematis untuk memahami fenomena yang sedang diteliti. Dalam konteks ini, penelitian deskriptif experimental dilakukan untuk menguji senyawa *δ-tocotrienol (*δ-T3) memiliki aktivitas antikanker pada sel kanker serviks dan mengetahui efek sitotoksik senyawa δ-T3 pada sel kanker serviks yang terdapat dalam minyak kelapa sawit.

3.3. Waktu dan Tempat Penelitian

Pelaksanaan penelitian selama 5 bulan November hingga februari 2023. Identifikasi tanaman dan senyawa *δ-tocotrienol* Penelitian ini berlangsung di Laboratorium Sistematika Tumbuhan yang berada di bawah naungan Departemen Biologi FMIPA dan Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara serta studi *in vitro* dilaksanakan di Laboratorium Terpadu Fakultas Kedokteran UMSU

3.4. Sampel Bahan Penelitian

3.4.1. Bahan

Penelitian ini menggunakan berbagai alat-alat laboratorium dan bahan inti penelitian seperti minyak kelapa sawit Serdang Bedagai Sumatera Utara, sel *HeLa*, etanol 96%, metanol, etil asetat, heksan, buffer sitrat, akuaDM, *HeLa* cell line, Foetal Bovine Serum (FBS) 10%, penisilin/streptomisin (P/S) 1%, CO2 5%, MTT, dimetil sulfoksida (DMSO) dan 5-fluorouracil (5-FU).

3.4.2. Alat

Penelitian ini menggunakan berbagai alat-alat laboratorium, termasuk peralatan standar dan peralatan khusus untuk pengukuran dan penghitungan sel seperti kolom kromatografi Amberlite FPA900 UPS Cl, *tissue culture flask*, tabung conical, *cell counter*, *microplate* 24 dan 96 sumuran, *haemocytometer*, *sentrifuge*, panci infus, alat-alat gelas, autoklaf, oven, inkubator CO2, *laminar air flow cabinet*,

3.5. Metode Pengumpulan Data

Metode pengumpulan data yang dipilih dalam penelitian ini adalah metode eksperimental *in vitro*. Data diperoleh melalui percobaan yang dilakukan pada sel *HeLa* kanker serviks yang dibiakkan dalam laboratorium. Pengujian aktivitas antikanker senyawa *δ-tocotrienol (*δ-T3*)* dilakukan dengan mengamati perubahan pada sel kanker setelah diberi perlakuan dengan senyawa *δ-tocotrienol* dari minyak kelapa sawit. Hasil pengujian tersebut kemudian dicatat dan dianalisis untuk memahami pengaruh senyawa *δ-tocotrienol* terhadap sel kanker serviks.

3.6. Pengelolaan dan Analisis Data

Data yang diperoleh dari penelitian ini selanjutnya dianalisis sesuai dengan bagian-bagian pokok yang dikerjakan meliputi:

3.6.1. Uji sitotoksisitas

$$\%\text{kematian} = \frac{\Sigma\text{hidup kontrol sel} - \Sigma\text{sel hidup sampel}}{\Sigma\text{sel hidup kontrol sel}} x100\%$$

3.6.2. Uji antiproliferatif

Analisis grafik dan regresi linear dilakukan untuk menentukan hubungan antara waktu inkubasi dan jumlah sel hidup, serta menghitung waktu penggandaan:

$$\text{Waktu penggandaan} = \frac{\text{Y}-\text{A}}{\text{B}} x100\%$$

Keterangan:

Y = log (2 x jumlah sel hidup awal);

A = intersep;

B= slope

3.7. Penafsiran dan Penyimpulan Hasil Penelitian

Data uji in vitro akan dianalisis secara statistik dan deskriptif untuk memahami hasil penelitian. Penelitian ini menggunakan analisis statistik dua sisi dengan nilai $p<0,05$ sebagai kriteria signifikansi, dan analisis dilakukan dengan SPSS.

3.8. Prosedur Penelitian

3.8.1. Determinasi tanaman dan pembuatan ekstrak

Tanaman kelapa sawit yang akan digunakan dalam penelitian ini telah melalui proses identifikasi dan determinasi. Dua ribu lima ratus gram buah sawit dipotong kecil dan direndam dalam 30 liter etanol 96% lalu diaduk (±30 menit) sampai tercampur dengan baik. Campuran tersebut kemudian didiamkan 5 malam sampai mengendap kemudian dilakukan penyaringan dengan corong Buchner untuk memperoleh filtrat.

3.8.2. Analisis *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC)

Ekstraksi serbuk buah sawit (100 gram) dilakukan dengan metode perebusan dalam pelarut aqua DM (800 mL) pada suhu 95°C. pemisahan senyawa berdasarkan kepolarannya dilakukan dengan metode ekstraksi cair-cair menggunakan corong pisah. Digunakan pelarut etil asetat dan heksana. Kromatografi kolom dengan Amberlite FPA 900 UPS Cl dan buffer sitrat digunakan untuk pemurnian senyawa, diikuti dengan analisis KLT dan HPLC untuk konfirmasi kemurnian[14].

3.8.3. Analisis Pembuatan media biakan dan media penumbuh sel

Media biakan dibuat dengan melarutkan RPMI 1640 10,4 gram ditambah 2,0 gram NaHCO3 dan 2,0 gram HEPES. Larutan selanjutnya distirer sampai homogen kemudian dibuffer dengan HCl 1N hingga pHnya 7,2 – 7,4 menggunakan pH meter. Kemudian larutan akan dilakukan penyaringan dengan filter polietilen sulfon steril 0,2 mikrometer secara aseptis.

Media penumbuh sel dibuat dengan mencampurkan FBS 10% (30,0 ml), fungison 1,5 mL dan penstrep 3,0 mL ke dalam media sampai 100,0 mL. Kemudian larutan disaring dengan filter polietilen sulfon 0,2 mikrometer secara aseptis.

3.8.4. Preparasi sel *HeLa*

3.8.4.1. Pengaktifan sel *HeLa*

Sel akan diambil dari tangki nitrogen cair dan langsung dicairkan pada suhu 37°C. Setelah itu, ampul disemprot dengan etanol 70% untuk proses desinfeksi. Setelah itu, sel dipindahkan ke dalam tabung conical steril yang telah disiapkan dengan media RPMI 1640 untuk proses penumbuhan sel. Suspensi sel kemudian disentrifugasi dengan kecepatan 1500 rpm selama 5 menit. Setelah proses sentrifugasi, supernatan yang terbentuk dibuang, meninggalkan pellet putih yang terkumpul di dasar tabung conical. Pellet putih ini merupakan koloni sel yang telah terbentuk. Selanjutnya, medium penumbuh yang mengandung 10% Fetal Bovine Serum (FBS) ditambahkan ke dalam pellet sel dan disuspensikan perlahan hingga homogen untuk mendukung pertumbuhan dan perkembangan sel. Selanjutnya, koloni sel tersebut ditumbuhkan dalam 3-4 buah tissue culture flask kecil untuk memfasilitasi pertumbuhan dan perkembangan sel yang optimal. Flask-flask tersebut kemudian diinkubasi dalam inkubator yang terkontrol suhunya pada 37°C dan dilengkapi dengan aliran gas karbon dioksida (CO2) sebesar 5%. Kondisi inkubasi ini dirancang untuk menciptakan lingkungan yang mendukung pertumbuhan sel yang sehat dan berkelanjutan.

3.8.4.2. Panen sel *HeLa*.

Setelah jumlah sel mencapai jumlah yang diinginkan, medium yang ada diganti dengan medium baru yang spesifik sebanyak 5 ml. Kemudian, sel-sel yang

menempel pada dinding untuk terdistribusi secara merata dan mempersiapkan sel-sel untuk proses selanjutnya. Selanjutnya, sel-sel tersebut dipindahkan ke dalam tabung conical steril dan ditambahkan medium hingga volume mencapai 10 mL. Kemudian, suspensi sel disentrifugasi dengan kecepatan 2000 rpm selama 5 menit untuk memisahkan sel-sel dari medium. Setelah itu, suspensi sel ditambahkan dengan medium dalam jumlah yang tepat sehingga konsentrasi sel mencapai 2 x 10^4 sel/100 µL, siap digunakan untuk proses selanjutnya.

3.8.4.3. Uji sitotoksisitas dan antiproliferatif

Sampel dengan konsentrasi yang berbeda-beda (250 µg/mL, 125 µg/mL, 62,5 µg/mL, 31,25 µg/mL, 15,63 µg/mL, dan 7,81 µg/mL) dalam media RPMI 1640 dipipetkan masing-masing sebanyak 100 µL ke dalam sumuran yang berbeda pada plate 96 sumuran. Kemudian, 100 µL suspensi sel dengan kepadatan 2 x 10^4 sel/100 µL ditambahkan ke dalam tiap sumuran tersebut. Setelah penambahan suspensi sel, kultur diinkubasi dalam inkubator CO2 5% pada suhu 37°C selama 24 jam. Kemudian, medianya diambil dari tiap sumuran hingga habis, sehingga hanya tersisa sel yang menempel pada dasar sumuran. Selanjutnya, sumuran dicuci dengan 100 µL PBS dan PBS diambil kembali. Setelah itu, 100 µL tripsin EDTA ditambahkan ke dalam sumuran untuk memisahkan sel dari dasar sumuran. Setelah penambahan tripsin EDTA, sel-sel diresuspensi selama kurang lebih 3 menit untuk memastikan sel-sel terlepas dari dasar sumuran. Kemudian, 10 µL suspensi sel diambil untuk dihitung jumlah selnya menggunakan haemocytometer. Dalam penghitungan ini, sel-sel yang mati dapat dibedakan dari sel-sel yang hidup karena akan tampak keruh dan tidak bercahaya, memudahkan identifikasi dan penghitungan sel-sel yang hidup.

Uji antiproliferatif dilakukan dengan menggunakan kadar di bawah LC50 (konsentrasi letal 50%) untuk mengetahui pengaruhnya terhadap pertumbuhan sel. Pengambilan sampel dilakukan pada jam ke-24, 48, dan 72 untuk memantau perubahan jumlah sel hidup selama waktu inkubasi. Waktu penggandaan sel (doubling time) kemudian dihitung berdasarkan persamaan kurva yang menggambarkan hubungan antara waktu inkubasi dan log jumlah sel hidup. Analisis ini memungkinkan penentuan waktu yang diperlukan untuk sel-sel menggandakan jumlahnya, sehingga memberikan informasi tentang laju pertumbuhan sel.

Penelitian ini menggunakan metode eksperimental laboratorium dengan metode daring dan luring dan menerapkan protokol kesehatan 5M. Pada penelitian ini melalui persiapan, pelaksanaan, dan penyusunan laporan hasil penelitian. Tahap persiapan, langkah awal yang akan dilakukan adalah melakukan studi literatur untuk mengumpulkan teori dan konsep pendukung dari jurnal-jurnal penelitian yang relevan. Selain itu, juga akan dilakukan pengurusan dan permohonan izin untuk melakukan penelitian kepada Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, untuk memastikan bahwa penelitian yang akan dilakukan memenuhi standar etik dan keselamatan yang berlaku. Tahap pelaksanaan penelitian diawali dengan (1) Identifikasi minyak kelapa sawit, (2) Membuat ekstrak *δ-tocotrienol* dari minyak kelapa sawit, (3) Mempersiapkan sel *HeLa* (4) Melakukan uji coba kultur sel dengan pemberian minyak kelapa sawit. Tahap penyusunan laporan hasil penelitian melibatkan analisis mendalam terhadap data yang diperoleh. Kegiatan ini mencakup pengolahan data, interpretasi hasil, dan penghubungan dengan tujuan penelitian untuk menghasilkan kesimpulan dan rekomendasi yang akurat.

3.10. Indikator Capaian Penelitian

Kegiatan dan indikator capaian kegiatan adalah sebagai berikut:

1. Pembuatan ekstrak senyawa dari minyak kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq.), indikator capaiannya adalah tanaman telah dideterminasi dan dihasilkan ekstrak senyawa minyak kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq.).
2. Analisis HPLC, indikator capaiannya adalah identifikasi dan karakterisasi senyawa aktif minyak kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq.) berupa *δ-tocotrienol.*
3. Analisis *in vitro* dengan treatment minyak kelapa sawit, indikator capaiannya adalah diperoleh data waktu penggandaan sel.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Penelitian ini telah mendapatkan izin penelitian dari Komisi Etik FK Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara dengan No.1025/KEPK/FKUMSU/2023 **(lampiran 1)**. Preparasi sampel dan maserasi tanaman dilakukan di Laboratorium Biokimia FK UMSU. Sampel berupa sel *HeLa* dan ekstrak etanol 96% dikirim ke IMERI FK UI Klaster *Stem Cell and Tissue Engineering Research Center (SCTE-RC)* untuk dilakukan analisis *in vitro* **(lampiran 3 dan 4).**

4.1.1. Hasil Uji Buah Kelapa Sawit

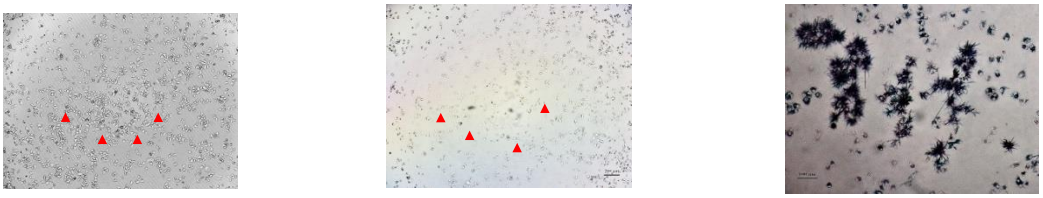
Hasil uji dari buah kelapa sawit didapatkan kadar air 0.18%, sedangkan hasil organoleptik ekstrak etanol 96% serbuk buah kelapa sawit dengan metode maserasi berbentuk kental, berwarna teh pekat, dan berbau khas. Berat serbuk yang diekstraksi seberat 5010.8 gram menghasilkan total berat ekstrak hasil ekstraksi 216.9 gram dengan nilai rendemen 23.10%.

4.1.2. Hasil Analisis HPLC pada Minyak Kelapa Sawit

Analisis ini bertujuan untuk menentukan kadar vitamin E pada minyak kelapa sawit dengan teknik analisis kimia yang memisahkan, mengidentifikasi, dan mengukur kandungan komponen dalam minyak kelapa sawit. Pada hasil analisis HPLC ditemukan kandungan Vitamin E pada minyak kelapa sawit dengan hasil uji 952.68 Ppm dan juga dapat dilihat pada **lampiran 5.**

4.1.3. Hasil Analisis *In Vitro* dengan *Treatment* Kelapa Sawit

Sel hidup dan sel mati berbeda secara morfologis. Gambar 4.1.4(A) menunjukkan sel *HeLa* sebelum perlakuan yang berbentuk bulat dan dikelilingi oleh membran sel yang jernih. Setelah *treatment*, sel kanker tersebut mengalami perubahan morfologi, menjadi tidak bulat (gambar 4.1.4(B)), dan pembentukan kristal formazan setelah pemberian senyawa MTT (gambar 4.1.4(C))



(A) (B) (C)

Gambar 4. 1Analisis *In Vitro* dengan *Treatment* Kelapa Sawit

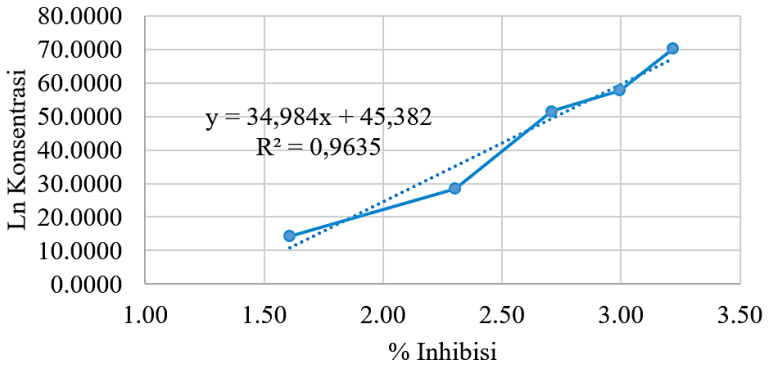
Keterangan : (A) *Sel HeLa* sebelum perlakuan, (B) Kematian sel setelah perlakuan, (C) Pembentukan kristal formazan

Aktivitas sitotoksik setiap perlakuan dievaluasi berdasarkan nilai *IC50* dibandingkan dengan kontrol positif *doxorubicin.* Nilai *IC50* diperoleh dengan membuat *plot log* konsentrasi perlakuan dibandingkan dengan % sel hidup.

Tabel 4. 1. Hasil uji sitotoksik

No	Nama Ekstrak	Sel Uji	*IC50* (µg/mL)	Aktivitas
1	Kelapa Sawit	Sel *HeLa*	1.141	Sangat aktif
2	*Doxorubicin*		1.590*	Sangat aktif

*Aktivitas *IC50* sangat aktif= <5 µg/ml; aktif= 5-10 µg/ml; sedang= 1-30 µg/ml; tidak aktif= >30 µg/ml.



Gambar 4. 2 Hasil *IC50*

Hasil perhitungan *IC50* menunjukkan bahwa ekstrak buah kelapa sangat aktif sebagai antikanker secara *in vitro* dengan nilai 41.85±22.03. Persentase

kelangsungan hidup sel kanker menurun secara signifikan $p<0.05$ pada semua konsentrasi (5, 10, 15, 20 dan 25 µg/ml). Artinya pada dosis terkecil 5 µg/ml sudah dapat dipakai sebagai antikanker serviks. Hasil analisis statistik dapat dilihat pada **lampiran 6.**

Namun, karena karakteristik sel kanker yang berbeda dan mekanisme kerja senyawa antikanker yang terkandung dalam suatu ekstrak, penelitian lanjutan harus dilakukan untuk menentukan konsentrasi yang tepat dari masing-masing ekstrak dan waktu inkubasi yang ideal untuk menghambat pertumbuhan sel *HeLa*.

4.2 Pembahasan

Penelitian ini membuktikan bahwa dengan uji HPLC senyawa golongan *δ-tocotrienol* ditemukan pada minyak kelapa sawit dengan ditemukannya kadar vitamin E yang sangat besar sebanyak 952,86 Ppm, berpotensi besar untuk dimanfaatkan sebagai sumber antioksidan alternatif dalam pengobatan kanker serviks.

Dari hasil uji *in vitro* ekstrak kelapa sawit terhadap sel *HeLa* kanker serviks pada dosis terkecil 5 µg/ml sudah dapat dipakai sebagai antikanker serviks dengan nilai signifikan $p<0.05$. Pada konsentrasi 25 µg/ml menunjukkan aktivitas sangat aktif sebagai antikanker yang bahkan lebih aktif dibandingkan *doxorubicin* yang selama ini digunakan sebagai pengobatan konvensional kanker serviks.

Hal menarik pada penelitian ini adalah minyak kelapa sawit yang belakangan ini menjadi pusat perhatian masyarakat oleh karena kandungannya dapat memicu kanker ternyata memiliki aktivitas antikanker serviks yang sangat aktif dan dapat digunakan sebagai terapi untuk pengobatan kanker serviks. Berdasarkan hasil nilai *IC50* yang didapatkan, *δ-tocotrienol* setara dengan *doxorubicin* yang selama ini digunakan sebagai pengobatan konvensional kanker serviks. Hal ini akan menjadi diskusi yang menarik dan berpeluang menjadi temuan pertama untuk mendapatkan HKI Paten. Bahan aktif dalam minyak kelapa sawit ini akan dikembangkan menjadi produk terapi tertarget protein mutan melalui pengembangan penelitian praklinis dan klinis.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan studi "Aktivitas Antikanker Senyawa *δ-tocotrienol* (*δ-T3*) Minyak Kelapa Sawit (*Elaeis guineensis* Jacq.) Secara *In Vitro* Pada Sel *Hela* Kanker Serviks" didapatkan kesimpulan:

1. *δ-tocotrienol* dari minyak kelapa sawit berpotensi sebagai anti-kanker serviks;
2. Minyak kelapa sawit memiliki tingkat sitotoksisitas yang sangat aktif dibandingkan dengan obat standar *doxorubicin;*
3. Minyak kelapa sawit memiliki efek antiproliferatif pada dosis 5 µg/ml. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa *δ-tocotrienol* minyak kelapa sawit *(Elaeis guineensis Jacq.)* sangat berpotensi untuk dijadikan kandidat terapi kanker serviks tanpa menimbulkan efek samping.

5.2. Saran

Saran untuk penelitian berkelanjutan perlu dilakukan rancangan tahapan selanjutnya dengan uji *in silico* untuk melihat interaksi senyawa *δ-tocotrienol* minyak kelapa sawit *(Elaeis guineensis* Jacq.*)* terhadap protein E6 dan E7 serta uji *in vivo,* praklinis dan juga klinis terhadap aktivitas antikanker *δ-tocotrienol* minyak kelapa sawit *(Elaeis guineensis* Jacq.*)* terhadap sel kanker serviks.

Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

DAFTAR PUSTAKA

1. Aggarwal V, Dey A, Garg M, et al. Molecular mechanisms of action of tocotrienols in cancer: recent trends and advancements. Int J Mol Sci. 2019;20(3).
2. Aung TN, Lee P, Chia WS, et al. Understanding the effectiveness of natural compound mixtures in cancer through their molecular mode of action. Int J Mol Sci. 2017;18(3).
3. Buskwofie A, David-West G, Clare CA. A review of cervical cancer: incidence and disparities. J Natl Med Assoc. 2020;112(2):229-232.
4. Fontana F, Martelli C, Sarti S, et al. δ-Tocotrienol induces apoptosis, involving endoplasmic reticulum stress and autophagy, and paraptosis in prostate cancer cells. Cell Prolif. 2019;52(3):e12576.
5. Gbadegesin MA, Oladipo OV, Fatimah S, et al. Mutational analysis of p53 gene in cervical cancer and useful polymorphic variants in exons 3 and 4. 2021;1:1-8.
6. Harahap IS, Wahyuningsih P, Amri Y. Analisa kandungan beta karoten pada CPO (Crude Palm Oil) di Pusat Penelitian Kelapa Sawit (PPKS) Medan Menggunakan Spektrofotometri UV-VIS. 2020;2(April).
7. Johnson CA, McLellan R, Taylor Z, et al. Cervical cancer: an overview of pathophysiology and management. Semin Oncol Nurs. 2019;35(2):166-174.
8. Lubis HML, Marbun S, Nasution NH, et al. Mechanism of action of tumorigenesis of anticancer molecules of palm oil tocotrienols (Elaeis Guieensis Jacq.): A systematic review. Eduvest - J Univ Stud. 2022;2(2):431-440..): A systematic review. *Eduvest - J Univ Stud.* 2022;2(2):431–40.
9. Mukherjee S, Patra CR. Therapeutic application of anti-angiogenic nanomaterials in cancers. Nanoscale. 2016;8(25):12444-12470.
10. Rajasinghe LD, Pindiprolu RH, Gupta SV. Delta-tocotrienol inhibits non-small-cell lung cancer cell invasion via the inhibition of NF-κB, uPA activator, and MMP-9. OncoTargets Ther. 2018;11:4301-4314.

11. Sari MY, Suhartati T, Husniati H. Analisis senyawa asam klorogenat dalam biji kopi robusta (Coffea Canephora) menggunakan HPLC. Analit: Analyt Environ Chem. 2019;4(02):86-93.
12. Setiowati RD, Suharsono H, Adiatma K, et al. Studi pendahuluan kandungan vitamin E pada varietas kelapa sawit PPKS. J Pen Kelapa Sawit. 2021;29(3):159-166.
13. Singh D, et al. Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: A baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative. *Lancet Glob Health.* 2023;11(2):e197–e206.
14. Stitou M, Flaherty L, LeFauve J, et al. Quantitative structure-activity relationships analysis, homology modeling, docking, and molecular dynamics studies of triterpenoid saponins as Kirsten rat sarcoma inhibitors. J Biomol Struct Dyn. 2021;39(1):152-170.
15. Puspitaningtyas H, et al. Mapping and Visualization of Cancer Research in Indonesia: A Scientometric Analysis. Cancer Control. 2021;28:1-13.
16. The Global Cancer Observatory. Cancer incidence in Indonesia. International Agency for Research on Cancer. 2020;858:1-2.
17. Watanabe T, Kuroda N, Sugawara S, et al. Clinical implication of oncogenic somatic mutations in early-stage cervical cancer with radical hysterectomy. Sci Rep. 2020;10:1-8.
18. Zhang S, et al. Cervical cancer: Epidemiology, risk factors and screening. Chin J Cancer Res. 2020;32(6):720-728.
19. Balasubramaniam SD, et al. Key molecular events in cervical cancer development. Medicina (Kaunas). 2019;55(7):384.
20. Mancini A, et al. Biological and nutritional properties of palm oil and palmitic acid: Effects on health. Molecules. 2015;20(9):17339-17361.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Ethical Clearance

UMSU
Unggul | Cerdas | Terpercaya

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN
HEALTH RESEARCH ETHICS COMITTEE
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FACULTY OF MEDICINE UNIVERSITY OF MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL
"ETHICAL APPROVAL"
No : 1025/KEPK/FKUMSU/2023

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :
The Research protocol proposed by

Peneliti Utama *Principal in investigator*	: Nesya Alya Fayyaza
Anggota Member	: Sarah Dina, Putri Nadhirah Suwana, Popy Cindisya Suwandari, Amanda Nabila Putri, Humairah Medina Liza Lubis
Nama Institusi *Name of the Instutution*	: Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara *Faculty of Medicine University of Muhammadiyah Sumatera Utara*

Dengan Judul
Tittle

"AKTIVITAS ANTIKANKER SERVIKS DARI δ-TOCOTRIENOL (*δ-t3*) MINYAK KELAPA SAWIT (*Elaeis guineensis jacq.*): STUDI IN SILIKO DAN IN VITRO DARI SEL HeLa"

"CERVICAL ANTICANCER ACTIVITY of δ-TOCOTRIENOL (δ-T3) PALM OIL (Elaeis guineensis Jacq.): IN SILICO AND IN VITRO STUDIES OF HeLa CELLS"

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah
3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Resiko, 5) Bujukan / Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan
7) Persetujuan Setelah Penjelasan,yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016.Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

Declarated to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards,1)Social Values,2)Scentific Values,3)Equitable Assesment and Benefits,4)Risks,5)Persuasion / Exploitation,6) Confidentiality and Privacy,and 7)Informed Consent,refering to the 2016 CIOMS Guadelines.This is as indicated by the fulfillment of the indicator of each standard

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 26 Juni 2023 sampai dengan tanggal 26 Juni 2024
The declaration of ethics applies during the periode Juni 26,2023 until Juni' 26, 2024

Medan, 26 Juni 2023
Ketua
(Ttd)
Dr. Ns. Nurfadly,MKT

Lampiran 2. Surat hasil identifikasi tanaman di Laboratorium Herbarium Medanese (MEDA) Universitas Sumatera Utara

LABORATORIUM SISTEMATIKA TUMBUHAN
HERBARIUM MEDANENSE
(MEDA)
UNIVERSITAS SUMATERA UTARA
JL. Bioteknologi No.1 Kampus USU, Medan – 20155
Telp. 061 – 8223564 Fax. 061 – 8214290 E-mail.nursaharapasaribu@yahoo.com

Medan, 27 Juni 2023

No. : 1231/MEDA/2023
Lamp. : -
Hal : Hasil Identifikasi

Kepada YTH,
Sdr/i : Nesya Alya Fayyaza
NIM : 2108260251
Instansi : Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Dengan hormat,
Bersama ini disampaikan hasil identifikasi tumbuhan yang saudara kirimkan ke Herbarium Medanense, Universitas Sumatera Utara, sebagai berikut:
Kingdom : Plantae
Divisi : Spermatophyta
Kelas : Mocotyledoneae
Ordo : Arecales
Famili : Arecaceae
Genus : Elaeis
Spesies : *Elaeis guineensis* Jacq.
Nama Lokal: Kelapa Sawit

Demikian, semoga berguna bagi saudara.

Kepala Herbarium Medanense.

Dr. Etti Sartina Siregar S.Si., M.Si.
NIP. 197211211998022001

Lampiran 3. Surat izin penelitian dari Laboratorium Klaster Stem Cells & Tissue Engineering Research Center

UNIVERSITAS INDONESIA
FAKULTAS KEDOKTERAN

Gedung Fakultas Kedokteran UI
Jl. Salemba Raya No.6, Jakarta 10430
PO.Box 1358
T. 62.21.3912477, 31930371, 31930373, 3922977, 3927360, 3153236
F. 62.21.3912477, 31930372, 3157288
E. humas@fk.ui.ac.id, office@fk.ui.ac.id
fk.ui.ac.id

NOTA DINAS

Nomor : ND-114/UN2.F1.IMERI/SCTERC/PPM.00.02/2023

Kepada Yth. : Terlampir
Dari : Ketua Klaster *Stem Cells & Tissue Engineering Research Center*
Perihal : Technical Lab Meeting ke-13

Dengan hormat,
Bersama surat ini kami mengundang Bapak/Ibu untuk mengikuti kegiatan *Technical Lab Meeting* yang akan diselenggarakan pada:

Hari & tanggal : Senin, 28 Agustus 2023
Waktu : 13.00 – 15.00 WIB
Kegiatan : Presentasi Rencana Penelitian dan Kuliah Aseptik

No	Nama	Institusi	Judul
1	Ainur Rofiq	S1 – Pendidikan Dokter, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara	Aktifitas Kulit Durian (*Durion zibethinus*) sebagai Stimulator Apoptosis Jalur Bcl-2: Kajian in vitro dan imunositokimia pada sel HeLa Kanker Serviks
2	Farhan Abdullah Rizal	S1 – Pendidikan Dokter, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara	Modulasi Efek Warburg pada Sel KankerServiks dengan Pemberian *Indole-3 Carbinol* Daun Kale (*Brassica oleracea L*)
3	Nesya Alya Fayyaza	S1 – Pendidikan Dokter, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara	Aktifitas Anti Kanker Serviks dari γ-Tokotrienol Minyak Kelapa Sawit (*Elaeis guineensis Jacq*.): Studi in siliko dan in vitro dari sel HeLa

Pimpinan Rapat : Prof. dr. Jeanne A Pawitan, MS, PhD
Platform : ZOOM Meeting
Meeting ID : 952 5084 3597
Passcode : 662539
Link :
https://zoom.us/j/95250843597?pwd=WmcxbWNEZ0ZTeFhScXM4eTJQUXlSdz09

Demikian kami sampaikan, atas perhatian dan kerjasamanya kami ucapkan terima kasih.

Jakarta, 25 Agustus 2023
Ketua Klaster *Stem Cells & Tissue Engineering* IMERI

Prof. Dr. dr. Ismail H. Dilogo, SpOT(K)
NIP UI BHMN. 0106050068

Lampiran 4. Surat izin penelitian ke PT. Perkebunan Nusantara IV Kebun Adolina

MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI PENELITIAN & PENGEMBANGAN PIMPINAN PUSAT MUHAMMADIYAH
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN
UMSU Terakreditasi Unggul Berdasarkan Keputusan Badan Akreditasi Nasional Perguruan Tinggi No. 1913/SK/BAN-PT/Ak.KP/PT/XI/2022
Jl. Gedung Arca No. 53 Medan, 20217 Telp. (061) - 7350163, 7333162, Fax. (061) - 7363488
https://fk.umsu.ac.id fk@umsu.ac.id umsumedan umsumedan umsumedan umsumedan

UMSU Unggul | Cerdas | Terpercaya
Bila menjawab surat ini agar disebutkan nomor dan tanggalnya

Nomor : 921/II.3.AU/UMSU-08/F/2023
Lampiran : -
Perihal : **Permohonan Izin Penelitian**

Medan, 05 Dzulhijjah 1444 H
23 Juni 2023 M

Kepada Yth.
Pimpinan PT. Perkebunan Nusantara IV Kebun Adolina
di-
Tempat

Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh

Dengan hormat, teriring salam dan do'a kami sampaikan semoga Bapak/Ibu berada dalam keadaan sehat wal'afiat, serta senantiasa sukses dalam menjalankan tugas sehari-hari.

Sehubungan dengan proses penelitian pada Program Kretifitas Mahasiswa (PKM) Tahun 2023, maka kami bermaksud mengajukan permohonan izin untuk melakukan penelitian di PT. Perkebunan Nusantara IV Kebun Adolina, dengan judul penelitian **"Aktivitas Antikanker Serviks dari δ-tocotrienol (δ-T3) Minyak Kelapa Sawit (Elaeis guineensis Jacq.): Studi In Siliko dan In Vitro dari sel HeLa"**

Penelitian ini dilaksanakan oleh Mahasiswa FK UMSU sebagai berikut :

No	Nama	NPM	Jabatan
1.	Nesya Alya Fayyaza	2108260251	Ketua
2.	Sarah Dina	2108260255	Anggota
3.	Putri Nadhirah Suwana	2108260242	Anggota
4.	Popy Cindisya Suwandari	2108260247	Anggota
5.	Amanda Nabila Putri	2108260231	Anggota

No	Nama	NIP/NIDN	Keterangan
1.	Dr. dr. Humairah Medina Liza Lubis, M.Ked.(PA)., Sp.PA	197407152008012003/ 0115077401	Dosen Pendamping

Selanjutnya kami bermaksud mengajukan permohonan izin agar Mahasiswa tersebut di atas dapat melakukan penelitian di PT. Perkebunan Nusantara IV Kebun Adolina.

Demikian permohonan ini kami sampaikan, atas perhatian serta kerjasamanya kami ucapkan terima kasih.

Wassalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh

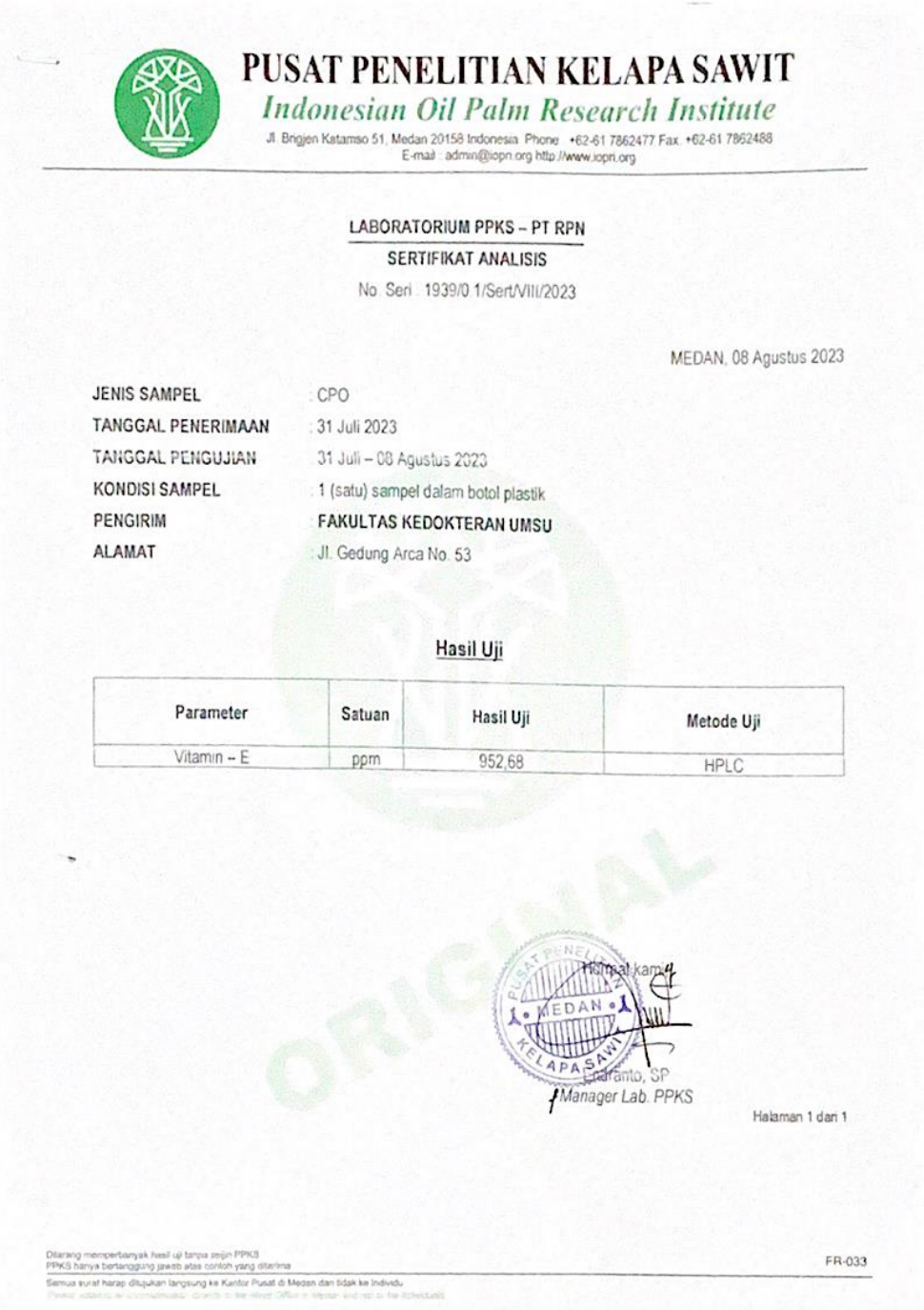
Dekan,

dr. Siti Masliana Siregar, Sp.THT-KL(K)
NIDN: 0106098201

Tembusan:
1. Wakil Dekan I dan III;
2. Pertinggal

BAN-PT MQA Agensi Kelayakan Malaysia Malaysian Qualifications Agency QS STARS

Lampiran 5. Pusat Penelitian Kelapa Sawit (PPKS) ***Indonesian Oil Palm Research Institute***



PUSAT PENELITIAN KELAPA SAWIT
Indonesian Oil Palm Research Institute
Jl. Brigjen Katamso 51, Medan 20158 Indonesia Phone: +62-61 7862477 Fax: +62-61 7862488
E-mail : admin@iopri.org http://www.iopri.org

LABORATORIUM PPKS – PT RPN
SERTIFIKAT ANALISIS
No. Seri : 1939/0.1/Sert/VIII/2023

MEDAN, 08 Agustus 2023

JENIS SAMPEL	: CPO
TANGGAL PENERIMAAN	: 31 Juli 2023
TANGGAL PENGUJIAN	: 31 Juli – 08 Agustus 2023
KONDISI SAMPEL	: 1 (satu) sampel dalam botol plastik
PENGIRIM	: FAKULTAS KEDOKTERAN UMSU
ALAMAT	: Jl. Gedung Arca No. 53

Hasil Uji

Parameter	Satuan	Hasil Uji	Metode Uji
Vitamin – E	ppm	952,68	HPLC

Hormat kami,
Endianto, SP
Manager Lab. PPKS

Halaman 1 dari 1

Dilarang memperbanyak hasil uji tanpa ijin PPKS
PPKS hanya bertanggung jawab atas contoh yang diterima
FR-033
Semua surat harap ditujukan langsung ke Kantor Pusat di Medan dan tidak ke Individu

Lampiran 6. Hasil Uji Statistik

Tests of Normality

Pengulangan

Konsentrasi	Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
5	.312	3	.	.896	3	.373
10	.330	3	.	.867	3	.287
15	.379	3	.	.765	3	.033
20	.369	3	.	.787	3	.085
25	.184	3	.	.999	3	.927

a. Lilliefors Significance Correction

Oneway

Test of Homogeneity of Variances

Pengulangan

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
3.334	4	10	.056

ANOVA

Pengulangan

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.380	4	.095	521.634	.000
Within Groups	.002	10	.000		
Total	.382	14			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Pengulangan

Tukey HSD

(I) Konsentrasi	(J) Konsentrasi	Mean Difference	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval

		(I-J)			Lower Bound	Upper Bound
5	10	.1097333*	.0110148	.000	.073483	.145984
	15	.2920667*	.0110148	.000	.255816	.328317
	20	.3405667*	.0110148	.000	.304316	.376817
	25	.4381333*	.0110148	.000	.401883	.474384
10	5	-.1097333*	.0110148	.000	-.145984	-.073483
	15	.1823333*	.0110148	.000	.146083	.218584
	20	.2308333*	.0110148	.000	.194583	.267084
	25	.3284000*	.0110148	.000	.292149	.364651
15	5	-.2920667*	.0110148	.000	-.328317	-.255816
	10	-.1823333*	.0110148	.000	-.218584	-.146083
	20	.0485000*	.0110148	.009	.012249	.084751
	25	.1460667*	.0110148	.000	.109816	.182317
20	5	-.3405667*	.0110148	.000	-.376817	-.304316
	10	-.2308333*	.0110148	.000	-.267084	-.194583
	15	-.0485000*	.0110148	.009	-.084751	-.012249
	25	.0975667*	.0110148	.000	.061316	.133817
25	5	-.4381333*	.0110148	.000	-.474384	-.401883
	10	-.3284000*	.0110148	.000	-.364651	-.292149
	15	-.1460667*	.0110148	.000	-.182317	-.109816
	20	-.0975667*	.0110148	.000	-.133817	-.061316

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

T-Test

Paired Samples Test

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	Lnkonsentrasi - Inhibisi	-41.852063 7390	22.025704119 7	9.8501943328	-69.2005875795	-14.5035398985	-4.249	4	.013

Lampiran 7. Artikel Publikasi

AKTIVITAS ANTIKANKER SENYAWA *δ-TOCOTRIENOL (δ-T3*) MINYAK KELAPA SAWIT (*ELAEIS GUINEENSIS* JACQ.) SECARA *IN VITRO* PADA SEL *HELA* KANKER SERVIKS

Popy Cindisya Suwandari[1)], Humairah Medina Liza Lubis[2)*]

[1]Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, Medan, Indonesia
[2*]Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, Medan, Indonesia

Email : humairahmedina@umsu.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan: Kanker serviks merupakan suatu keganasan primer serviks yang berasal dari metaplasia epitel di daerah Sambungan Skuamo Kolumnar. Penyakit ini merupakan jenis kanker kedua terbanyak yang diderita wanita di seluruh dunia. Kanker serviks disebabkan oleh *Human Papillomavirus* yang muncul akibat adanya protein *E6* dan *E7* yang menghambat kerja *tumor supressor gen p53* dan *Protein Retinoblastoma (pRb*). Terapi kanker konvensional memiliki efek samping yang sangat merugikan. Bahan alam yang digunakan pada penelitian ini adalah minyak kelapa sawit *(Elaeis guineensis* Jacq.*)* yang diketahui mempunyai aktifitas antikanker secara empiris dan secara ilmiah **Metode:** Penelitian ini menggunakan metode *in vitro* digunakan untuk menyelidiki lebih lanjut potensi ilmiah *δ-tocotrienol* sebagai agen antiproliferatif untuk kanker serviks. **Hasil:** Berdasarkan pengujian *in vitro* menggunakan uji MTT menunjukkan nilai *IC50* sebesar 1,141 µg/mL untuk ekstrak minyak kelapa sawit pada konsentrasi 25 µg/mL, tergolong sangat efektif sebagai agen antikanker. **Kesimpulan**; Senyawa *δ-tocotrienol* minyak sawit dapat dijadikan sebagai terapi alami kanker serviks yang tertuju langsung pada target protein E6 dan E7.

Kata Kunci: *δ-tocotrienol, E6, E7,* Sel *Hela* , *in vitro*, kanker serviks

ABSTRACT

Introduction : *Cervical cancer is a primary malignancy of the cervix originating from epithelial metaplasia in the Squamocolumnar Junction area. This disease is the second most common type of cancer suffered by women worldwide. Cervical cancer is caused by the Human Papillomavirus which appears due to the presence of E6 and E7 proteins that inhibit the work of the tumor suppressor gene p53 and Retinoblastoma Protein (pRb). Conventional cancer therapy has very detrimental side effects. The natural ingredients used in this study are palm oil (Elaeis guineensis Jacq.) which is known to have anticancer activity empirically and*

scientifically ***Methods:*** *This study used an in vitro method used to further investigate the scientific potential of δ-tocotrienol as an antiproliferative agent for cervical cancer.****Results:*** *Results: Based on in vitro testing using the MTT test, the IC50 value was 1.141 µg/mL for palm oil extract at a concentration of 25 µg/mL, which is classified as very effective as an anticancer agent.****Conclusions:*** *Conclusion. The δ-tocotrienol compound in palm oil can be used as a natural therapy for cervical cancer that targets the E6 and E7 proteins.*

Keywords *δ-tocotrienol, E6, E7, Sel Hela , in vitro, kanker serviks*

PENDAHULUAN

Kanker adalah ancaman serius yang menghantui kehidupan manusia di seluruh dunia, menyebabkan banyak nyawa melayang. Data dari International Agency for Research on Cancer (IARC) menunjukkan bahwa pada tahun 2018, sebanyak 12,6 juta orang di seluruh dunia didiagnosis dengan kanker. Di Indonesia, kanker juga menjadi masalah kesehatan yang serius, dengan prevalensi yang cukup tinggi di Asia Tenggara dan Asia secara keseluruhan. Ini menunjukkan bahwa kita perlu meningkatkan kesadaran dan upaya pencegahan untuk melindungi kesehatan dan kehidupan kita[10]. Kanker payudara adalah jenis kanker yang paling umum menyerang perempuan, dengan 42,1 kasus per 100.000 penduduk dan 17 kematian per 100.000 penduduk selain itu Kanker leher rahim juga merupakan ancaman serius, dengan 23,4 kasus per 100.000 penduduk dan 13,9 kematian per 100.000 penduduk[8].

Kanker serviks merupakan salah satu jenis kanker yang umum terjadi pada perempuan dan menjadi penyebab utama kematian akibat kanker pada populasi perempuan di seluruh dunia. Penyakit ini dipicu terutama oleh infeksi HPV yang berkepanjangan dan sebagian besar dapat dicegah atau diobati jika dideteksi pada tahap awal. Hampir semua kasus kanker serviks disebabkan oleh infeksi HPV dengan risiko tinggi yang berlangsung lama, yang terjadi pada bagian leher Rahim[14].

Pada stadium awal, kanker serviks seringkali tidak menimbulkan gejala. Namun, gejala yang umum terjadi adalah perdarahan vagina yang tidak teratur atau berat, terutama setelah berhubungan seksual. Beberapa pasien juga mengeluhkan keputihan yang berair, berlendir, atau bernanah dan berbau busuk, serta nyeri panggul atau punggung bawah.

Infeksi HPV dimulai ketika virus tersebut masuk ke dalam lapisan sel epitel pejamu melalui luka kecil atau mikroabrasi. Virus kemudian melakukan pelekatan pada sel epitel serviks dan masuk ke dalam sel. Setelah itu, virus melakukan replikasi dengan mengambil alih sistem transkripsi dan translasi sel pejamu. Protein E6 dan E7 memainkan peran penting dalam proses ini dengan menghalangi kerja protein supressor tumor p53 dan pRb, sehingga sel menjadi imortal dan pembelahan sel menjadi tidak terkendali. Jika proses ini tidak dieliminasi oleh sistem imun, infeksi HPV dapat menjadi persisten dan menyebabkan kanker serviks[2].

Pengobatan kanker umumnya melibatkan prosedur seperti operasi, radiasi, imunoterapi, kemoterapi, vaksinasi, dan terapi fotodinamik. Namun, metode-metode ini seringkali menyebabkan efek samping yang tidak diinginkan. Oleh karena itu, perlu dilakukan eksplorasi terhadap keanekaragaman hayati Indonesia yang berpotensi sebagai terapi penunjang kanker alami. Terapi ini diharapkan dapat menghindari efek samping dan secara spesifik menargetkan protein E6 dan E7 yang menjadi penyebab kanker

serviks. Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Fontana *et al.,* (2019) mengemukakan bahwa aktifitas antikanker *tocotrienol* pada *castration resistant prostate cancer* dengan penilaian apoptosis, autofagi dan paraptosis[3.]

Kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq.) merupakan tanaman perkebunan yang potensial. Penelitian tentang kaitan antara kelapa sawit dan kanker serviks dapat menjadi topik penelitian yang menarik, serta berpotensi menjadi terapi alternatif untuk menyembuhkan penyakit tersebut[7]. Penelitian ini merupakan studi pertama tentang protein *E6* dan *E7* yang terlibat pada kanker serviks dengan minyak kelapa sawit sebagai pengobatannya.

Kelapa sawit *(Elaeis guineensis Jacq.)*, telah banyak dibudidayakan karena minyak dari biji dan buahnya sangat bermanfaat bagi sektor industri dan berpotensi sebagai tanaman obat [7]. Minyak kelapa sawit juga digunakan sebagai bahan utama kebutuhan dapur dan banyak dikonsumsi oleh masyarakat di Asia dan Afrika. Lebih dari 85% produksi minyak kelapa sawit disediakan oleh Indonesia dan Malaysia sebagai produsen utama dunia[6].

Minyak yang dihasilkan dari buah kelapa sawit ada dua jenis yaitu *Crude Palm Oil (CPO)* dan minyak inti sawit. Minyak *CPO* diperoleh dari buah kelapa sawit yaitu sabut dagingnya. Sedangkan minyak inti sawit merupakan minyak yang didapatkan dari inti buah kelapa sawit. Secara alamiah *CPO* mengandung tinggi karotenoid yang bersifat antioksidan dalam melindungi sel serta melawan sel kanker[4]. Minyak kelapa sawit mengandung Vitamin E yang merupakan nutrisi penting yang larut dalam lemak, diperoleh dari makanan dan suplemen. Selain aktivitas antioksidannya, komponen Vitamin E berpotensi mempengaruhi berbagai mekanisme yang mendasari kesehatan dan penyakit manusia. Vitamin E terdiri dari dua senyawa yang secara struktural serupa yaitu tokoferol dan tokotrienol. Teori utama menyatakan bahwa tokotrienol mempunyai efek antikanker dengan cara menghambat peroksidasi lipid, aktivitas antioksidan tokotrienol dapat mencegah kerusakan oksidatif asam *Deoksiribonukleat (DNA)* dan sebagai kemopreventif[15]. Tokotrienol sebagai senyawa alami diketahui memiliki aktivitas antioksidan, antiproliferatif,proapoptosis,antiinflamasi,antiangiogenik, antiinvasif, dan antimetastatik, sehingga berpotensi sebagai agen kemopreventif atau kemoterapi[5]. Oleh karena itu, dilakukan penelitian untuk menginvestigasi potensi senyawa aktif golongan *δ-tocotrienol (δ-T3)* dari minyak kelapa sawit sebagai antikanker melalui target protein *E6* dan *E7* dan memahami mekanisme kerja antikanker sehingga dapat diaplikasikan dalam terapi klinis di masa depan.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian *in vitro* pada sel *HeLa* kanker serviks

digunakan untuk menyelidiki lebih lanjut potensi ilmiah *δ-tocotrienol* sebagai agen antiproliferatif untuk kanker serviks.

Preparasi Sampel dan Maserasi

Tanaman kelapa sawit dilakukan identifikasi tanaman di Laboratorium Herbarium Medanese (MEDA) Universitas Sumatera Utara. Tiga ribu gram buah sawit dibersihkan, dicuci, diiris tipis, dikeringkan dan dihaluskan. Simplisia direndam etanol 96% (1 : 6) selama 3 hari dengan beberapa kali diaduk dalam penyimpanan tempat gelap. Disaring dengan *vacuum filtration* dan kertas saring Whatman no. 40, diuapka dengan *rotary evaporator* T=550C, P=80 mBar.

Analisis High Performance Liquid Chromatography (HPLC)

Seratus gram serbuk buah sawit diekstraksi dengan metode perebusan dalam 800 mL pelarut aqua DM selama 30 menit pada suhu 95^0C. Pemisahan senyawa berdasarkan tingkat kepolarannya dilakukan menggunakan metode partisi atau ekstraksi cair-cair, cara ini dilakukan dalam corong pisah. Digunakan pelarut etil asetat dan heksana. Kemudian pemurnian dilakukan menggunakan kolom kromatografi dengan fasa diam *Amberlite FPA 900 UPS Cl* dan dielusi menggunakan buffer sitrat. Masing-masing fraksi hasil kromatografi kolom di KLT dan di analisis dengan *HPLC*[13].

Analisis *In Vitro* dengan *Treatment* Buah Kelapa Sawit

Cara kerja *in vitro* adalah sebagai berikut: 1) Sel *HeLa* disisipkan pada 96 sumuran dengan konsentrasi $1x10^4$ sel/sumuran; 2) Setelah 24 jam, sel dicuci dua kali dengan 100 µl medium bebas serum dan dipuasakan selama satu jam pada suhu 37˚C; 3) Setelah starvasi, sel diberi perlakuan dengan berbagai konsentrasi ekstrak etanol *Elaeis guineensis Jacq.* (5, 10, 15, 20, dan 25 µg/ml) selama 24 jam; 4) Pada akhir perlakuan, sel diinkubasi dengan 100 µl *Dulbecco's modified Eagle medium (DMEM)* yang mengandung *MTT* (0,5 mg/ml) selama 4 jam pada suhu 37˚C da lam inkubator CO2; 5) Media yang mengandung *MTT* dibuang dan kemudian sel dicuci dengan *PBS* (200 µl); 6) Kristal dilarutkan dengan menambahkan 100 µl dengan cara dipipet ke atas dan ke bawah;7) Absorbansi spektrofotometri dari pewarna formazan ungu-biru diukur pada pembaca lempeng mikro pada panjang gelombang 540 nm.

Teknik Analisis Data

Analisis *in vitro* dengan *treatment* kulit durian menggunakan laju inhibisi yang dihitung dari persentase setiap *plate-well* dan perhitungan IC50.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Preparasi Sampe

Tabel 1. Hasil parameter simplisia dan organoleptik ekstrak

Hasil Parameter Simplisia	Hasil Organoleptik Ekstrak
Kadar air minyak kelapa sawit = 0,18%	Ekstraksi etanol 96% serbuk buah kelapa sawit dengan metode

	maserasi kental berwarna teh pekat dan berbau khas

Tabel 2. Hasil rendemen ekstrak

Metode ekstraksi	Berat serbuk ekstraksi	Hasil ekstraksi	Nilai rendemen
Maserasi	1412 gr	8 L	23,10%

Hasil Analisis *HPLC* pada Minyak Kelapa Sawit

Analisis ini bertujuan untuk menentukan kadar Vitamin E pada minyak kelapa sawit dengan teknik analisis kimia yang memisahkan, mengidentifikasi, dan mengukur kandungan komponen dalam minyak kelapa sawit. Pada hasil analisis *HPLC* ditemukan kandungan Vitamin E pada minyak kelapa sawit pada tabel 3.

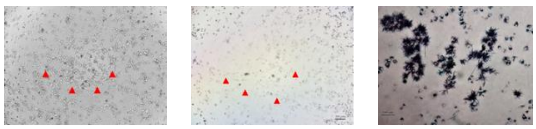
Tabel 3. Hasil analisis *HPLC*

Parameter	Satuan	Hasil Uji
Vitamin-E	ppm	952,68

Hasil Analisis *In vitro* dengan *Treatment* Kelapa Sawit

Sel hidup dan sel mati berbeda secara morfologis. Gambar 1. (A) menunjukkan sel *HeLa* sebelum perlakuan yang berbentuk bulat dan dikelilingi oleh membran sel yang jernih. Setelah *treatment*, sel kanker tersebut mengalami perubahan morfologi, menjadi tidak bulat (gambar 1. (B), dan pembentukan kristal formazan setelah pemberian senyawa MTT (gambar 1. (C).

Sel hidup dan sel mati berbeda secara morfologis. Gambar 1. (A) menunjukkan sel *HeLa* sebelum perlakuan dikelilingi oleh membran sel yang jernih. Setelah *treatment*, sel kanker tersebut mengalami perubahan morfologi, menjadi tidak bulat (gambar 1.(B), dan pembentukan kristal formazan setelah pemberian senyawa MTT (gambar 1. (C).



A B C

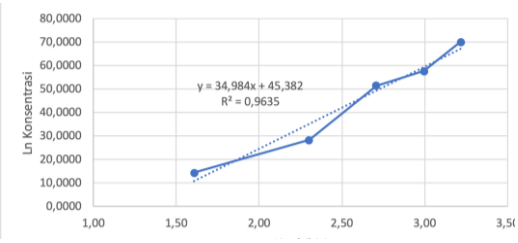
Gambar 1. (A) Sel *HeLa* sebelum perlakuan, (B) Kematian sel setelah perlakuan, (C) Pembentukan kristal formazan

Aktivitas sitotoksik setiap perlakuan dievaluasi berdasarkan nilai *IC50* dibandingkan dengan kontrol positif *doxorubicin.* Nilai *IC50* diperoleh dengan membuat *plot log* konsentrasi perlakuan dibandingkan dengan % sel hidup.

Tabel 4. Hasil uji sitotoksik

No	Nama Ekstrak	Sel Uji	*IC50* (µg/mL)	Aktivitas
1	Kelapa Sawit	Sel *HeLa*	1.141	Sangat aktif
2	Doxorubicin		1.590*	Sangat aktif

*Aktivitas *IC50* sangat aktif= <5 µg/ml; aktif= 5-10 µg/ml; sedang= 1-30 µg/ml; tidak aktif= >30 µg/ml.



Gambar 2. Hasil Perhitungan *IC50*

Hasil perhitungan *IC50* menunjukkan bahwa ekstrak buah kelapa sangat aktif sebagai antikanker secara in vitro dengan nilai 41.85±22.03. Persentase kelangsungan hidup sel kanker menurun secara signifikan $p<0.05$ pada semua konsentrasi (5, 10, 15, 20 dan 25 µg/ml). Artinya pada dosis terkecil 5 µg/ml sudah dapat dipakai sebagai antikanker serviks.

KESIMPULAN

Kesimpulan dari penelitian ini adalah 1) Minyak kelapa sawit berpotensi sebagai antikanker serviks; 2) Minyak kelapa sawit memiliki tingkat sitotoksisitas yang sangat aktif dibandingkan dengan obar standar *doxorubicin;* dan 3) Minyak kelapa sawit memiliki efek antiproliferatif pada dosis 5 µg/ml. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa *δ-tocotrienol* minyak kelapa sawit *(Elaeis guineensis Jacq.)* sangat berpotensi untuk dijadikan kandidat terapi kanker serviks tanpa menimbulkan efek samping.

DAFTAR PUSTAKA

1. Aggarwal V, et al. Molecular mechanisms of action of tocotrienols in cancer: Recent trends and advancements. Int J Mol Sci. 2019;20(3):1-13..
2. Balasubramaniam SD, et al. Key molecular events in cervical cancer development. Medicina (Lithuania). 2019;55(7):1-9.
3. Fontana F, et al. Œ¥-Tocotrienol induces apoptosis, involving endoplasmic reticulum stress and autophagy, and paraptosis in prostate cancer cells. Cell Proliferation. 2019;52(3):1-15. doi: 10.1111/cpr.12576.
4. Harahap IS, Wahyuningsih P, Amri Y. Analisa kandungan beta karoten pada CPO (crude palm oil) di Pusat Penelitian Kelapa Sawit (PPKS) Medan menggunakan spektrofotometri UV-Vis. QUIMICA: Jurnal Kimia Sains dan Terapan. 2020;2(1):9-13.
5. Kashyap D, et al. Kaempferol - A dietary anticancer molecule with multiple mechanisms of action: Recent trends and advancements. J Funct Foods. 2017;30:203-219. doi: 10.1016/j.jff.2017.01.022.
6. Lubis HML, et al. Mechanism of action of tumorigenesis of anticancer molecules of palm oil tocotrienols (Elaeis guieensis Jacq.): A systematic review. Eduvest - J Univers Stud. 2022;2(2):431-440.
7. Mancini A, et al. Biological and nutritional properties of palm oil and palmitic acid: Effects on health. Molecules. 2015;20(9):17339-17361.
8. Mubarok AS, Daryani LN. Pengabdian masyarakat: Aksi cegah penderita hipertensi di Dusun Jeruk Arum RT 01/RW 06 Kelurahan Kemuning, Kecamatan Ngargoyoso, Kabupaten Karanganyar, Provinsi Jawa Tengah. Jurnal Pengabdian Komunitas. 2023;02(01):64-70.
9. Nasori AS, et al. Pemanfaatan palm fatty acid distillate sebagai sumber asam oleat: Diversifikasi produk samping minyak kelapa sawit sebagai produk antara untuk industri hilir. Jurnal Teknologi Industri Pertanian. 2023;33(2):181-187.
10. Puspitaningtyas H, et al. Mapping and

visualization of cancer research in Indonesia: A scientometric analysis. Cancer Control. 2021;28:1-13.

11. Rajasinghe LD, Pindiprolu RH, Gupta SV. Delta-tocotrienol inhibits non-small-cell lung cancer cell invasion via the inhibition of NF-ŒʃB, uPA activator, and MMP-9. OncoTargets Ther. 2018;11:4301-4314.

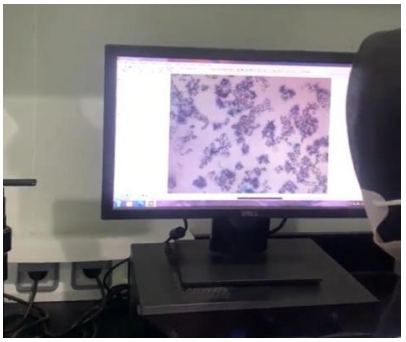
12. Rusmana D. Aspek onkologi human papillomavirus. JKM. 2009;9(1'):95-101.

13. Sari MY, Suhartati T, Husniati H. Analisis senyawa asam klorogenat dalam biji kopi robusta (Coffea canephora) menggunakan HPLC. Analit: Analit dan Environ Chem. 2019;4(02):86-93.

14. Setiawati S, Hapsari Y. Clinical manifestations, diagnosis, management and prevention of cervical cancer. Jurnal Biologi Tropis. 2023;23(4):382-390.

15. Setiowati RD, et al. Studi pendahuluan kandungan vitamin E pada variasi kelapa sawit PPKS. J Pen.

Lampiran 8. Dokumentasi



Lampiran 10. Sertifikat PIMNAS-36

KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN, RISET, DAN TEKNOLOGI
PUSAT PRESTASI NASIONAL
BALAI PENGEMBANGAN TALENTA INDONESIA

Sertifikat

Nomor: 33452/BPTI/DIKTI/2023

Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi, Pusat Prestasi Nasional,
Balai Pengembangan Talenta Indonesia menyampaikan penghargaan kepada:

POPY CINDISYA SUWANDARI

UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

atas partisipasi dan pencapaiannya sebagai:

Anggota 2 - PKM-Riset Eksakta 4

"Aktivitas Antikanker Serviks dari δ-tocotrienol (δ-T3) Minyak Kelapa Sawit (Elaeis guineensis Jacq): Studi In Siliko dan In Vitro sel HeLa"

pada **Pekan Ilmiah Mahasiswa Nasional (PIMNAS) ke 36 Tahun 2023**
yang diselenggarakan Balai Pengembangan Talenta Indonesia sebagai unit pelaksana teknis Pusat Prestasi Nasional,
Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi bekerja sama dengan Universitas Padjadjaran
secara luring pada tanggal 26 November s.d. 1 Desember di Bandung, jawa Barat.

Jakarta, 30 November 2023
Kepala Balai Pengembangan Talenta Indonesia

Asep Sukmayadi
NIP 197206062006041001