

**Efektivitas Fikosianin dari *Spirulina platensis* untuk
Menginduksi Antiproliferasi dan Apoptosis pada Sel T47D
(*Breast Cancer Cell Line*)**

*Effectivity of Phycocyanin from Spirulina platensis to Induce
Antiproliferation and Apoptosis in T47D Cells (Breast Cancer Cell
Line)*



TESIS

**Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat
Sarjana S-2**

MAGISTER ILMU BIOMEDIS

**Safira Chairani Dimarti
22010118410016**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2020**

HALAMAN PENGESAHAN

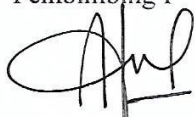
Efektivitas Fikosianin dari *Spirulina platensis* untuk Menginduksi Antiproliferasi dan Apoptosis pada Sel T47D (*Breast Cancer Cell Line*)

disusun oleh
Safira Chairani Dimarti
22010118410016

Telah dipertahankan di depan tim penguji
pada tanggal 13 Februari 2020
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,

Pembimbing I



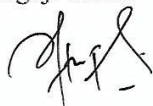
Dr.dr. Renni Yuniati, Sp.KK, FINSDV, FAADV
NIP: 197206232009022001

Pembimbing II



Dr.dr. Neni Susilaningsih, M.Si.
NIP: 196301281989022001

Penguji Ketua



dr. Muflihatul Muniroh, M.Si.Med., Ph.D.
NIP: 198302182009122004

Penguji Anggota



Prof.Dr.dr. Tri Nur Kristina, DMM, M.Kes.
NIP: 195905271986032001

Mengetahui,

Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedis
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro



Dr.dr. Yan Wisnu Prajoko, Sp.B(K)Onk., M.Kes.
NIP: 197501242008011006

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi atau lembaga pendidikan lainnya, serta tidak terdapat unsur-unsur yang tergolong plagiarisme sebagaimana dimaksud dalam Permendiknas No. 17 tahun 2010. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang tidak/belum diterbitkan sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, 26 Februari 2020

Safira Chairani Dimarti

22010118410016

RIWAYAT HIDUP

A. Identitas

Nama : Safira Chairani Dimarti
NIM : 220101184010016
Tempat, tanggal lahir : Semarang, 28 Januari 1994

B. Riwayat Pendidikan

1. SDN Pleburan 04, Semarang : lulus tahun 2006
2. SMP Negeri 2 Semarang : lulus tahun 2009
3. SMA Negeri 3 Semarang : lulus tahun 2012
4. Fakultas Biologi Universitas Gadjah Mada : lulus tahun 2016
5. Magister Ilmu Biomedis UNDIP : 2018 – sekarang

C. Riwayat Keluarga

Nama orangtua:

Ayah : Drs. Edy Triyanto, M.Si.
Ibu : Dr. Aditya Marianti, M.Si.

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Allah SWT karena atas limpahan berkah dan rahmat-Nya, penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “Efektivitas Fikosianin dari *Spirulina platensis* untuk menginduksi Antiproliferasi dan Apoptosis pada Sel T47D (*Breast Cancer Cell Line*)” sebagai salah satu syarat dalam mencapai gelar derajat sarjana S-2 Magister Ilmu Biomedis di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Penulis menyadari bahwa penyusunan tesis ini mendapatkan bantuan bimbingan dan kerjasama dari banyak pihak. Tesis ini diharapkan dapat memberi kontribusi terhadap perkembangan ilmu di bidang biomedik, khususnya terkait pemanfaatan bahan herbal dalam penelitian kanker.

Penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih kepada:

1. Dr.dr. Dwi Pudjonarko, M.Kes., Sp.S(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
2. Dr.dr. Yan Wisnu Prajoko, M.Kes., Sp.B, Sp.B(K)Onk. selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedis Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
3. Dr.dr. Renni Yuniati, Sp.KK selaku pembimbing I dalam penelitian ini.
4. Dr.dr. Neni Susilaningsih, M.Si. selaku pembimbing II dalam penelitian ini.
5. Prof.Dr.dr. Tri Nur Kristina, DMM, M.Kes. dan dr. Muflihatul Muniroh, M.Si.Med., Ph.D. selaku tim penguji dalam tesis ini.
6. Segenap staf pengajar program studi Magister Ilmu Biomedis Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberikan pengetahuan dan motivasi selama masa pendidikan yang mendukung penyusunan tesis ini.
7. Segenap staf administrasi program studi Magister Ilmu Biomedis Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah mendukung kelancaran proses administrasi selama masa pendidikan dan penyusunan tesis.

8. Kepala dan staf laboratorium Parasitologi Fakultas Kedokteran, Keperawatan, dan Kesehatan Masyarakat Universitas Gadjah Mada Yogyakarta yang telah menyediakan fasilitas untuk penelitian tesis.
9. Bapak, Ibu, adik-adik, dan Huda Ridha Adha, S.T. yang telah memberikan dukungan untuk penulis dalam menyelesaikan tesis ini.
10. Segenap teman-teman mahasiswa Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro angkatan 2018, khususnya partner penelitian Ajeng Kurniasari Putri, S.Si., atas dukungan dan motivasi selama masa pendidikan dan penyusunan tesis.
11. Segenap orang yang membantu penelitian serta penyusunan tesis ini yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa masih terdapat banyak kekurangan dan kesalahan dalam tesis ini. Penulis mengharapkan koreksi dan saran dari berbagai pihak untuk perbaikan tesis ini. Penulis juga berharap tesis ini dapat menjadi sumbangsih dan memberikan manfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan di Indonesia, khususnya di bidang ilmu biomedis.

Semarang, Februari 2020

Penulis

Safira Chairani Dimarti

22010118410016

DAFTAR ISI

Sampul	i
Lembar Pengesahan	ii
Pernyataan	iii
Riwayat Hidup	iv
Kata Pengantar	v
Daftar Isi	vii
Daftar Gambar	ix
Daftar Tabel	x
Intisari	xi
Abstract	xii
Bab I. Pendahuluan	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat	4
1.5 Orisinalitas Penelitian	6
Bab II. Tinjauan Pustaka	8
2.1 Kanker Payudara	8
2.1.1 Definisi dan Mekanisme Kanker Payudara	8
2.1.2 Sel T47D (<i>Breast Cancer Cell Line</i>)	9
2.2 Mekanisme antikanker	11
2.2.1 Mekanisme antiproliferasi	11
2.2.2 Mekanisme apoptosis	13
2.3 <i>Spirulina platensis</i>	16
2.3.1 Morfologi dan Habitat <i>Spirulina platensis</i>	16
2.3.2 Kandungan <i>Spirulina platensis</i>	18
2.3.3 Fikosianin pada <i>Spirulina platensis</i>	19
2.3.4 Aktivitas Antikanker oleh Fikosianin dari <i>Spirulina platensis</i>	21
2.4 Kerangka Teori	23
2.5 Kerangka Konsep	24
2.6 Hipotesis Penelitian	24
Bab III. Metode	25
3.1 Rancangan Penelitian	25
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian	27
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	27
3.3.1 Populasi Penelitian	27
3.3.2 Sampel Penelitian	27

3.4 Variabel Penelitian	28
3.5 Definisi Operasional	29
3.6 Instrumen Penelitian	29
3.6.1 Alat Penelitian	29
3.6.2 Bahan Penelitian.....	30
3.7 Prosedur Penelitian	30
3.7.1 Sampel fikosianin <i>Spirulina platensis</i>	30
3.7.2 Prosedur uji sitotoksisitas	31
3.7.3 Prosedur uji antiproliferasi	32
3.7.4 Prosedur uji apoptosis <i>double staining</i>	34
3.7.5 Prosedur uji apoptosis <i>flow cytometry</i>	35
3.8 Analisis Data	36
3.9 Etika Penelitian	37
3.10 Alur Penelitian	38
Bab IV. Hasil	39
4.1 Hasil Uji Sitotoksisitas dan Kadar IC ₅₀ Fikosianin pada Sel T47D	39
4.2 Hasil Uji Antiproliferasi Sel T47D dengan Perlakuan Fikosianin	42
4.3 Hasil Uji Apoptosis Sel T47D dengan Perlakuan Fikosianin	47
Bab V. Pembahasan	52
5.1 Induksi Sitotoksisitas Sel T47D oleh Fikosianin.....	52
5.2 Induksi Antiproliferasi oleh Fikosianin pada Sel T47D.....	55
5.3 Induksi Apoptosis oleh Fikosianin pada Sel T47D.....	58
Bab VI. Penutup.....	67
6.1 Simpulan	67
6.2 Saran	67
Daftar Pustaka	68
Lampiran	69

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Tampilan (a) dua dimensi dan (c) tiga dimensi melalui mikroskop dari sel T47D	10
Gambar 2. Skema fase-fase di dalam siklus sel	12
Gambar 3. Mekanisme apoptosis pada sel normal	14
Gambar 4. Mekanisme jalur intrinsik dan ekstrinsik pada apoptosis	15
Gambar 5. <i>Spirulina platensis</i> dalam pengamatan mikroskop	17
Gambar 6. Struktur molekul senyawa C-fikosianin dari <i>Spirulina platensis</i>	20
Gambar 7. Mekanisme penghambatan siklus sel kanker oleh fikosianin dari <i>Spirulina platensis</i>	21
Gambar 8. Kerangka teori	23
Gambar 9. Kerangka konsep aktivitas antiproliferasi dan apoptosis fikosianin dari ekstrak <i>Spirulina platensis</i> terhadap sel T47D	24
Gambar 10. Bagan rancangan penelitian	25
Gambar 11. Morfologi sel T47D pada uji sitotoksitas	39
Gambar 12. Viabilitas sel T47D yang diberi perlakuan fikosianin dalam uji sitotoksik	41
Gambar 13. Viabilitas sel T47D yang diberi perlakuan fikosianin pada uji antiproliferasi.....	43
Gambar 14. Morfologi sel T47D pada uji antiproliferasi	45
Gambar 15. Morfologi sel T47D pada uji apoptosis dengan metode <i>double staining</i>	48
Gambar 16. Hasil uji apoptosis sel T47D menggunakan metode <i>flow cytometry</i>	50

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Daftar penelitian yang berkaitan dengan <i>Spirulina platensis</i> , fikosianin, antikanker, dan kultur sel kanker	6
Tabel 2. Komposisi fitonutrien di dalam 1 gram bubuk <i>Spirulina platensis</i>	20
Tabel 3. Persentase viabilitas dan penghambatan proliferasi sel T47D dengan perlakuan fikosianin dan doxorubicin.....	44
Tabel 4. Persentase total sel T47D yang hidup dan mati pada uji apoptosis dengan metode <i>double staining</i>	50

Efektivitas Fikosianin dari *Spirulina platensis* untuk Menginduksi Antiproliferasi dan Apoptosis pada sel T47D (*Breast Cancer Cell Line*)

Intisari

Jumlah kasus kanker payudara meningkat dalam jumlah yang mengkhawatirkan di Indonesia. Obat-obatan herbal telah dikembangkan untuk dapat menjadi pendamping terapi konvensional pengobatan kanker serta untuk mengurangi efek negatif yang dihasilkan dari terapi konvensional. Fikosianin, pigmen fotosintetik hijau kebiru-biruan dari *Spirulina platensis*, menjadi kandidat potensial untuk dikembangkan sebagai agen antikanker herbal. Hal tersebut dikarenakan kemampuan fikosianin dalam mengeliminasi berbagai jenis sel kanker dalam tahap *in vitro*. Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis efektivitas fikosianin dalam menginduksi aktivitas sitotoksik dan apoptotik pada sel T47D (*breast cancer cell line*). MTT assay digunakan untuk mengetahui kadar IC₅₀ pada uji sitotoksisitas. *Double staining assay* dan *flow cytometry* digunakan dalam uji apoptosis untuk menunjukkan tampilan sel apoptotik dan menghitung persentase sel apoptotik dan nekrotik. Hasil penelitian menunjukkan kadar IC₅₀ fikosianin terhadap sel T47D adalah 1650 µg/mL. Fikosianin diketahui menginduksi apoptosis pada kadar IC₅₀ dengan persentase apoptosis sebesar 45,93%. Penelitian ini memberikan hasil yang berbeda dari penelitian sebelumnya yang menggunakan *Spirulina platensis* yang berasal dari air laut. Berdasarkan penelitian ini, fikosianin dapat dikembangkan sebagai agen antikanker yang dapat menginduksi aktivitas apoptosis.

Kata kunci: Apoptosis, fikosianin, sitotoksisitas, *Spirulina platensis*, T47D

Effectivity of Phycocyanin from Spirulina platensis to Induce Antiproliferation and Apoptosis in T47D Cells (Breast Cancer Cell Line)

Abstract

Breast cancer cases in Indonesia have risen in alarming rate. Herbal medicines have been developed to complement conventional cancer therapy and to lessen the negative effects of the therapies. Phycocyanin, blue-green photosynthetic pigment from *Spirulina platensis*, becomes a potential candidate of herbal medicine for cancer therapy due to its capability to eliminate various cancer cell line on *in vitro* level. This research aimed to analyse the effectivity of phycocyanin to induce cytotoxic and apoptotic activity of T47D cells (breast cancer cell line). MTT assay was performed to measure IC₅₀ value. Double-staining assay and flow cytometry were applied to visualize the appearance of apoptotic cells and to measure the percentage of apoptotic and necrotic cells. Result showed that the IC₅₀ value of phycocyanin towards T47D cells is 1650 µg/mL. Phycocyanin was also proven to induce apoptosis at IC₅₀ with the apoptosis percentage of 45.93%. This research presented different results from previous researches that used phycocyanin from saltwater *Spirulina platensis*. Based on the results of this study, phycocyanin has the potential to be developed as anticancer agent by inducing apoptosis.

Key words: Apoptosis, cytotoxicity, phycocyanin, *Spirulina platensis*, T47D.