INDUKSI APOPTOSIS FRAKSI DIKLOROMETANA KULIT BATANG BENGKAL (*Nauclea subdita*) PADA SEL KANKER SERVIKS HeLa DAN PENERAPANNYA DALAM DESAIN *E-BOOKLET* TIPE KEMATIAN SEL

SKRIPSI

OLEH

EKA KUSUMA WARDANI

F1061211019

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN KIMIA

JURUSAN PENDIDIKAN MATEMATIKA DAN IPA

FAKULTAS KEGURUAN DAN ILMU PENDIDIKAN

PONTIANAK

2025

INDUKSI APOPTOSIS FRAKSI DIKLOROMETANA KULIT BATANG BENGKAL (*Nauclea subdita*) PADA SEL KANKER SERVIKS HeLa DAN PENERAPANNYA DALAM DESAIN *E-BOOKLET* TIPE KEMATIAN SEL

SKRIPSI

Diajukan Sebagai Syarat Untuk Memperoleh Gelar Sarjana Jurusan Pendidikan Matematika dan IPA
Program Studi Pendidikan Kimia

OLEH

EKA KUSUMA WARDANI

F1061211019

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN KIMIA

JURUSAN PENDIDIKAN MATEMATIKA DAN IPA

FAKULTAS KEGURUAN DAN ILMU PENDIDIKAN

PONTIANAK

2025

INDUKSI APOPTOSIS FRAKSI DIKLOROMETANA KULIT BATANG BENGKAL (*Nauclea subdita*) PADA SEL KANKER SERVIKS HeLa DAN PENERAPANNYA DALAM DESAIN E-BOOKLET TIPE KEMATIAN SEL

EKA KUSUMA WARDANI
F1061211019

Disetujui

Pembimbing 1	Pembimbing 2
Dr. Masriani, M.Si., Apt.	Dr. rer.nat. Rini Muharini, S.Si., M.Si.
NIP. 197105092000032001	NIP. 197501142008122003

Disahkan

Dekan,

Dr. Ahmad Yani T, M.Pd.
NIP. 196604011990021001

Lulus tanggal : 24 Januari 2025

INDUKSI APOPTOSIS FRAKSI DIKLOROMETANA KULIT BATANG BENGKAL (*Nauclea subdita*) PADA SEL KANKER SERVIKS HeLa DAN PENERAPANNYA DALAM DESAIN E-BOOKLET TIPE KEMATIAN SEL

EKA KUSUMA WARDANI
F1061211019

Disetujui

Pembimbing 1	Pembimbing 2
Dr. Masriani, M.Si., Apt	Dr. rer.nat. Rini Muharini, S.Si., M.Si
NIP. 197105092000032001	NIP. 197501142008122003

Penguji 1	Penguji 2
Dr. Eny Enawaty, M.Si	Dr. Andi Halril Alimuddin, S.Si., M.Si
NIP. 196605241992022001	NIP. 197109202000031002

Mengetahui
Ketua Program Studi Pendidikan Kimia,

Prof.Erlina, S.Pd., M.Pd., Ph.D
NIP. 197905172006042002

INDUKSI APOPTOSIS FRAKSI DIKLOROMETANA KULIT BATANG BENGKAL (*Nauclea subdita*) PADA SEL KANKER SERVIKS HeLa DAN PENERAPANNYA DALAM DESAIN E-BOOKLET TIPE KEMATIAN SEL

EKA KUSUMA WARDANI
F1061211019

Disetujui

Pembimbing 1	Pembimbing 2
Dr. Masriani, M.Si., Apt	Dr. rer.nat. Rini Muharini, S.Si., M.Si
NIP. 197105092000032001	NIP. 197501142008122003

Penguji 1	Penguji 2
Dr. Eny Enawaty, M.Si	Dr. Andi Hairil Alimuddin, S.Si., M.Si
NIP. 196605241992022001	NIP. 197109202000031002

Mengetahui
Ketua Jurusan Pendidikan Matematika dan IPA,

Dr. Kurnia Ningsih, M.Pd
NIP. 196703191991012001

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Eka Kusuma Wardani

NIM : F1061211019

Jurusan/Program Studi : P.MIPA/Pendidikan Kimia

Menyatakan bahwa dengan sebenarnya bahwa skripsi saya yang berjudul "Induksi Apoptosis Fraksi Diklorometana Kulit Batang Bengkal (Nauclea subdita) Pada Sel Kanker Serviks HeLa dan Penerapannya dalam Desain E-Booklet Tipe Kematian Sel" yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai tulisan atau pikiran saya sendiri, kecuali kutipan-kutipan dalam naskah ini yang sudah dicantumkan sumbernya.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan proposal ini hasil jiplakan, saya bersedia menerima sanksi atau perbuatan tersebut.

Pontianak, 22 Januari 2025
Yang membuat persetujuan



Eka Kusuma Wardani
F1061211019

ABSTRAK

Kanker serviks adalah penyebab kematian kedua akibat kanker pada wanita di dunia. Terapi konvensional seperti operasi, radioterapi, dan kemoterapi memiliki efek samping dan biaya tinggi, sehingga diperlukan alternatif berbasis bahan alam. Penelitian ini mengevaluasi aktivitas sitotoksik fraksi diklorometana kulit batang bengkal (*N. subdita*) terhadap sel kanker serviks HeLa melalui uji apoptosis dan penghambatan siklus sel. Uji MTT dilakukan terhadap ekstrak *n*-heksana, etanol, serta fraksi diklorometana pH 3 dan pH 9 pada sel HeLa dan sel normal Vero. Fraksi diklorometana pH 3 menunjukkan IC50 sebesar 160,97 µg/mL. Uji apoptosis menunjukkan 34,8% sel mengalami apoptosis pada IC50 dibanding 1,8% pada kontrol. Hasil ini menunjukkan fraksi diklorometana pH 3 mampu menginduksi apoptosis pada sel kanker serviks HeLa. Uji lanjut tidak menunjukkan hasil yang signifikan dalam menghambat siklus sel, meskipun terjadi peningkatan jumlah sel pada fase G2/M, hal ini menunjukkan bahwa mekanisme utama dari fraksi ini adalah menghambat pertumbuhan sel kanker dominan melalui induksi apoptosis daripada penghambatan siklus sel.

Kata Kunci : : Bengkal (*Nauclea subdita*), Induksi Apoptosis, Penghambatan siklus sel, Kanker serviks HeLa

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis ucapkan kehadirat Allah SWT karena atas izin dan limpahan rahmat serta kasih sayang-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul "Induksi Apoptosis Fraksi Diklorometana Kulit Batang Bengkal (*Nauclea subdita*) terhadap Sel Kanker Serviks HeLa dan Penerapannya Dalam Desain *E-booklet* Tipe Kematian Sel".

Penulisan skripsi ini bertujuan untuk mengetahui kemampuan sitotoksik dan induksi apoptosis pada fraksi diklorometana kulit batang bengkal.

Pada kesempatan kali ini penulis mendapat bimbingan dan bantuan serta dukungan luar biasa dari berbagai pihak. Penulis juga mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Ibu Dr. Masriani, M.Si., Apt selaku Dosen Pembimbing I atas bimbingan dan arahan selama proses penelitian dan penyusunan skripsi ini.
2. Ibu Dr. rer.nat. Rini Muharini, S,Si., M,Si selaku Dosen Pembimbing II atas bimbingan dan arahan selama proses penelitian dan penyusunan skripsi ini.
3. Yang teristimewa, Bapak Suhartoto dan Ibu Suminah selaku orang tua penulis yang selalu membantu dan memotivasi penulis menyelesaikan skripsi ini.
4. Rekan teristimewa, Defney Agustin dan Sim Jaeyun yang selalu membantu dan memotivasi penulis selama penyusunan skripsi ini.

5. Rekan terbaik, Rosiana Pitri, Chesya Nabila, Hengki Kurniawan, dan Muhammad Rafif serta Mahasiswa S-1 Pendidikan Kimia yang membantu dan memotivasi penulis selama penelitian dan penyusunan skripsi ini.

Terimakasih penulis juga haturkan untuk semua pihak yang telah membantu peneliti dalam menyelesaikan skripsi ini yang tidak dapat peneliti sebutkan satu persatu. Akhir kata penulis menyadari bahwa tidak ada yang sempurna, penulis masih melakukan kesalahan dalam penyusunan skripsi. Oleh karena itu, penulis meminta maaf yang sedalam-dalamnya atas kesalahan yang dilakukan penulis.

Peneliti berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembaca dan dapat dijadikan referensi demi pengembangan ke arah yang lebih baik. Kebenaran datangnya dari Allah dan kesalahan datangnya dari diri penulis. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan Rahmat dan Ridho-Nya kepada kita semua.

Pontianak, 22 Januari 2025
Yang membuat persetujuan

Eka Kusuma Wardani
F1061211019

DAFTAR ISI

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN v
ABSTRAK vii
KATA PENGANTAR viii
DAFTAR ISI x
DAFTAR GAMBAR xii
DAFTAR TABEL xiii
BAB I PENDAHULUAN 1
A. Latar Belakang 1
B. Rumusan Masalah 6
C. Tujuan Penelitian 7
D. Manfaat Penelitian 7
E. Definisi Operasional 7
BAB II KAJIAN PUSTAKA 12
A. Tumbuhan Bengkal (Nauclea subdita (Korth.) Steud) 12
B. Kandungan Kimia Tumbuhan Bengkal 14
C. Alkaloid Indol 17
D. Kanker dan Kemoterapi 19
E. Kanker Serviks 21
F. Uji Sitotoksik dengan Metode MTT Assay 24
G. Tipe Kematian Sel 26
H. Ekstraksi 31
I. Fraksinasi 33
J. E-booklet 35
BAB III METODE PENELITIAN 36
A. Desain Penelitian 36
B. Tempat dan Waktu Penelitian 36
C. Variabel Penelitian 37
D. Alat dan Bahan 38
E. Prosedur Penelitian 39
F. Rancangan E-booklet 46

BAB IV PEMBAHASAN 52
A. Skrining Fitokimia 52
B. Sitotoksik dari Kulit Batang Bengkal (N. subdita) 53
C. Analisis Siklus Sel 57
D. Uji Apoptosis dengan metode Annexin V-FITC/PI 60
E. E-booklet 62
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN 68
A. Kesimpulan 68
B. Saran 68
DAFTAR PUSTAKA 69
LAMPIRAN 79

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Tumbuhan Bengkal (a), Daun (b), batang (c), dan Akar (d) 12
Gambar 2. Struktur senyawa yang telah dilaporkan dari tumbuhan bengkal 16
Gambar 3. Struktur senyawa subditin 17
Gambar 4. Struktur senyawa indol 18
Gambar 5. Contoh hasil uji MTT pada sel kanker 25
Gambar 6. Reaksi yang terjadi dalam sel dengan metode MTT 26
Gambar 7. Jalur caspase ekstrinsik dan intrinsik 28
Gambar 8. Morfologi apoptosis dan nekrosis 30
Gambar 9. Skema preparasi, ekstraksi, dan fraksinasi sampel kulit batang bengkal 40
Gambar 10. Skema uji sitotoksik, siklus sel, dan apoptosis 46
Gambar 11. Viabilitas sel versus log konsentrasi sel pada sel HeLa (a) dan pada sel vero (b) 55
Gambar 12. Akumulasi sel pada tiap fase pada tiga varian konsentrasi yang berbeda, kontrol sel (A), ¼ IC_{50} (B),(½ IC_{50} (C), IC_{50} (D), dan diagram persentase sel (E) 59
Gambar 13. Jumlah sel hidup, sel yang mengalami apoptosis awal, apoptosis akhir, dan nekrosis 62

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Tingkat kelarutan pelarut 33
Tabel 2. Kegiatan Penelitian 37
Tabel 3. Rancangan *E-booklet* 46
Tabel 4. Skrining Fitokimia Kulit Batang Bengkal (*N.subdita*)…….52
Tabel 5. Sitotoksisitas dan Indeks Selektivitas (IS) ekstrak dan fraksi kulit batang bengkal (N. subdita) terhadap sel kanker serviks HeLa 57
Tabel 6. Hasil Desain *E-booklet*…….64

BAB I
PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker menduduki peringkat tertinggi sebagai penyakit penyebab utama dari kematian di setiap belahan dunia. Berdasarkan data dari The Global Burden of Cancer (GLOBOCAN) tahun 2022, menunjukkan bahwa terdapat 19,8 juta kasus kanker dengan jumlah kematian sebanyak 9,7 juta akibat dari kanker di dunia. Di Indonesia, kanker serviks menduduki peringkat kedua jumlah kasus terbanyak setelah kanker payudara dengan jumlah kasus sebanyak 36.964 dengan presentase 16,8% dari total yaitu 220.266 kasus akibat kanker yang menyerang wanita. Kanker serviks adalah jenis kanker yang berkembang di leher rahim dan berasal dari epitel atau lapisan luar leher rahim. Penyakit ini disebabkan oleh virus HPV (Human Papilloma Virus) dengan persentase sebesar 99,7% (Novalia, 2023).

Salah satu faktor yang menyebabkan perkembangan sel kanker adalah ketidakseimbangan dalam siklus sel serta menurunnya proses apoptosis. Oleh karena itu, diperlukan pengobatan untuk mencegah penyebaran sel kanker serviks ke jaringan sekitarnya. Secara medis, kanker serviks umumnya dapat ditangani melalui prosedur operasi, terapi hormonal, radioterapi, serta kemoterapi (Muti et al., 2020).

Metode dan terapi yang digunakan untuk penghambatan kanker serviks diantaranya adalah operasi atau terapi bedah, kemoterapi, dan radioterapi maupun kombinasi dari ketiganya. Kemoterapi adalah metode pengobatan yang memanfaatkan senyawa kimia antineoplastik untuk

menghancurkan sel kanker yang sedang mengalami pembelahan serta menghambat pertumbuhan sel lebih lanjut. Terapi ini diterapkan ketika sel kanker telah menyebar dan tidak bisa ditangani melalui operasi. Karena kemoterapi menargetkan sel yang berkembang dan membelah dengan cepat, efeknya tidak hanya berdampak pada sel kanker tetapi juga pada sel normal dalam tubuh (Karacin et al., 2020).

Sebagian besar obat kemoterapi memiliki sifaat imunosupresif yang dapat menurunkan daya tahan tubuh sehingga berpotensi menyebabkan penurunan fungsi tubuh pada penderita kanker (Lihawa & Zainuddin, 2022). Radioterapi merupakan metode yang digunakan untuk mengobati berbagai jenis kanker dengan menggunakan sinar radiasi seperti sinar X atau proton untuk merusak hingga membunuh sel kanker. Sinar radiasi bekerja dengan cara merusak DNA pada sel kanker dan menghambat kemampuan sel untuk membelah sehingga menyebabkan kematian sel.

Pernasalahan utama pada kemoterapi sebagai penanganan kanker yaitu menimbulkan efek samping terhadap fisik dan psikologis pada pasien. Kemoterapi dapat memberi efek psikologis bagi pasien berupa stress, cemas, depresi, keputusasaan, harga diri negative, dan kesedihan. Sedangkan efek fisik yang dialami pasien biasanya berupa mual, muntah, alopecia, fatigue (kelelahan), konstipasi, penurunan nafsu makan dan berat badan, toksisitas kulit, dan perubahan rasa serta menyebabkan nyeri. Kemoterapi juga menimbulkan masalah resistensi obat (Halder, 2024). Selain itu, terjadinya kambuh pasca radioterapi juga masih sering dijumpai

akibat dari keterbatasan kemampuan radiasi yang digunakan. Efektivitas radiasi dalam radioterapi cenderung menurun seiring bertambahnya ukuran tumor. Jika dosis yang diberikan melebihi ambang toksisitas, hal ini dapat berdampak pada jaringan serta organ normal dalam tubuh manusia (Rachmawati et al., 2012).

Berdasarkan pernyataan tersebut, saat ini banyak dimanfaatkan tumbuhan alami di Indonesia salah satunya adalah Bengkal (Nauclea subdita (Korth.) Steud) yang merupakan salah satu dari 35 spesies tanaman yang berasal dari genus Nauclea (Famili Rubiceae) yang banyak dimanfaatkan dalam pengobatan tradisional (Ramadhani et al., 2023). Tumbuhan ini secara tradisional digunakan untuk mengobati berbagai penyakit seperti demam, nyeri, septik mulut, diare, disentri, malaria, dan penyakit yang berhubungan dengan penyakit sistem saraf pusat seperti epilepsi, penyakit kulit, diabetes dan tekanan darah. Tumbuhan dari genus nauclea diketahui mengandung alkaloid indol monoterpenoid dengan keragaman struktur yang tinggi dan aktivitas biologis yang menarik seperti antikanker, antikejang, antiproliferative, dan vasorelaksan (Liew et al., 2014). Penelitian aktivitas farmakologi pada tumbuhan bengkal menunjukkan bahwa tumbuhan bengkal memiliki aktivitas antioksidan, antimikroba, antiplasmodial, antipiretik, anti-inflamasi, genotoksis, dan klastogenik. Kulit batang bengkal diketahui memiliki aktivitas antibakteri terhadap *S. aureus, P. auruginosa, E. coli, K. pneumonia dan S. dysentriae* (Rahmi, Salim, Miyono, et al., 2021).

Tumbuhan bengkal diketahui mengandung subditin (Liew et al., 2014) yang merupakan senyawa metabolit sekunder yaitu alkaloid indol (Monica et al., 2024). Alkaloid indol merupakan senyawa alami dengan struktur kimia kompleks yang dapat diisolasi dari berbagai tumbuhan dengan beragam aktivitas farmakologi berupa aktivitas antibakteri, antimalaria, antiinflamasi, dan antikanker (Singh, TP & Singh, OM, 2018). Alkaloid indol dapat mengendalikan kematian sel dengan memengaruhi mekanisme dan jalur sinyal yang berhubungan sehingga alkaloid indol memiliki efek antikanker yang kuat (Song et al., 2021). Saat ini, turunan alkaloid indol alami dan sintesis telah banyak ditemukan sebagai agen antikanker yang menjanjikan. Beberapa turunan tersebut diantaranya, vincristine, vinblastine, indirubin, indole-3-carbinol, dan harmine yang telah digunakan di klinik atau sedang dalam tahap uji klinis, hal ini menunjukkan peran penting alkaloid indol dalam pengembangan obat antikanker (Qin et al., 2022). Hasil isolasi dari kulit batang bengkal ini sendiri menghasilan senyawa stigmast-4-en-3-on, β-sitosterol, benzamid, angustin, angustidin, nauclefin, harman, dan angustolin, cinnamide. Senyawa alkaloid indol monoterpenoid dari batang N. Subdita yaitu subditin menunjukkan efek antipoliferasi pada sel kanker prostat LNCaP dan PC-3 melalui induksi apoptosis (Liew et al., 2014).

Dalam proses penghambatan perkembangan dan penyembuhan kanker, obat antikanker bekerja melalui berbagai mekanisme diantaranya melalui jalur apoptosis dan penghambatan siklus sel. Apoptosis atau

Programmed Cell Death (PCD), merupakan salah satu tipe kematian sel terprogram yang bekerja melalui digesti enzimatik yang dapat mengatur penghapusan sel-sel yang tidak diinginkan dalam organisme multiseluler. Apoptosis merupakan proses kematian sel yang memiliki peran penting, tidak hanya dalam menjelaskan patogenesis suatu penyakit, tetapi juga dalam memberikan wawasan mengenai metode pengobatannya (Lawen, 2003).

Siklus sel berperan penting dalam menjaga fungsi organisme serta menggantikan sel-sel yang telah mati.Tugas utama dari siklus sel yaitu menurunkan informasi genetik (DNA dan kromosom) dalam sel kepada sel berikutnya sehingga sel harus dikoordinasi dengan baik. Apabila terjadi kesalahan pada siklus sel dapat mengakibatkan penyakit seperti kanker. (Albert et al., 2014).

Berdasarkan uraian diatas, penelitian ini dilakukan untuk mengkaji efek sitotoksik pada ekstrak dan fraksi kulit batang bengkal (*N. subdita*) terhadap sel kanker serviks HeLa. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai informasi ilmiah dan landasan untuk penemuan dan pengembangan serta menjadi alternatif dalam pengobatan kanker yang lebih efektif dan ramah. Hasil dari penelitian ini juga digunakan sebagai penunjang bahan ajar di Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan Prodi Pendidikan Kimia pada mata kuliah Struktur dan Fungsi Biomolekul yang sesuai dengan CPMK 4 pada mata kuliah tersebut yaitu “Menjelaskan tentang siklus sel, tipe kematian sel yang meliputi apoptosis, nekrosis, dan autopagi”.

Penunjang berupa *e-booklet* dibutuhkan karena mahasiswa dituntut untuk dapat menjelaskan tipe kematian sel. Berdasarkan wawancara dengan dosen pengampu mata kuliah dan mahasiswa masih terdapat kekurangan bahan ajar yang dapat digunakan sebagai penunjuang perkuliahan sesuai dengan CPMK tersebut. Setelah dilakukan survey tes gaya belajar pada link akupintar.id yang ditargetkan kepada mahasiswa Pendidikan Kimia dengan jumlah responden sebanyak 81 responden, diketahui bahwa gaya belajar visual dan visual kinestetik diperoleh data sebanyak 50,61% dari total keseluruhan. Bahan ajar yang dipilih sebagai implementasi penelitian ini dalam bidang pendidikan adalah *e-booklet* dengan topik tipe kematian sel. Salah satu keunggulan *e-booklet* adalah penyajiannya yang ringkas, menarik, serta mudah dipahami karena dilengkapi dengan ilustrasi. *E-booklet* dapat dimanfaatkan dalam proses pembelajaran, baik dengan bimbingan guru maupun untuk belajar secara mandiri (Nuraini et al., 2023).

B. Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah

1. Bagaimana efek sitotoksik ekstrak dan fraksi kulit batang bengkal (*N. subdita*) terhadap sel kanker serviks HeLa?
2. Bagaimana induksi apoptosis dan penghambatan siklus sel fraksi diklorometana kulit batang bengkal (*N. subdita*) terhadap sel kanker serviks HeLa?
3. Bagaimana desain *e-booklet* dengan topik tipe kematian sel pada mata kuliah struktur dan fungsi biomolekul?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah

1. Untuk menentukan kemampuan efek sitotoksik ekstrak dan fraksi kulit batang bengkal (N. subdita) terhadap sel kanker serviks HeLa.
2. Untuk menentukan kemampuan induksi apoptosis dan penghambatan siklus sel fraksi diklorometana kulit batang bengkal (*N. subdita*) terhadap sel kanker serviks HeLa.
3. Untuk membuat desain *e-booklet* dengan topik tipe kematian sel pada mata kuliah struktur dan fungsi biomolekul.

D. Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi ilmiah mengenai aktivitas antikanker dari ekstrak dan fraksi kulit batang bengkal (*N. subdita*) dan mekanismenya terhadap apoptosis.
2. Menjadi sumber bahan ajar pada mata kuliah struktur dan fungsi biomolekul.

E. Definisi Operasional

Definisi operasional diperlukan untuk memberikan gambaran apa saja yang akan menjadi batasan bagi peneliti. Adapun batasan-batasan tersebut diantaranya sebagai berikut:

1. Sitotoksik

   Sitotoksik dapat diartikan sebagai suatu senyawa atau zat yang bersifat toksik terhadap sel. Efek sitotoksik dapat mempengaruhi berbagai jenis sel, termasuk sel kanker dan sel normal dimana efek sitotoksik dimanifestasikan dengan cara menghambat pembelahan sel,

menyebabkan kerusakan pada DNA atau memicu kematian sel secara langsung. Pada pengobatan kanker, efek sitotoksik diinginkan karena dapat membantu menghentikan pertumbuhan dan penyebaran sel-sel kanker (Tianandari & Rasidah, 2017). Efek sitotoksik pada penelitian ini yaitu kemampuan suatu ekstrak atau fraksi tumbuhan dan senyawa alami yang dapat menghambat viabilitas seluler, pertumbuhan poliferase, dan pembentukan koloni sehingga dapat dipastikan sebagai indikasi sitotoksisitas (Mutiah et al., 2018).

2. Apoptosis

Apoptosis merupakan istilah pertama yang dikenalkan pada tahun 1972 oleh Kerr, Wylie, dan Currie untuk menggambarkan kematian sel terprogram atau yang dikenal dengan *Programmed Cell Death* (PCD) (Lawen, 2003). Penyebab terjadinya apoptosis terbagi atas dua yaitu penyebab fisiologis dan patologis. Penyebab fisiologis seperti saat pembentukan jaringan pada perkembangan embrionik, luruhnya endometrium saat menstruasi, dan hancurnya sel epitel normal yang diiringi dengan penggantian proliferasi sel kulit baru. Penyebab patologis seperti obat anti kanker, graft versus host disease, kematian sel pada AIDS, hepatitis B atau C, radiasi, Alzheimer dan Parkinson (Fink & Cookson, 2005). Tiga karakteristik utama perubahan biokimia dalam apoptosis meliputi aktivasi caspase, fragmentasi DNA dan protein, serta perubahan pada membran yang memungkinkan sel fagosit untuk mengenali sel yang mengalami apoptosis (O'Brien & Kirby, 2008).

3. Ekstrak dan fraksi kulit batang bengkal

Ekstraksi merupakan suatu kegiatan penarikan kandungan senyawa kimia yang dapat larut dalam suatu pelarut sehingga terpisah dari bahan yang tidak dapat larut dengan pelarut cair. Hasil dari ekstraksi inilah yang disebut dengan ekstrak. Ekstrak sendiri merupakan sediaan kental yang diperoleh dengan mengekstraksi suatu senyawa aktif dari tumbuhan maupun hewan dengan menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian semua pelarut diuapkan dan serbuk atau massa yang tersisa diberi perlakuan sedemikian rupa sehingga memenuhi baku yang telah ditetapkan (Fajarullah et al., 2018). Ekstrak batang bengkal mengandung senyawa alkaloid indol monoterpenoid, yaitu subditin. Subtidin diidentifikasi memiliki aktivitas sitotoksik sehingga dapat melakukan apoptosis (Liew et al., 2014). Sampel dari batang bengkal di ekstraksi secara maserasi dengan menggunakan pelarut *n*-heksana, NH_4Cl, diklorometana (DCM), dan etanol 96% selama 24 jam. Ekstrak yang dihasilkan kemudian dipekatkan dengan menggunakan Vacuum rotary evaporator pada suhu 40℃, metode ekstraksi yang digunakan mengacu pada Liew et al (2014).

Fraksinasi merupakan proses pemisahan senyawa berdasarkan tingkat kepolarannya (Fajarullah et al., 2018). Fraksinasi dilakukan setelah diperoleh ekstrak etanol. Fraksinasi digunakan dengan menggunakan pelarut semi polar yaitu diklorometana. Fraksi diklorometana kulit batang bengkal (*N. subdita*) diharapkan dapat

memisahkan senyawa semi polar dari ekstrak etanol kulit batang bengkal (*N. subdita*) yang kemudian diuji sitotoksik dan induksi apoptosis pada sel kanker serviks HeLa (Lv et al., 2023).

4. Sel kanker serviks HeLa

   Sel HeLa merupakan lini sel kanker epitel serviks dari manusia yang berasal dari seorang pasien bernama Henrietta Lacks yang diambil pada tahun 1951. Sel HeLa memiliki karakteristik abadi karena dapat membelah tanpa batas dalam kondisi laboratorium akibat dari adanya infeksi Human Papilloma Virus (HPV), sel ini menjadi salah satu model sel paling banyak digunakan dalam penelitian kanker (Sleigh, 2021). Sel HeLa memiliki laju proliferasi yang tinggi sehingga sel ini ideal sebagai model penelitian kanker (Schneider et al., 2019). Sel HeLa ditumbuhkan pada media RPMI-1640 yang dilengkapi dengan 10% PBS, 2% penisilin dan 5% amfoterisin. Sel dikembangkan dalam inkubator pada suhu 37°C, 5% CO_2 (Masriani et al., 2019).

5. *E-booklet*

   Media pembelajaran elektronik merupakan suatu media yang memanfaatkan penggunaan teknologi terkini dalam mengembangkan media pembelajaran. *E-booklet* merupakan buku berbasis elektronik (Violla & Fernandes, 2021). *E-booklet* merupakan media ajar yang banyak mengandung gambar untuk menjelaskan materi secara ringkas. *E-booklet* adalah media pembelajaran yang dapat digunakan baik di dalam kelas maupun di luar kelas, isi dari media *e-booklet* sendiri berupa

gambar hasil dokumentasi pribadi dan penjelasan dari berbagai literatur jurnal (Hanifah et al., 2020). *E-booklet* menyajikan materi yang disusun dalam bentuk ringkasan disertai dengan gambar yang menarik sehingga dapat menjadi sumber belajar bagi siswa agar lebih memahami materi pembelajaran. Sifat *e-booklet* yang informatif dengan desain yang menarik akan memicu rasa ingin tahu dari pembaca (Violla & Fernandes, 2021).