

**PENGARUH PAPARAN AUDIO *MURATTAL AL-FATIHAH*
TERHADAP SEL KANKER HELA SECARA *IN VITRO***

SKRIPSI

Oleh:

MUHAMMAD RAGIB MUSTAFA

NIM. 14670038



**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
2018**

**PENGARUH PAPARAN AUDIO *MURATTAL AL-FATIHAH*
TERHADAP SEL KANKER HELA SECARA *IN VITRO***

SKRIPSI

**Diajukan Kepada:
Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang
Untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan dalam
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi (S. Farm)**

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
2018**

**PENGARUH PAPARAN AUDIO *MURATTAL* AL-FATIHAH
TERHADAP SEL KANKER HELA SECARA *IN VITRO***

SKRIPSI

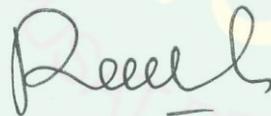
Oleh :

MUHAMMAD RAGIB MUSTAFA

NIM. 14670038

**Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji:
Tanggal: 12 Desember 2018**

Pembimbing I



Dr. Roihatul Muti'ah, M.Kes., Apt
NIP. 19800203 200912 2 003

Pembimbing II



dr. Nurlaili Susanti, M. Biomed
NIP. 19831024 201101 2 007

**Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi**



Dr. Roihatul Muti'ah, M.Kes., Apt
NIP. 19800203 200912 2 003

**PENGARUH PAPARAN AUDIO *MURATTAL AL-FATIHAH*
TERHADAP SEL KANKER HELA SECARA *IN VITRO***

SKRIPSI

Oleh:
MUHAMMAD RAGIB MUSTAFA
NIM. 14670038

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi
dan Dinyatakan Diterima sebagai Salah Satu Persyaratan
untuk Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi (S. Farm)
Tanggal: 12 Desember 2018

Ketua Penguji : dr. Nurlaili Susanti, M. Biomed
NIP. 19831024 201101 2 007

Anggota Penguji : 1. Dr. Roihatul Muti'ah, M.Kes., Apt
NIP. 19800203 200912 2 003

2. Abdul Hakim, M.PI., M. Farm., Apt
NIP. 19761214 200912 1 002

3. Ach Nashichuddin, MA
NIP. 19730705 200003 1 002

(.....)

(.....)

(.....)

(.....)

Mengesahkan,

Ketua Jurusan Farmasi



Dr. Roihatul Muti'ah, M.Kes., Apt
NIP. 19800203 200912 2 003

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

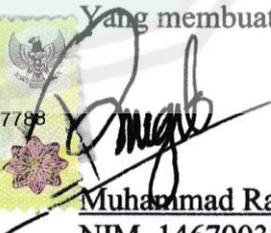
Nama : Muhammad Ragib Mustafa
NIM : 14670038
Program Studi : Farmasi
Fakultas : Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Judul Penelitian : Pengaruh Paparan Audio *Murattal* Al-Fatihah Terhadap Sel Kanker Hela Secara *In Vitro*

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan data, tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan atau pikiran saya sendiri, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan pada daftar pustaka. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 14 Desember 2018

Yang membuat pernyataan,




Muhammad Ragib Mustafa
NIM. 14670038

MOTTO

□ خَيْرُ النَّاسِ أَنْفَعُهُمْ لِلنَّاسِ

□ خَيْرُكُمْ مَنْ تَعَلَّمَ الْقُرْآنَ وَعَلَّمَهُ

**PERTOLONGAN ALLAH BERSAMA
MEREKA YANG MENOLONG SAUDARANYA**

**JANGAN MENYERAH HANYA KARENA SATU KEGAGALAN
BERJUANGLAH HINGGA BATAS AKHIR KEMAMPUAN**

HALAMAN PERSEMBAHAN

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ □

Skripsi ini kupersembahkan untuk...

Ayahanda Chairuddin Halim dan Ibunda Normasih
yang selalu sedia mendoakan, memberikan energi positif yang
luar biasa hingga ananda bisa menyelesaikan tugas ini.

Para guru, dosen, teman-teman di Farmasi, MSAA, HTQ, GTA & BTQ,
Keluarga Ar-Razi,
dan semua yang tidak bisa disebutkan namanya satu persatu

terima kasih yang sebesar-besarnya
atas segala dukungan, motivasi dan doa
semoga Allah membalas kebaikan
dunia dan akhirat...

Aamiin.

بِحُجْرَةِ اللَّهِ أَكْبَرُ الْجَزَاءِ □

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Syukur Alhamdulillah penulis haturkan kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan Rahmat dan Hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi yang berjudul “**Pengaruh Paparan Audio *Murattal Al-Fatihah* terhadap Sel Kanker HeLa secara *In Vitro***”. Shalawat serta salam semoga tetap tercurah kepada junjungan baginda Rasulullah Muhammad SAW yang telah membawa ajaran agama Islam dan mengenalkan Al-Quran sebagai panduan dan tuntunan kehidupan. Skripsi ini adalah tahap utama untuk menyelesaikan program Strata-1 (S-1) di Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

Penulis haturkan ucapan terima kasih seiring doa dan harapan *jazakumullah ahsanal jaza'* kepada semua pihak yang telah membantu terselesaikannya skripsi ini. Ucapan terima kasih ini penulis sampaikan kepada:

1. Ibu Dr. Roihatul Muti'ah, M. Kes., Apt. selaku Ketua Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Ibu Dr. Roihatul Muti'ah, M. Kes., Apt. dan Ibu dr. Nurlaili Susanti, M. Biomed. Selaku dosen pembimbing skripsi yang telah memberikan banyak pengarahan dan bimbingan yang berharga.
3. Bapak Abdul Hakim, M. Farm., M. PI., Apt. selaku dosen penguji utama.
4. Bapak Ach Nashichuddin, MA. Selaku dosen penguji agama.
5. Ayahanda Chairuddin Halim dan Ibunda Normasiah, yang senantiasa mendoakan serta memberikan semangat dan ridhonya kepada ananda penulis dalam menuntut ilmu.
6. Mbak Juanna Nurshanti dan Mas Muhammad Farid, yang selalu memberikan arahan dan bantuan dalam pelaksanaan penelitian.
7. Teman-teman, terlebih khusus kepada Jauza Ulfah, Santia Irawati, Alfiyah Laili Inayatin, Indana Zulfa dan teman-teman yang selalu mendukung.
8. Semua pihak yang ikut membantu dalam menyelesaikan proposal skripsi ini baik berupa materiil maupun moril.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini masih terdapat kekurangan dan keterbatasan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun dari semua pihak demi penyempurnaan proposal skripsi ini.
Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Malang, 14 Desember 2018

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	
HALAMAN PERSETUJUAN	
HALAMAN PENGESAHAN	
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	
KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	ii
DAFTAR GAMBAR	iv
DAFTAR TABEL	v
DAFTAR SINGKATAN	vi
DAFTAR LAMPIRAN	vii
ABSTRAK	viii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	8
1.3 Tujuan Penelitian.....	9
1.4 Manfaat Penelitian.....	9
1.5 Batasan Masalah.....	10
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	11
2.1 Al-Qur'an sebagai Penyembuh.....	11
2.2 Terapi Suara	12
2.3 Gelombang dan Bunyi.....	14
2.3 Kanker	17
2.4 Dasar Molekular Kanker dan Siklus Sel	18
2.5 Kanker Serviks	23
2.6 Sel Kanker HeLa	24
2.7 Sel Vero.....	26
2.8 Cisplatin.....	27
2.9 Apoptosis.....	28
2.10 MTT Assay	29
2.11 Uji <i>Flowcytometry</i>	30
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL	31
3.1 Kerangka Konseptual	31
3.2 Uraian Kerangka Konseptual	32
3.3 Hipotesis Penelitian.....	34
BAB IV METODE PENELITIAN	35
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	35
4.2 Waktu dan Tempat Penelitian	35
4.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	36
4.3.1 Variabel Penelitian.....	36
4.3.2 Definisi Operasional	36
4.4 Alat dan Bahan Penelitian	37

4.4.1 Alat.....	37
4.4.2 Bahan	37
4.5 Prosedur Penelitian.....	37
4.5.1 Preparasi dan Pengukuran Frekuensi <i>Murattal</i> Surat Al-Fatihah.....	37
4.5.2 Uji Sitotoksik dengan Metode MTT	38
4.5.2.1 Penumbuhan dan Pemanenan Sel (CCRC a, 2009; CCRC b 2009).....	38
4.5.2.2 Perhitungan dan Penanaman Sel pada Plate (CCRC c, 2009; CCRC d, 2009)	39
4.5.2.3 Perlakuan <i>Murattal</i> pada Sel	41
4.5.2.4 MTT Assay dan ELISA Reader (CCRC, 2013).....	41
4.5.3 Analisis Flow Cytometry (CCRC e, 2014).....	42
4.6 Analisis Data	45
4.7 Rancangan Prosedur Penelitian	45
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN	46
5.1 Hasil Penelitian.....	46
5.1.1 Preparasi dan Pengukuran Frekuensi <i>Murattal</i> Al-Fatihah	46
5.1.2 Uji Sitotoksik dengan Metode MTT Assay.....	47
5.1.3 Analisis Siklus Sel dan Apoptosis dengan Metode <i>Flowcytometry</i>	51
5.2 Pembahasan	53
5.2.1 Preparasi dan Pengukuran Frekuensi <i>Murattal</i> Al-Fatihah	53
5.2.2 Uji Sitotoksik dengan Metode MTT Assay.....	55
5.2.3 Analisis Siklus Sel dan Apoptosis dengan Metode <i>Flowcytometry</i>	62
5.3 Perkiraan Mekanisme Suara terhadap Sel Kanker	66
5.4 Al-Quran Sebagai Obat dalam Perspektif Islam dan Sains	68
BAB VI PENUTUP	71
6.1 Kesimpulan.....	71
6.2 Saran	72
DAFTAR PUSTAKA	
LAMPIRAN	

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Siklus Sel.....	20
Gambar 2.2 Mekanisme Regulasi Siklus Sel pada tahap G ₀ , G ₁ , dan S	21
Gambar 2.3 Morfologi Sel HeLa	25
Gambar 2.4 Sel Vero.....	27
Gambar 2.5 Mekanisme apoptosis atau <i>programmed cell death</i> (PCD) yang diinduksi oleh sel T sitotoksik melalui sinyal mitokondrial dan melibatkan sejumlah gen.....	29
Gambar 5.1 Analisis audio <i>murattal</i> Al-Fatihah menggunakan software Audacity	46
Gambar 5.2 Kultur sel setelah perlakuan.	47
Gambar 5.3 Sel HeLa dan Sel Vero setelah pemberian reagen MTT.....	48
Gambar 5.4 Viabilitas sel vero dan sel HeLa.....	49
Gambar 5.5 Hasil <i>Flowcytometry</i> Siklus Sel Vero	51
Gambar 5.6 Hasil <i>Flowcytometry</i> Siklus Sel HeLa	51

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Intensitas Berbagai Macam Bunyi	15
Tabel 4.1 Pemetaan uji sitotoksik pada sel vero dan sel HeLa menggunakan metode MTT Assay.....	40
Tabel 4.2 Pemetaan uji <i>Flowcytometry</i>	43
Tabel 5.1 Hasil Uji MTT Assay pada sel vero dan sel HeLa	49
Tabel 5.2 Hasil Statistika Uji <i>Levene</i> dan <i>Independent T-Test</i> pada Kelompok Sel Vero	50
Tabel 5.3 Hasil Statistika <i>Post-Hoc Tukey</i> pada Kelompok Sel HeLa	50

DAFTAR SINGKATAN

ANOVA	: <i>Analysis of Variance</i>
ASEAN	: <i>Association of South East Asia Nations</i>
CDK	: <i>Cyclin-Dependent Kinase</i>
CIN	: <i>Cervical Intraepithelial Neoplasia</i>
dB	: desibel
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DMEM	: <i>Dulbecco's Modified Eagle Medium</i>
EDTA	: <i>Ethylenediaminetetraacetic acid</i>
ELISA	: <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
FACS	: <i>Fluorescence Activated Cell Sorter</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HR	: Hadits Riwayat
HPV	: <i>Human Papilloma Virus</i>
HSV	: <i>Herpes Simplex Virus</i>
KIS	: <i>Karsinoma In Situ</i>
KM	: Kontrol Media
KS	: Kontrol Sel
LAF	: <i>Laminar Air Flow</i>
MK	: Media Komplit
MTT	: <i>Microculture Tetrazolium</i>
NIS	: <i>Neoplasia Intraepitel Serviks</i>
PBS	: <i>Phosphat Buffer Saline</i>
QS	: Quran Surah
Rb	: Retinoblastoma
RNA	: <i>Ribonucleic Acid</i>
RPMI	: <i>Roswell Park Memorial Institute</i>
SAW	: <i>Shallallahu 'Alaihi Wasallam</i>
SDS	: <i>Sodium Dodecyl Sulfate</i>
SPSS	: <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SWT	: <i>Subhanahu Wa Ta'ala</i>
TSG	: <i>Tumor Supressor Gen</i>
WMFT	: <i>World Federation of Music Therapy</i>

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Skema Kerja

Lampiran 2. Perhitungan

Lampiran 3. Data Hasil Penelitian

Lampiran 4. Persyaratan Penelitian



ABSTRAK

Mustafa, MR. 2018. Pengaruh Paparan Audio *Murattal* Al-Fatihah terhadap Sel Kanker HeLa secara *In Vitro*. Skripsi. Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing I: Dr. Roihatul Muti'ah, M. Kes., Apt; Pembimbing II: dr. Nurlaili Susanti, M. Biomed.

Kanker adalah penyakit yang ditandai dengan mekanisme sel tidak normal dan tidak terkontrol. Pengembangan pengobatan alternatif kanker saat ini masih perlu dilakukan, salah satunya dengan terapi musik. Terapi musik menggunakan vibrasi suara untuk meningkatkan kesembuhan. Pembacaan Al-Quran dengan tartil menghasilkan nada yang indah. Al-Fatihah merupakan bagian dalam Al-Quran yang sering dibaca umat Islam dan dijadikan doa untuk kesembuhan. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh sitotoksik *murattal* Al-Fatihah terhadap sel vero, sel HeLa dan kombinasinya dengan cisplatin serta pengaruhnya terhadap apoptosis dan siklus sel HeLa. *Murattal* Al-Fatihah diuji sitotoksik dengan metode MTT Assay terhadap sel vero, sel HeLa, dan kombinasi dengan cisplatin 10 dan 20 ppm. Setelah diketahui viabilitas, uji lanjutan dilakukan dengan metode *flowcytometry* untuk mengetahui siklus sel dan apoptosis. Hasil viabilitas paparan *murattal* terhadap sel vero, sel HeLa, sel HeLa + cisp 10 ppm dan kontrol, sel HeLa + Cisp 20 ppm dan kontrol berturut-turut yaitu 75,97%; 80,14%; 64,32%; 69,86%; 43 %; dan 43,16%. Hasil *flowcytometry* pada sel vero terdapat penghambatan pada fase G0-1 dan S tetapi tidak menginduksi apoptosis. Pada *treatment* paparan *murattal* tanpa cisplatin maupun dengan kombinasi cisplatin pada sel HeLa terdapat penghambatan di fase G2-M dan induksi apoptosis pada fase M5. Suara *Murattal* Al-Fatihah dapat memberikan pengaruh sitotoksik terhadap sel HeLa serta memberikan efek sinergi terhadap cisplatin sehingga terapi paparan *murattal* bisa direkomendasikan untuk terapi pendukung dalam pengobatan penyakit kanker (*supportive therapy*).

Kata Kunci : Al-Fatihah, Sel HeLa, MTT Assay, Viabilitas, *Flowcytometry*

ABSTRACT

Mustafa, MR. 2018. In Vitro Assessment of the Effect of Murattal Al-Fatihah Audio's Exposure to HeLa Cancer Cell Line. Department of Pharmacy Faculty Of Medicine and Health Sciences Maulana Malik Ibrahim State Islamic University Malang Advisor I: Dr. Roihatul Muti'ah, M. Kes., Apt; Advisor II: dr. Nurlaili Susanti, M. Biomed.

Cancer is a disease characterized by abnormal and uncontrolled cell mechanisms. The development of alternative cancer treatments is still needed, one of them is music therapy. Music therapy uses sound vibrations to improve healing. Al-Quran recitation with tartil produces beautiful tones. Al-Fatihah is a part of the Qur'an that is often read by Muslims and used as a prayer for healing. The purpose of this study was to determine the cytotoxic effect of murattal Al-Fatihah on vero cells, HeLa cells and their combination with cisplatin and its effect on apoptosis and HeLa cell cycle. Murattal Al-Fatihah was cytotoxicity tested by the MTT Assay method on vero cells, HeLa cells, and its combination with cisplatin 10 and 20 ppm. After knowing viability, further tests were carried out using the flowcytometry method to determine cell cycles and apoptosis. Results of viability of murattal exposure to vero, HeLa, HeLa + Cisp 10 ppm and control, HeLa + Cisp 20 ppm and controls respectively were 75.97%; 80.14%; 64.32%; 69.86%; 43%; and 43.16%. The results of flowcytometry in vero cells were inhibited in the G0-1 and S phases but did not induce apoptosis. In the treatment of murattal exposure without cisplatin or with cisplatin combination in HeLa cells, there was an inhibition in the G2-M phase and induction of apoptosis in the M5 phase. Murattal Al-Fatihah can provide cytotoxic effects on HeLa cells and provide a synergistic effect on cisplatin, so that murattal Al-Fatihah exposure therapy can be recommended for supporting therapy in the treatment of cancer.

Key Words: Al-Fatihah, Sel HeLa, MTT Assay, Viabilitas, Flowcytometry

مستخلص البحث

مصطفى، محمد رغب، ٢٠١٨. أثر تسميع مرتل الفاتحة إلى خلايا سرطان عتق الرحم (هيلا) بطريقة المختبر. البحث الجامعي. قسم الصيدلة كلية الطب و العلم الصحي بجامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية مالانج. المشرفة الأولى: د. رائحة المطيعة الماجستير. المشرفة الثانية: د. نور ليل سوسانتي الماجستير.

السرطان هو مرض الذي اتصف بتقنية الخلايا غير عادي و غير ضابط. ما زال يجري تطور المعالجة بالطريقة البديلة للسرطان، و إحدي طريقتها هي المعالجة بالصوت. تستخدم المعالجة بالصوت الإهتزازات لزيادة العلاج. و قراءة القرآن ترتيلا تحصل على نعمة رائعة. الفاتحة هي سورة من القرآن التي يتكرر المسلمون قراءتها و يجعلها دعاء للشفاء. يهدف هذا البحث معرفة أثر السامة للخلايا (sitotoksik) من مرتل الفاتحة إلى خلايا فيرو و هيلا و تركيباتها مع جسفلاتين و أثره إلى الانتحار برنامجيا (apoptosis) و دورات خلايا هيلا. أجرى الباحث اختبار السامة للخلايا بطريقة سميت ب(MTT) إلى خلايا فيرو و هيلا و تركيباتها مع جسفلاتين ١٠ فقم و ٢٠ فقم. بعد معرفة حياة الخلايا في المئة (viabilitas)، قام اختبار يسمى ب (flowcytometry) لمعرفة دورات الخلايا و انتحار الخلايا برنامجيا. أظهرت نتائج من اختبار حياة الخلايا في المئة من تسميع مرتل الفاتحة إلى خلايا فيرو و هيلا و هيلا+جسفلاتين ١٠ فقم و مقارنتها و هيلا+جسفلاتين ٢٠ فقم و مقارنتها هي ٧٥,٩٧٪؛ ٨٠,١٤٪؛ ٦٤,٣٢٪؛ ٦٩,٨٦٪؛ ٤٣٪؛ ٤٣,١٦٪. و الحصيلة على اختبار (flowcytometry) إلى خلايا فيرو كان لها المنع في مرحلة G0-G1 و S و لا يحث على الانتحار برنامجيا. و أما الاختبار من تسميع مرتل الفاتحة مع تركيبات جسفلاتين و بلا التركيبات إلى خلايا هيلا كان لها المنع في مرحلة G2-M و الحث على الانتحار برنامجيا في مرحلة M5. صوت مرتل الفاتحة يؤثر السامة للخلايا هيلا و يؤثر التآزر مع جسفلاتين. لأجل ذلك تقترح المعالجة بمرتل الفاتحة إلى أن تكون المعالجة المساعدة في معالجة السرطان.

الكلمات الرئيسية : الفاتحة، خلايا هيلا، اختبار MTT، حياة الخلايا في المئة، اختبار Flowcytometry

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan penyebab kematian utama kedua yang memberikan kontribusi 13% kematian dari 22% kematian akibat penyakit tidak menular utama di dunia (Oemiati dkk., 2011). Kanker adalah penyakit yang ditandai dengan mekanisme tidak normal dan tidak terkontrol pada pengaturan kelangsungan hidup, proliferasi dan diferensiasi sel. Jika penyebaran kanker tidak terkontrol maka dapat menyebabkan kematian (Hondermarck, 2003). Sel-sel yang tidak normal pada bagian tubuh tertentu tumbuh di luar kendali dan dapat menyerang jaringan lain untuk membentuk sel-sel kanker lainnya. Hal ini dapat terjadi pada sel yang terdapat di daerah leher rahim, yang kemudian dikenal dengan sebutan kanker serviks (Prabasari dan Budiana, 2017).

Kanker serviks merupakan jenis kanker dengan insidensi yang tinggi. Di Indonesia, kanker serviks merupakan penyebab kematian terbesar pada wanita, menduduki urutan kedua dari 10 kanker terbanyak berdasarkan data Patologi Anatomi tahun 2010 dengan insiden sebesar 12,7% (Sulistiowati dkk., 2016). Angka kejadian kanker serviks di Indonesia tahun 2011 mencapai angka 100 per 100.000 penduduk per tahun, dan penyebarannya terakumulasi di Jawa dan Bali. (Junainah, 2017). Dengan insidensi yang tinggi ini, terapi yang tepat untuk perawatan kanker serviks perlu dilakukan.

Metode pengobatan kanker yang saat ini dilaksanakan yaitu bedah, radiasi, dan kemoterapi. Pengobatan kanker secara medis ini terdapat beragam masalah seperti efek samping, resistensi, biaya pengobatan cukup tinggi, serta timbulnya komplikasi (Nisyak dan Rahman, 2017). Sebanyak sepertiga penderita kanker dapat disembuhkan melalui modalitas terapi yang bersifat lokal (tindakan bedah dan radiasi), namun bagi duapertiga lainnya terutama yang penyakit kankernya telah mengalami mikrometastasis ke organ tubuh lain, diperlukan modalitas terapi yang bersifat sistemik (kemoterapi) (Arifianti dkk., 2014). Pembedahan tidak efektif untuk kanker yang telah metastasis. Pengobatan dengan metode kemoterapi dan radiasi seringkali kurang selektif. Penggunaan kemoterapi juga memiliki efek samping toksik pada jaringan normal dan menyebabkan resistensi pada sel kanker (Davis *et al.*, 2003).

Kemoterapi yang umum digunakan dan merupakan *first line chemotherapeutic agent* untuk terapi kanker serviks yaitu cisplatin. Namun, penggunaan cisplatin secara rutin dapat menyebabkan efek samping serius (Yudhani dkk., 2016). Untuk mengatasi masalah-masalah yang terjadi pada terapi kanker konvensional, penelitian-penelitian mengenai terapi alternatif, khususnya kanker serviks, terus dilakukan.

Penelitian mengenai pengobatan alternatif untuk kesehatan dan kesembuhan pasien kanker serviks terus berkembang. Hal ini dikarenakan pengobatan yang ada memerlukan biaya yang tinggi dan efek samping yang serius. Pengembangan agen kemopreventif yang dapat memperlambat atau mencegah perkembangan sel kanker yang berasal dari bahan alam telah banyak dilakukan (Ismiyati dan Nurhaeni,

2016). Penggunaan bahan alam ini digunakan karena adanya kekhawatiran dari efek samping yang ditimbulkan oleh obat-obatan konvensional. Selain itu, terapi pengobatan kanker dengan menggunakan bahan alam mudah didapatkan dan murah harganya dibandingkan dengan pengobatan konvensional (Aulianshah dkk., 2012). Penggunaan obat dari bahan alam dinilai relatif lebih aman dibandingkan obat konvensional. Kelebihan lainnya yaitu memiliki efek samping yang relatif rendah dengan kandungan beraneka ragam yang memiliki efek sinergis. Kelemahannya adalah efek farmakologisnya kebanyakan lemah, bahan baku yang belum distandarisasi serta uji efektivitas dan keamanan belum banyak dilakukan (Ningsih, 2016). Obat-obatan herbal juga sering diambil bersamaan dengan terapi konvensional. Meskipun obat-obatan herbal dianggap aman apabila digunakan tunggal pada dosis dan waktu yang dianjurkan, interaksi obat konvensional dengan herbal dapat menyebabkan efek samping yang serius atau kegagalan terapi (Putri dan Rusdiana, 2016). Sedangkan untuk perawatan kanker, terapi tunggal dari obat herbal masih belum dianjurkan. Oleh karena itu, diperlukan terapi alternatif untuk kanker yang tidak memiliki risiko kegagalan terapi apabila dikombinasikan dengan obat konvensional sebagai lini pertama terapi.

Pengembangan terapi alternatif terhadap kanker serviks selain bahan alam terus dilakukan, salah satunya yaitu terapi menggunakan suara. Terapi melalui suara adalah penggunaan vibrasi frekuensi atau bentuk suara yang dikombinasikan dengan musik atau elemen musikal (irama, melodi, harmoni) untuk meningkatkan kesembuhan (Djohan, 2006).

Penelitian dari Fabien Maman (1997) menggunakan sel darah sehat, hemoglobin, dan sel HeLa (sel kanker serviks) dari uterus pada kultur sel. Sel kanker ditemukan menjadi tidak stabil dan terdisintegrasi (hancur) ketika didengarkan seluruh not musik dengan skala 30-40 desibel. Adapun sel sehat menerima nada dan tidak terjadi perlawanan (Maman, 1997 dalam Heather, 2007). Penelitian terbaru menunjukkan bahwa musik (tidak hanya frekuensi murni) dapat mempengaruhi beberapa efek pada kultur sel manusia, mengubah siklus sel, proliferasi, viabilitas, dan mengikat hormon (Lestard *et al.*, 2013). Penelitian ini menguji efek langsung musik (*Beethoven, Ligeti, dan Mozart*) terhadap sel *non-audiotory* yaitu sel kanker payudara MCF7. Penelitian ini menemukan bahwa musik dapat mempengaruhi parameter fungsi morfologi seluler, seperti ukuran sel dan granularitas dalam kultur sel. Musik atau suara yang terdengar dapat memodulasi proses fisiologi dan patofisiologi. Penelitian berikutnya menyatakan bahwa pengaruh dari getaran akustik terhadap sel *auditory* atau sel *non-auditory* yaitu menghentikan pertumbuhan sel dan menginduksi kematian sel. Penelitian ini dilakukan terhadap sel MCF-7 dan MDA-MB-231 yang merupakan kultur sel kanker payudara (Lestard dan Capella, 2016). Mekanisme yang terjadi terhadap sel kanker belum dapat diketahui pasti. Bagian musik yang dapat mempengaruhi sel kanker masih belum bisa dipastikan dan memerlukan penelitian lebih lanjut. Akan tetapi, dari penelitian yang dilakukan terhadap sel kanker ini, suara yang digunakan adalah musik yang indah dan memberikan alunan yang menenangkan.

Pendekatan alunan musik yang indah sebagai bahan penelitian terapi kanker dihubungkan dengan keindahan irama pembacaan al-Quran yang dibacakan dengan

tartil (*Murattal*). Khatoni (1997) menyebutkan bahwa nada yang harmoni dari kitab suci Al-Quran merupakan tipe musik yang penuh rahasia. Ayat-ayat Al-Quran tidak seperti syair, prosa, atau kata-kata manusia, akan tetapi terdapat irama yang khas yang tidak ditemukan dalam kalam yang lain. Kecepatan irama ini sepadan dengan irama otak manusia, karena Allah menciptakan segala sesuatu di alam ini dengan frekuensi alami yang khas. Selain itu, Al-Quran mengandung konsistensi akurat yang tidak terdapat dalam kitab-kitab manusia. Kata-kata dan huruf-huruf yang terdapat dalam Al-Quran memiliki tatanan yang sempurna (Al-Kaheel, 2012). Al-Qur'an sendiri merupakan pedoman umat Islam yang menunjukkan manusia pada hal-hal yang membawa kebaikan dan kemaslahatan dalam kehidupan individual dan sosial manusia (Aminah, 2013). Salah satu kebaikan itu adalah petunjuk yang berisi tentang pengobatan.

Ayat Al-Qur'an mengisyaratkan tentang pengobatan karena Al-Qur'an diturunkan sebagai penawar dan rahmat bagi orang-orang mukmin. Allah *Subhanahu Wa Ta'ala* (SWT) berfirman dalam surat al-Isra' ayat 82:

وَنُنزِّلُ مِنَ الْقُرْآنِ مَا هُوَ شِفَاءٌ وَرَحْمَةٌ لِّلْمُؤْمِنِينَ وَلَا يَزِيدُ الظَّالِمِينَ إِلَّا خَسَارًا

Artinya : “Dan Kami turunkan dari Al-Qur'an suatu yang menjadi penawar dan rahmat bagi orang-orang yang beriman dan Al-Qur'an itu tidaklah menambah kepada orang-orang yang zalim selain kerugian.” (QS. Al-Isra': 82).

Para ahli tafsir berpendapat bahwa nama lain dari Al-Qur'an adalah *Asy-Syifa* yang artinya secara terminologi adalah “obat penyembuh”. Dalam tafsir Al-Qurthubi, terdapat perbedaan ulama mengenai makna “*Syifa*” dalam ayat ini. Pendapat pertama menyatakan bahwa “*Syifa*” adalah penyembuh hati dari segala

kebodohan dan keraguan serta membuka penutup hati dari penyakit akibat ketidaktahuan mengenai mukjizat dan petunjuk dari Allah SWT. Pendapat kedua menyatakan bahwa “*Syifa*” merupakan penyembuh dari segala penyakit jasmani dengan cara *ruqyah*, *ta’awudz* atau semisalnya (al-Qurthubi, 2006). Petunjuk bahwa Al-Qur’an merupakan *syifa* ini ditegaskan oleh sabda Nabi Muhammad SAW (Muntaha, 2012):

عن عبدالله - رضي الله تعالى عنه - قال: قال النبي -صلى الله عليه وسلم-:
(عليكم بالشفائين: العسل والقرآن)(رواه الحاكم).

Artinya :“Nabi SAW bersabda : “*Hendaklah kamu menggunakan kedua obat, madu dan Al-Qur’an*” (HR. al-Hakim).

Al-Qur’an menyebut dirinya sebagai “penyembuh penyakit”, yang oleh kaum Muslim diartikan bahwa petunjuk yang dikandungnya membawa manusia pada kesehatan spiritual, psikologis, dan fisik. Kesembuhan menggunakan Al-Qur’an dapat dilakukan dengan membaca, berdekatan, dan mendengarkan Al-Qur’an. Apabila Al-Qur’an dibaca di sisi orang yang sedang menderita sakit, akan turun rahmat kepada mereka (Muntaha, 2012). Allah SWT telah berfirman dalam ayat-ayat Al-Qur’an mengenai keutamaannya ini:

وَإِذَا قُرِئَ الْقُرْآنُ فَاسْتَمِعُوا لَهُ وَأَنْصِتُوا لَعَلَّكُمْ تُرْحَمُونَ

Artinya : “*Dan apabila dibacakan Al-Qur’an, dengarkanlah baik-baik dan perhatikanlah dengan tenang, agar kamu mendapat rahmat.*” (QS, Al-A’raf: 204).

Penelitian yang berkaitan dengan terapi suara *murattal* diantaranya penelitian dengan pajanan surat Al-Hujurat terhadap 196 subjek (yang memenuhi kriteria inklusi) dengan hasil pajanan surat Al-Hujurat dapat menurunkan tonus

simpatis yang tinggi dan memperbaiki kinerja saraf vagus bermielin (Sofro, 2013). Terapi bacaan Al-Quran dapat menurunkan nyeri pasca operasi hernia (Sodikin, 2014). Terapi bacaan Al-Quran memiliki efektivitas yang lebih baik dibandingkan dengan suara musik dalam menurunkan tingkat nyeri. Penelitian ini dilakukan terhadap 16 responden untuk kelompok terapi musik dan 20 responden untuk terapi *murattal*. Penilaian tingkat nyeri berdasarkan *numerical rating scales* (NRS) 0-10 dan tekanan darah, jumlah nadi per menit, frekuensi pernafasan per menit dan pengukuran suhu tubuh (Rilla dkk., 2014). Selain itu terdapat penelitian yang menunjukkan hasil bahwa suara *murattal* dapat menstabilkan *vital signs* dari pasien seperti tekanan darah, denyut jantung, dan *respiratory rate* (Mansouri *et al.*, 2017). Terdapat sebanyak 114 surat di dalam Al-Qur'an. Dari 114 surat tersebut, kandungan Al-Quran dapat dipresentasikan dalam surat Al-Fatihah (Julianto dan Subandi, 2015).

Al-Fatihah merupakan salah satu surat di dalam Al-Quran yang terdiri dari tujuh ayat, senantiasa dibaca berulang-ulang oleh setiap muslim siang dan malam, minimal tujuh belas kali. Imam Al-Qurthubi dalam kitab tafsirnya mengatakan “di dalam surat Al-Fatihah terdapat sifat-sifat yang tidak terdapat pada surat-surat lainnya. Sampai-sampai dikatakan bahwa seluruh kandungan Al-Quran itu terdapat didalamnya. Berisi dua puluh lima kata yang mengandung seluruh ilmu Al-Quran (Al-Qurthubi, 2006 dalam Sayyid, 2008).

Surat Al-Fatihah memiliki keutamaan, keajaiban, dan khasiat tersendiri. Diantaranya adalah sebagai surat yang menjadi penawar dan ‘jampi’, yang

dinamakan pula dengan *Suratusy-Syifa* (Penawar) (Sayyid, 2008). Penamaan ini didasarkan sabda Rasulullah SAW:

عن عبد المالك بن عمير أن رسول الله -صلى الله عليه وسلم- قال: فِي فَاتِحَةِ الْكِتَابِ شِفَاءٌ مِنْ كُلِّ دَاءٍ (رواه الدارمي)

Artinya: “*Dalam Fatihatul Kitab (Al-Fatihah) terdapat penawar dari segala jenis penyakit*”(HR. Ad-Darimi)

Penelitian yang telah dilakukan diantaranya membuktikan bahwa surat Al-Fatihah dapat meningkatkan proliferasi dan viabilitas sel saraf otak tikus dengan durasi paling efektif selama 40 menit daripada paparan 20 dan 30 menit (Silaturrohim, 2016). *Murattal* Al-Fatihah meningkatkan proliferasi dan viabilitas sel granulosa kambing dengan durasi tertinggi 30 dan 40 menit (Waseh, 2016).

Pendekatan terapi suara antara musik dan Al-Quran khususnya surat Al-Fatihah menjadi acuan untuk dilakukan penelitian ini. Sebagai terapi *supportive* untuk penyakit kanker serviks, penelitian ini juga akan disandingkan dengan kemoterapi cisplatin sebagai lini pertama dalam pengobatan kanker serviks. Penelitian ini dilakukan secara *in vitro* untuk mengetahui pengaruh paparan *Murattal* Al-Fatihah terhadap sel kanker HeLa secara khusus dan pengaruh terhadap sel normal dan efek kombinasi paparan *Murattal* dengan cisplatin.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah yang akan diangkat dari penelitian ini yaitu :

1. Apakah paparan audio *murattal* Al-Fatihah memiliki potensi sitotoksitas terhadap sel normal dan sel kanker HeLa?

2. Apakah paparan audio *murattal* Al-Fatihah dapat menjadi terapi *supportive* dari lini pertama kemoterapi kanker serviks dengan cisplatin?
3. Apakah paparan audio *murattal* Al-Fatihah dapat mempengaruhi apoptosis dan siklus sel kanker HeLa?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini yaitu:

1. Untuk mengetahui potensi sitotoksitas dari paparan audio *murattal* Al-Fatihah terhadap sel kanker HeLa secara *in vitro* dan perbandingannya dengan sel normal.
2. Untuk mengetahui potensi audio *murattal* Al-Fatihah sebagai terapi *supportive* dari lini pertama kemoterapi kanker serviks dengan cisplatin.
3. Untuk mengetahui pengaruh paparan audio *murattal* Al-Fatihah terhadap apoptosis dan siklus sel kanker HeLa akibat paparan *murattal* Al-Fatihah.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian diharapkan bermanfaat untuk:

1. Memberikan bukti ilmiah bahwa suara yang dihasilkan dari pembacaan (*Murattal*) Al-Qur'an dapat memberikan efek sitotoksik terhadap sel kanker HeLa, mempengaruhi siklus sel dan apoptosisnya.
2. Menjadi acuan untuk penelitian selanjutnya mengenai terapi kanker dengan menggunakan paparan *murattal* Al-Qur'an.

1.5 Batasan Masalah

1. Sel kanker yang digunakan adalah kultur sel kanker HeLa dan sel normal adalah sel vero
2. Audio *murattal* yang digunakan yaitu surat Al-Fatihah
3. Durasi paparan *murattal* 30 menit.
4. *Murattal* dipaparkan melalui *speaker* dengan media audio mp3.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Al-Qur'an sebagai Penyembuh

Al-Quran berasal dari kata *qara'a* yang berarti mengumpulkan, mengabungkan, dan membaca, yakni menggabungkan huruf-huruf dan kata-kata dengan yang lain. Al-Quran adalah firman Allah SWT yang diturunkan kepada Nabi Muhammad SAW yang memiliki keutamaan-keutamaan (Aminah, 2013).

Pengertian Al-Quran secara terminologi banyak dikemukakan oleh para ulama dari berbagai disiplin ilmu. Menurut Muhammad Ali Ash-Shabuni dalam *At-tibyan fi Ulum Al-Qur'an* mendefinisikan Al-Qur'an dengan (Mustamir, 2008):

“Al-Quran adalah kalam Allah yang bersifat mukjizat yang diturunkan kepada Nabi Muhammad melalui perantara Malaikat Jibril dengan lafazh dan maknanya dari Allah, yang diriwayatkan secara mutawatir, membacanya merupakan ibadah yang dimulai dengan surat Al-Fatihah dan diakhiri dengan surat An-Nas.”

Al-Quran sebagai obat penyakit ruhani sudah banyak dimaklumi bahkan diyakini, akan tetapi Al-Quran sebagai obat penyakit fisik belum banyak disinggung atau dibicarakan. Cara Al-Quran menyembuhkan penyakit fisik sedikitnya ada empat cara, menurut penulis, yaitu Al-Quran sebagai media latihan olah napas, pengaruh *makharij al-huruf* (tempat keluarnya huruf) pada organ-organ. Al-Quran berperan sebagai musik, dan konsep *religiopsikoneuroimunologi* (Mustamir, 2008). Kandungan Al-Quran dapat dipresentasikan dalam surat Al-Fatihah (Julianto dan Subandi, 2015).

Surat Al-Fatihah adalah ayat yang paling populer dan paling dihafal di kalangan umat muslim. Bahkan membaca Al-Fatihah menjadi syarat sahnya salat

bagi kaum muslimin. Hal ini menunjukkan betapa tingginya kedudukan surat Al-Fatihah ini. Kedudukan tersebut dapat dilihat dari nama lain dari surat Al-Fatihah seperti *Ummul Kitab* atau *Ummul Quran*. Al-Fatihah memiliki sebutan sebagai *Ummul Kitab* yang artinya induk dari seluruh surat Al-Quran. Hal ini karena di dalam surat Al-Fatihah terkandung seluruh pokok ajaran dan nilai yang terkandung dalam Al-Quran (Ad-Dimasyqi, 2000).

Surat Al-Fatihah terkandung doa yang lengkap, mantera, serta obat (penyembuh). Surat Al-Fatihah merupakan pembuka dari setiap kebaikan, asas dari segala yang ma'ruf, surat yang dibaca berulang-ulang dalam salat, serta perbendaharaan ayatnya menyangkut segala sesuatu. Al-Fatihah menyembuhkan segala macam penyakit, mencukupi manusia dalam mengatasi keresahan, melindungi dari segala keburukan, dan menjadi mantera dalam menghadapi kesulitan (Shihab, 2005).

2.2 Terapi Suara

Penyembuhan melalui suara didasarkan pada pengertian bahwa segala sesuatu dalam alam semesta ini adalah vibrasi. Beberapa vibrasi dapat dirasakan dalam tubuh, ada yang dapat dilihat atau didengar sementara yang lain mungkin hanya dapat dirasakan dalam perubahan kondisi kesadaran tertentu. Harmoni vibrasi yang hidup dalam tubuh manusia dapat seimbang dan dapat pula tidak seimbang. Maka, dengan musik dan suara, gangguan di dalam keseimbangan manusia (atau keseimbangan antara individu dan alam) dapat diperbaiki. Karena itu, penyembuhan melalui suara adalah penggunaan vibrasi frekuensi atau bentuk suara yang dikombinasikan dengan musik atau elemen musikal (misal, irama, melodi,

harmoni) untuk meningkatkan kesembuhan. Titik beratnya adalah pada perubahan-perubahan fisiologis seperti penurunan tekanan darah, detak jantung, atau meredakan ketegangan otot (Djohan, 2006).

Terapi musik terdiri dari dua kata, yaitu terapi dan musik. Kata terapi berkaitan dengan serangkaian upaya yang dirancang untuk membantu atau menolong orang. Biasanya kata tersebut digunakan dalam konteks masalah fisik atau mental. Kata musik dalam terapi musik digunakan untuk menjelaskan media yang digunakan secara khusus dalam rangkaian terapi. Terapi musik adalah terapi yang bersifat nonverbal. Dengan bantuan musik, pikiran klien dibiarkan untuk mengembara, baik untuk mengenang hal-hal yang membahagiakan, membayangkan ketakutan-ketakutan yang dirasakan, mengangankan hal-hal yang diimpikan dan dicita-citakan, atau langsung mencoba menguraikan permasalahan yang ia hadapi (Djohan, 2006).

Federasi terapi musik dunia (WMFT) pada tahun 1996 mengemukakan definisi terapi musik yang lebih menyeluruh. Menurut pemahaman WMFT, terapi musik adalah penggunaan musik dan/atau elemen musik (suara, irama, melodi, dan harmoni) oleh seorang terapis musik yang telah memenuhi kualifikasi, terhadap klien atau kelompok dalam proses membangun komunikasi, meningkatkan relasi interpersonal, belajar, meningkatkan mobilitas, mengungkapkan ekspresi, menata diri atau untuk mencapai berbagai tujuan terapi lainnya (Djohan, 2006). Diantara berbagai jenis suara yang ada, salah satunya adalah suara *murattal* Al-Qur'an.

Al-Quran mengandung kualitas nada huruf yang bervariasi yang diaduk oleh Allah hingga menghasilkan rentetan huruf yang harmonis, sehingga bila dibaca

akan terasa keindahannya. Oleh karena itu, apabila Al-Quran dibaca dengan baik dan benar, maka akan memberikan efek sebagaimana terapi musik/lagu (Mustamir, 2008).

Hal ini diperkuat bahwa Al-Quran menggunakan ilmu balaghah yang sempurna. Harus diakui bahwa antara balaghah dan jiwa itu ada hubungan. Fakta ini memungkinkan kita mengakui adanya kemukjizatan Al-Quran secara psikologis. Hal inilah yang memungkinkan bahwa bacaan Al-Quran berpengaruh pada keadaan fisik pembaca maupun pendengarnya, mengingat adanya hubungan antara psikologi dan fisik (Mustamir, 2008).

2.3 Gelombang dan Bunyi

Gelombang adalah penjalaran energi (atau momentum) dari satu posisi ke posisi yang lain dalam ruang (Ishaq, 2007). Gelombang yang merambat adalah gangguan medium yang dapat berlanjut dengan sendirinya, yang bergerak dari satu titik ke titik lainnya, dengan membawa energi dan momentum (Bueche dan Hecht, 2006).

Bunyi adalah gelombang mekanis elastik longitudinal yang berjalan. Berarti untuk perambatannya dibutuhkan medium. Gelombang elastik sampai di telinga melalui medium (padat, cair, atau gas) menyebabkan getaran-getaran pada selaput kendang diteruskan ke saraf pendengaran. Daerah frekuensi yang dapat didengar adalah 16 Hz -20.000 Hz, di luar daerah *audible frequency* ini bunyi tidak terdengar, tetapi gelombang elastik tetap disebut bunyi, termasuk ultrasonik dan infrasonik (Sarojo, 2011). Telinga manusia dapat mendengar frekuensi dalam jangkauan 20

Hz sampai 20.000 Hz (1 Hz adalah 1 siklus per detik). Jangkauan ini disebut jangkauan pendengaran (Giancoli, 2001).

Frekuensi lebih kecil dari 16 Hz adalah gelombang infrasonik, misalnya pada sumber yang luas (gempa bumi). Frekuensi yang lebih besar dari 20.000 Hz adalah gelombang ultrasonik, misalnya sumber berbentuk tegangan listrik arus bolak balik dengan frekuensi ultrasonik, yang dipakai pada industri (Sarojo, 2011).

Kenyaringan merupakan sensasi dalam kesadaran manusia. Ketinggian juga berhubungan dengan besaran fisika yang dapat diukur, yaitu intensitas gelombang. Intensitas memiliki satuan daya per satuan luas, atau watt/meter² (W/m²). Telinga manusia dapat mendeteksi bunyi dengan intensitas serendah 10⁻¹² W/m² dan setinggi 1 W/m². Karena hubungan antara sensasi subyektif dari kenyaringan dan besaran fisika terukur intensitas ini, biasanya tingkat intensitas bunyi dinyatakan dengan skala algoritmik. Satuan skala ini adalah bel, dari Alexander Graham Bell (1847-1922), penemu telepon, atau jauh lebih umum, desibel (dB), yang merupakan 1/10 bel (10 dB = 1 bel) (Giancoli, 2001).

Tabel 2.1 Intensitas Berbagai Macam Bunyi (Giancoli, 2001)

Sumber Bunyi	Tingkat Intensitas (dB)	Intensitas (W/m ²)
Pesawat jet pada jarak 30 m	140	100
Ambang rasa sakit	120	1
Konser <i>rock</i> yang keras dalam ruangan	120	1
Sirine pada jarak 30 m	100	1x10 ⁻²
Interior mobil, melaju 90 km/jam	75	3x10 ⁻⁵
Lalu lintas jalan raya yang sibuk	70	1x10 ⁻⁵
Percakapan biasa, dengan jarak 50 cm	65	3x10 ⁻⁶
Radio yang pelan	40	1x10 ⁻⁸
Bisikan	20	1x10 ⁻¹⁰
Gemerisik daun	10	1x10 ⁻¹¹
Batas pendengaran	0	1x10 ⁻¹²

Identitas bunyi dinyatakan oleh 3 hal, yaitu intensitas bunyi, frekuensi bunyi, dan warna bunyi atau *timbre*. Intensitas bunyi memberi gambaran besarnya tenaga bunyi yang menembusi luasan secara normal per satuan waktu dan diperlihatkan oleh keras atau lemahnya bunyi. Bunyi berintensitas besar terdengar keras dan akan terdengar lemah untuk intensitas kecil. Kerasnya bunyi berbanding langsung dengan intensitas bunyi. Adapun frekuensi bunyi berhubungan dengan tinggi atau rendahnya bunyi. Bunyi terdengar tinggi (melengking) bila frekuensi bunyi itu besar dan terdengar rendah (setara dengan bunyi bass) bila frekuensi itu bernilai kecil. *Timbre* memberi gambaran pengaruh bunyi latar yang mempengaruhi bunyi asli. *Timbre* oleh sumber bunyi yang lain akan memiliki pola yang berbeda pula (Jati dan Priyambodo, 2008).

Getaran atau frekuensi adalah jumlah pulsa (impuls) per detik dengan satuan hz (hertz). Berdasarkan riset selama bertahun-tahun di berbagai Negara maju, frekuensi otak manusia berbeda-beda untuk setiap fase sadar, rileks, tidur ringan, tidur nyenyak, *trance*, *panic*, dan sebagainya. Melalui penelitian yang panjang, akhirnya para ahli saraf (otak) sependapat bahwa gelombang otak berkaitan dengan kondisi pikiran. Stimulasi gelombang otak adalah fenomena yang alami, sama alaminya dengan teori fisika (Prasmadika, Tanpa Tahun).

Getaran suara tertentu yang didengarkan telinga bisa menggetarkan otak, sehingga otak memproduksi gelombang yang frekuensinya sama dengan frekuensi suara yang kita dengar. Hal ini sama saja dengan hukum fisika pada garpu tala. Apabila dua buah garpu tala yang senada salah satunya diketuk T1 (digetarkan), lalu didekatkan tanpa menyentuhnya kepada garpu tala lain T2 (yang diam), maka

garpu tala yang lain akan ikut bergetar, dengan nada yang sama. Maka garpu tala T2 disebut beresonansi (ikut bergetar) dengan garpu tala T1. Demikian pula otak manusia, dengan diketahuinya setiap tingkat Gelombang Otak manusia yang mampu beresonansi dari getaran audio, visual, dan sinyal raba atau perasa, maka dapat dilakukan stimulasi otak agar menghasilkan gelombang otak sesuai kebutuhan (Prasmodika, Tanpa Tahun).

2.3 Kanker

Kanker adalah suatu penyakit yang ditandai oleh hilangnya mekanisme kontrol normal yang mengatur kesintasan, proliferasi, dan diferensiasi sel. Telah dipastikan bahwa terdapat suatu subpopulasi kecil sel, yang disebut sebagai sel panca tumor (*tumor stem cell*), berada di dalam massa tumor. Mereka mempertahankan kemampuan untuk mengalami siklus proliferasi berulang serta bermigrasi ke tempat-tempat jauh di tubuh untuk mengkoloni berbagai organ melalui suatu proses yang disebut metastasis (Katzung, 2013).

Instabilitas genetik menyebabkan sel-sel tersebut menjadi resisten terhadap kemoterapi dan radioterapi. Proses invasi dan metastasis serta serangkaian kelainan metabolik yang berkaitan dengan kanker menimbulkan gejala terkait-tumor dan akhirnya kematian pasien, kecuali jika neoplasma dapat dibasmi dengan pengobatan (Katzung, 2013).

Beberapa virus diperkirakan berperan dalam etiologi berbagai kanker pada manusia. Sebagai contoh, hepatitis B dan hepatitis C berkaitan dengan timbulnya kanker hepatoselular; HIV dikaitkan dengan limfoma Hodgkin dan non Hodgkin;

papilloma virus manusia (*human papilloma virus*) dilaporkan berkaitan dengan kanker serviks serta kanker kepala dan leher (Katzung, 2013).

Diketahui di dalam sel terdapat gen-gen homolog dengan gen-gen *transforming growth factor* retrovirus, suatu famili virus RNA, yang dapat memicu transformasi onkogenik. Gen-gen sel mamalia ini, yang dikenal sebagai onkogen, terbukti telah menyandi faktor-faktor pertumbuhan spesifik serta reseptor padanannya. Golongan gen lainnya, yang dikenal sebagai gen penekan tumor (*tumor suppressor gene*), mungkin mengalami delesi atau mutasi, yang menyebabkan terbentuknya fenotip neoplastik. Gen *p53* adalah gen penekan tumor yang paling banyak diketahui sampai saat ini, dan gen *wild-type* normal tampaknya berperan penting dalam menekan transformasi neoplastik (Katzung, 2013).

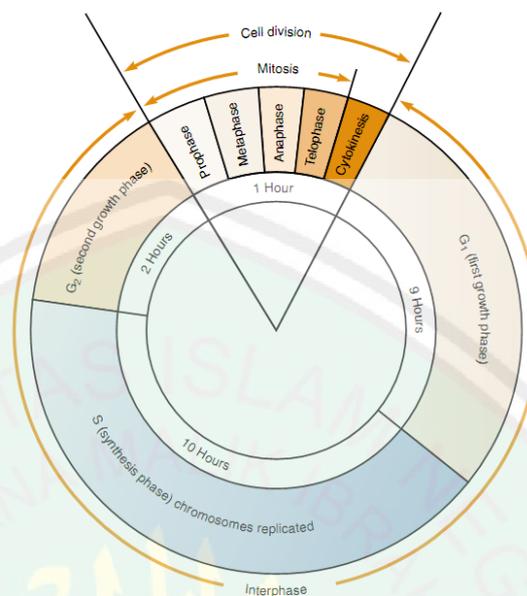
2.4 Dasar Molekular Kanker dan Siklus Sel

Kanker merupakan penyakit genetik. Kerusakan genetik nonletal menjadi inti karsinogenesis. Jejas genetik dapat diperoleh dari sel somatik karena agen lingkungan atau karena diturunkan dalam garis-turunan benih (germ line) Mitchell *et al.*, 2008).

Empat kelas gen regulatorik normal yang menjadi sasaran kerusakan genetik yaitu protoonkogen yang meningkatkan pertumbuhan (*Growth-promoting protooncogene*), gen supresor tumor penghambat pertumbuhan, gen yang mengatur apoptosis, dan gen yang mengatur perbaikan DNA. Defek perbaikan DNA memudahkan terjadinya mutasi genomik (*fenotipe mutator*) dan dengan demikian akan memicu transformasi neoplastik. Karsinogenesis merupakan proses multistap. Faktor-faktor pemicu keganasan (misalnya tingkat invasi, pertumbuhan

yang berlebihan, kehilangan sistem imun) didapat secara bertahap – suatu proses yang dinamakan *progresi tumor*. Pada tingkat genetik, progresi terjadi karena akumulasi mutasi yang berturut-turut terjadi (Mitchell *et al.*, 2008).

Siklus sel pada sel eukariotik merupakan suatu tahapan kompleks meliputi penggandaan materi genetik, pengaturan waktu pembelahan sel, dan interaksi antara protein dan enzim (Campbell dan Farrell, 2003). Siklus sel pada eukariotik dapat dibagi menjadi 4 tahap, yaitu: G1 (*Gap 1*), S (Sintesis), G2 (*Gap 2*), dan M (Mitosis)(Campbell dan Farrell, 2003; Johnson dan Walker, 1999). Tahap G1 merupakan selang antara tahapan M dengan S. pada tahap ini sel terus tumbuh dan melakukan persiapan untuk sintesis DNA. Sel akan melakukan sintesis DNA dan terjadi proses replikasi kromosom pada saat berada di tahap S (Rang *et al.*, 2003; Doree dan Hunt, 2002). Pada tahap G2, sel yang telah mereplikasi kromosom akan menduplikasi keseluruhan komponen seluler lainnya (Doree dan Hunt, 2002). Secara umum tahap G0, G1, S, dan G2 disebut juga sebagai tahap interfase (Tyson *et al.*, 2002). Sedangkan pembelahan sel atau tahap mitosis, terdiri dari empat sub tahapan, yaitu profase, metaphase, anaphase, dan telofase (Koolman dan Rohm, 2001). Pada kondisi tertentu, sel-sel yang tidak membelah karena tidak berdiferensiasi, meninggalkan tahap G1 dan pindah ke dalam tahap G0. Sel-sel yang berada dalam tahap G0 sering disebut sedang beristirahat/diam (*quiescent*) (Murti *et al.*, 2007).

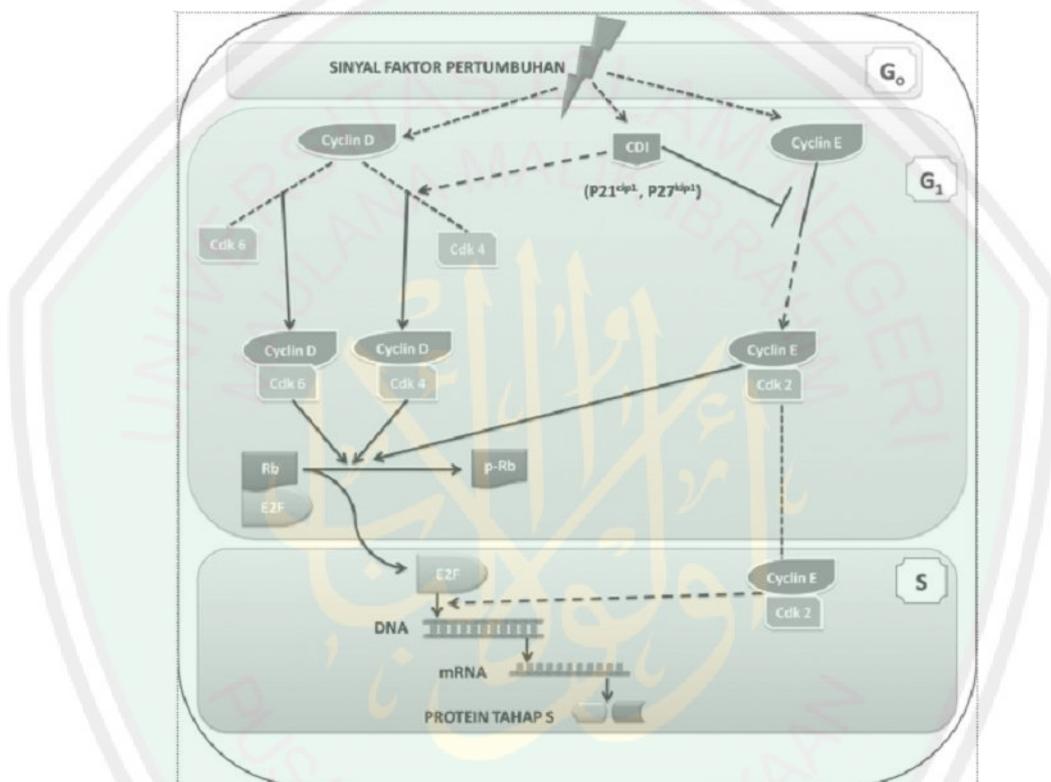


Gambar 2.1 Siklus Sel (Rizzo, 2001)

Pada umumnya sel-sel eukariotik yang telah menyelesaikan pembelahan pada tahap M akan masuk ke dalam tahap G1 untuk kembali melakukan pembelahan atau masuk ke dalam tahap G0 untuk beristirahat/diam (Qu *et al.*, 2003). Sel dapat keluar dari tahap G1 dan masuk ke dalam tahap G0, apabila berada dalam kondisi tanpa faktor pertumbuhan. Sel-sel yang dikultur pada medium sedikit kadar serum tetap akan melakukan siklus sel G1-S-G2-M namun setelah keluar dari tahap M akan langsung masuk ke tahap G0. Penambahan serum atau faktor pertumbuhan akan menginduksi sel untuk masuk kembali ke siklus sel sampai ke titik restriksi untuk proses berikutnya (Jones dan Kazlauskas, 2001).

Progresi sel secara teratur lewat siklus sel dikoordinasi oleh siklin serta enzim kinase yang bergantung-siklin (CDK; *cyclin-dependent kinase*) dan oleh inhibitornya. Kompleks siklin D-CDK4 berperan penting dalam regulasi siklus sel dengan memfosforilasi protein suseptibilitas retinoblastoma (RB). RB merupakan tombol sentral “nyala-mati” untuk replikasi DNA dan memodulasi titik restriksi

G1/S. Dalam keadaan mati terhipofosforilasinya, RB terikat pada faktor elongasi 2 (E2F) dan mencegah transkripsi DNA. Ketika RB terhiperfosforilasi oleh siklin D-CDK4, E2F dilepas sehingga memungkinkan terjadinya transkripsi DNA serta progresinya menjadi siklus sel fase S (Mitchell, 2008).



Gambar 2.2 Mekanisme Regulasi Siklus Sel pada tahap G₀, G₁, dan S (Murti dkk., 2007)

Titik utama pengambilan keputusan berikutnya dalam siklus sel adalah peralihan G₂/M. kompleks siklin A-CDK2 serta siklin B-CDK1 menurunkan stabilitas mikrotubulus, menginduksi pemisahan sentrosom, dan menggerakkan kondensasi kromosom-tahap yang penting untuk memasuki mitosis. Inhibitor CDK merupakan regulator penting yang mengatur aktivitas siklin-CDK. Ada dua kelas utamanya antara lain *family Cip/Kip* (yang meliputi p21, p27, serta p57) dan *family*

INK4/ARF (yang meliputi p16INK4a serta p14ARF). Aktivasi transkripsional p21 dikendalikan oleh p53; peranan p53 dalam siklus sel bersifat pemantau, memicu kontrol *checkpoint* yang melambatkan atau menghentikan progresi siklus sel pada sel-sel yang rusak. Pada *checkpoint* G1/S, penghentian siklus sel terutama diperantarai lewat p53 melalui produksi p21. *Checkpoint* G2/M meliputi lintasan dependen-p53 maupun independen-p53 (Mitchell, 2008).

Pada siklus sel, ada titik penting yang disebut *checkpoint*. *Checkpoint* diperlukan untuk menentukan sel memasuki tahap berikutnya atau menghentikan siklus sel jika kondisinya tidak memungkinkan. *Checkpoint* adalah mekanisme yang menghambat siklus sel jika terjadi proses krisis tertentu, seperti replikasi DNA yang tidak terselesaikan secara sempurna, atau ada kromosom DNA yang rusak. *Checkpoint* memerlukan setidaknya tiga komponen untuk melakukan fungsinya yaitu komponen sensor atau pemantau yang mendeteksi abnormalitas, komponen pemberi sinyal yang menyampaikan info, dan efektor yang menghambat mesin-mesin siklus sel (Karp, 1999).

Jika komponen *checkpoint* gagal mendeteksi kelainan, maka sel bisa berlanjut ke tahap selanjutnya dari siklus sel. Sel yang mutasi ini akan berakibat kelainan salah satunya adalah kanker. Apabila komponen dapat mendeteksi adanya DNA yang rusak atau kerusakan yang lain, *checkpoint* dapat memicu respon dengan menghentikan siklus sel sebelum ke fase berikutnya. Sel lalu memperbaiki kerusakan atau melengkapi replikasi DNA. Adapun bila tidak dapat diperbaiki maka sel akan apoptosis (Istindiah dan Auerkari, 2001).

Pada siklus sel fase interfase, diduga ada dua checkpoint. Pada tahap ini mekanisme kontrol siklus sel difokuskan, yaitu inisiasi replikasi DNA yang terjadi pada transisi G1 ke tahap S dan inisiasi dari mitosis yang terjadi pada transisi G2 ke tahap M. kedua transisi ini adalah tahap kritis karena kromatin sel yang mereplikasi sangat sensitif terhadap kerusakan (Karp, 1999).

2.5 Kanker Serviks

Kanker serviks adalah kanker pada leher rahim, yaitu area bawah pada rahim yang menghubungkan rahim dengan vagina. Kanker leher rahim disebabkan oleh *Human Papiloma Virus* (HPV) tipe 16 (Kessler, 2017). Pada penyakit kanker serviks menunjukkan adanya sel-sel abnormal yang terbentuk oleh sel-sel jaringan yang tumbuh terus menerus dan tidak terbatas pada bagian leher rahim (Fitriana dan Ambarini, 2012).

Kanker serviks merupakan kanker peringkat kedua setelah kanker payudara yang berkisar 10% dari seluruh kanker pada wanita. Kanker serviks merupakan penyebab utama kematian akibat kanker di usia reproduktif pada wanita di Negara-negara berkembang (Rasjidi, 2007).

Faktor risiko kanker serviks yang telah dibuktikan yaitu hubungan seksual pada usia muda, berhubungan seksual dengan banyak pasangan, riwayat ginekologis, penggunaan dietilstilbesterol (DES), agen infeksius seperti *Human Papilloma Virus* (HPV) dan *Herpes Simpleks Virus* Tipe 2 (HSV 2), dan rokok. (Rasjidi, 2009).

Karsinogenesis pada kanker serviks dimulai sejak seseorang terinfeksi HPV yang merupakan faktor inisiator dari kanker serviks yang menyebabkan terjadinya gangguan sel serviks. HPV tipe 6 dan 11 berhubungan erat dengan displasia ringan

yang sering regresi. HPV tipe 16 dan 18 dihubungkan dengan displasia berat yang jarang regresi dan seringkali progresif menjadi karsinoma insitu. Infeksi HPV dapat berkembang menjadi neoplasia intraepitel serviks (NIS) (Rasjidi, 2009).

Faktor onkogen (Onkoprotein) E6 dan E7 dari HPV berperan dalam ketidakstabilan genetik sehingga terjadi perubahan fenotipe ganas. Onkoprotein (E6 dan E7) HPV risiko-tinggi tidak mengatur siklus sel, menimbulkan ketidakstabilan genomik dan meningkatkan ekspresi telomerase (Mitchell, 2008). Onkoprotein E6 dan E7 yang berasal dari HPV merupakan penyebab terjadinya degenerasi keganasan. Onkoprotein E6 akan mengikat P53 sehingga TSG P53 akan kehilangan fungsinya. Sementara itu, onkoprotein E7 akan mengikat TSG Rb. Ikatan ini menyebabkan terlepasnya E2F yang merupakan faktor transkripsi sehingga siklus sel berjalan tanpa kontrol (Misgiyanto dan Susilawati, 2014).

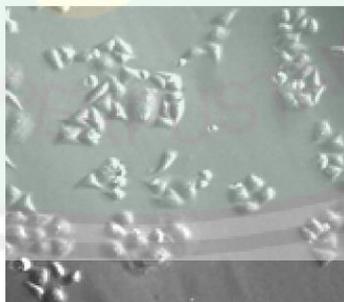
2.6 Sel Kanker HeLa

Kultur sel HeLa atau HeLa *cell line* adalah *continuous cell line* yang diambil dari sel epitel kanker serviks dari penderita kanker yang bernama Henrietta Lacks yang meninggal pada tahun 1951. Sifat kultur ini semi melekat dan digunakan dalam penelitian sebagai model sel kanker dan mengetahui sinyal transduksi seluler. Sel HeLa adalah kultur sel yang aman dan umum digunakan untuk kepentingan kultur sel (Muti'ah, 2014). Sel HeLa lebih mudah ditangani, tumbuh lebih cepat, sehingga mampu memproduksi lebih banyak sel (Cann, 2002 dalam Anggrianti, 2008).

Sel HeLa dapat tumbuh dengan agresif dalam media kultur. Media yang digunakan adalah media RPMI 1640-serum. Di dalamnya terkandung nutrisi yang

cukup untuk pertumbuhan, yaitu asam amino, vitamin, garam-garam anorganik, dan glukosa. Serum yang ditambahkan mengandung hormon-hormon yang mampu memacu pertumbuhan sel. Albumin berfungsi sebagai protein transport, lipid diperlukan untuk pertumbuhan sel, dan mineral berfungsi sebagai kofaktor enzim (Freshney, 1986).

Sel HeLa adalah sel kanker leher rahim akibat infeksi Human Papillomavirus (HPV 18) sehingga mempunyai sifat yang berbeda dengan sel leher rahim normal. Sel kanker leher rahim yang diinfeksi HPV diketahui mengekspresikan 2 onkogen, yaitu E6 dan E7. Protein E6 dan E7 terbukti dapat menyebabkan sifat imortal pada kultur primer keratinosit manusia, namun sel yang imortal ini tidak bersifat tumorigenik hingga suatu proses genetik terjadi. Jadi, viral onkogen tersebut tidak secara langsung menginduksi pembentukan tumor, tetapi menginduksi serangkaian proses yang pada akhirnya dapat menyebabkan sifat kanker (Goodwin dan DiMaio, 2000).



Gambar 2.3 Morfologi Sel HeLa (Fajarningsih dkk., 2008)

Protein E6 dan E7 dari HPV memodulasi protein seluler yang mengatur daur sel. Protein E6 berikatan dengan *tumor suppressor protein* p53 dan mempercepat degradasi p53 yang diperantarai ubiquitin. Protein E6 juga menstimulasi aktivitas enzim telomerase. Sedangkan protein E7 dapat mengikat bentuk aktif

terhipofosforilasi dari p105Rb dan anggota lain dari famili Rb. Ikatan ini menyebabkan destabilisasi Rb dan pecahnya kompleks Rb/E2F yang berperan menekan transkripsi gen yang diperlukan untuk cell cycle progression (De Filippis, *et al.*, 2003).

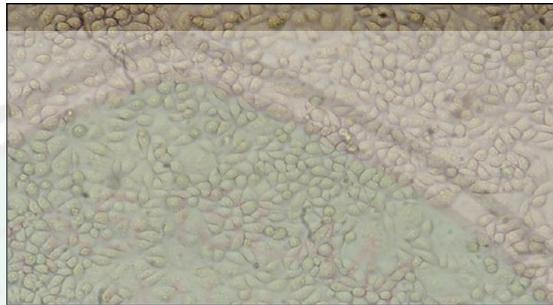
Sebagian besar sel kanker leher rahim, termasuk sel HeLa, mempunyai gen p53 dan p105Rb dalam bentuk wild type. Jadi, gen pengatur pertumbuhan yang aktif dalam sel normal ini juga terdapat dalam sel kanker leher rahim. Namun, aktivitasnya dihambat oleh ekspresi protein E6 dan E7 dari HPV (Goodwin dan DiMaio, 2000).

2.7 Sel Vero

Sel Kultur Vero adalah *continuous cell line* yang berasal dari sel epitel ginjal dari monyet hijau afrika yang mudah dikultur dan sesuai untuk produksi masal. Sel vero digunakan untuk persiapan vaksin pada tahun 1980-an dan direkomendasikan WHO untuk menjadi substrat sel untuk memproduksi vaksin bagi manusia (Cao *et al.*, 2012).

Sel Vero dibiakkan dengan cara satu vial sel vero dari tabung nitrogen cair diambil dan dibiarkan mencair di dalam *laminary flow hood*. Sel yang sudah mencair dipindah pada tabung sentrifus 15 ml, ditambahkan PBS steril dan media stok M199 sampai 10 ml. dilakukan sentrifus selama 10 menit. Supernatant dibuang, pelet (sel vero) dimasukkan ke dalam botol kultur yang telah diisi dengan medium penumbuh. Sel disuspensi dengan pipet agar sel tidak menggerombol. Sel siap untuk ditumbuhkan dalam botol flask dan diinkubasi dalam incubator CO₂ pada suhu 37°C. Bentuk sel vero yang normal seperti daun kecil dan menempel pada

dasar flask. Sel yang mati tidak menempel pada dasar, tampak terapung dan berbentuk bulat (Marbawati dan Sarjiman, 2015).



Gambar 2.4 Sel Vero (Mishra *et al.*, 2010)

2.8 Cisplatin

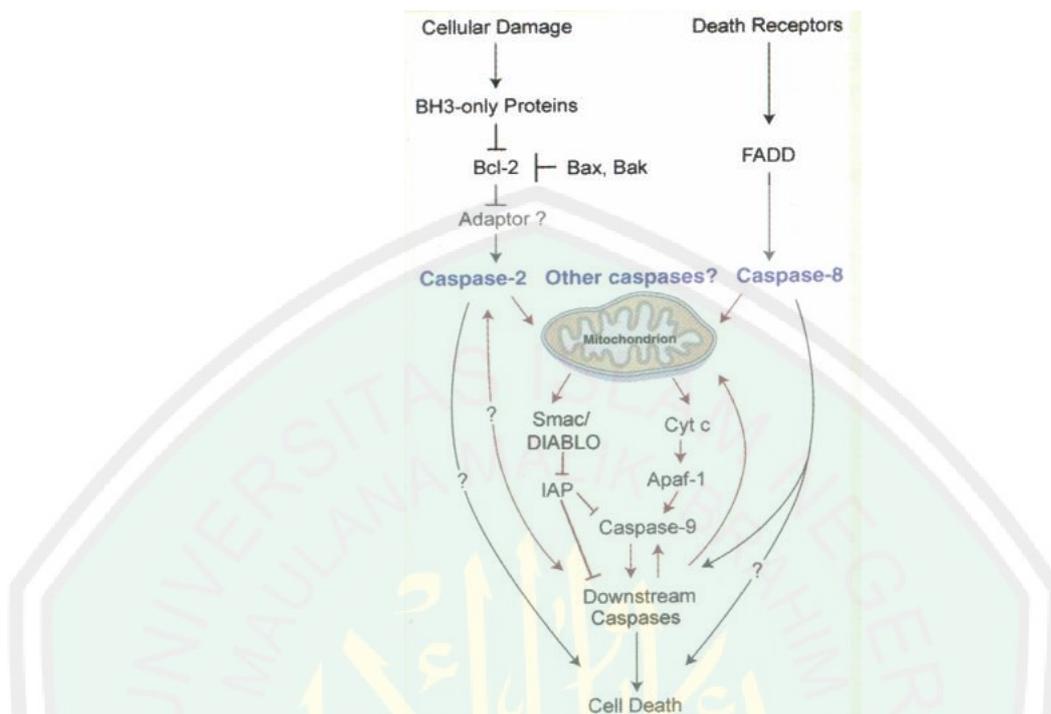
Cytostatica atau oncolytica (Yun. *Kytos* = sel, *stasis* = terhenti, *ongkos* = benjolan, *lysis* = melarutkan) adalah zat-zat yang dapat menghentikan pertumbuhan pesat dari sel-sel ganas. Zat-zat ini tidak hanya menghentikan pertumbuhan dari sel ganas, tetapi juga penghambatan terhadap sel normal. Hal ini akan menyebabkan efek samping seperti myelosupresi, mucositis, folikel rambut dengan rontok yang reversible, imunosupresi, karsinogen, nefrotoksis, dan gonadotoksis (Tjay dan Rahardja, 2002).

Cisplatin adalah senyawa diaminodiklor yang bekerja sitostatis dengan jalan penghambatan sintesis DNA dan RNA. Mirip dengan zat alkilasi, rantai-rantai DNA saling disambung dengan jembatan-jembatan platina (*cross-linking*). Obat ini terutama digunakan pada kanker testis dan ovarium yang sudah tersebar, biasanya terkombinasi dengan bleomisin dan vinblastine/etoposida. Efek samping yang sering terjadi adalah muntah-muntah hebat, juga dapat merusak fungsi ginjal dan telinga (nefrotoksis dan ototoksis). Oleh sebab itu, senyawa ini tidak dapat dikombinasi dengan aminoglikosida (Tjay dan Rahardja, 2002).

2.9 Apoptosis

Apoptosis atau kematian sel yang terprogram adalah fenomena morfologi yang memainkan peran penting pada proses fisiologi selama masa janin hingga dewasa. Sel melakukan apoptosis sebagai suatu peristiwa penting untuk merintangi penyimpangan berbahaya dan mencegah penyakit diturunkan ke generasi berikutnya. Apoptosis terjadi apabila DNA sel rusak atau sel berkembang menjadi tumor (Rahayu dan Joelijanto, 2003). Apoptosis terjadi ketika sebuah sel mati dengan mengaktifkan program bunuh-diri internal yang diatur dengan ketat. Fungsi apoptosis adalah untuk menghilangkan secara selektif sel yang tidak dikehendaki, dengan seminimal mungkin mengganggu sel di sekitar dan tubuh hospes. Membran plasma sel tetap utuh, tetapi strukturnya berubah sehingga sel yang mengalami apoptosis tersebut menjadi sasaran fagositosis. Sel yang mati itu dengan cepat dibersihkan sebelum isinya merembas keluar, sehingga kematian sel lewat lintasan ini tidak memicu reaksi inflamasi dalam tubuh hospes (Mitchell, 2008).

Apoptosis ditimbulkan lewat serangkaian kejadian molekuler yang berawal dengan berbagai cara yang berbeda tetapi pada akhirnya berpuncak pada aktivasi enzim kaspase. Proses apoptosis terdiri dari fase inisiasi (kaspase menjadi aktif) dan fase eksekusi, ketika enzim mengakibatkan kematian sel. Inisiasi apoptosis terjadi melalui dua jalur yang berbeda tetapi nantinya akan menyatu (konvergen), yaitu jalur ekstrinsik atau yang dimulai dari reseptor dan jalur intrinsik atau jalur mitokondria (Mitchell, 2008).



Gambar 2.5 Mekanisme apoptosis atau *programmed cell death* (PCD) yang diinduksi oleh sel T sitotoksik melalui sinyal mitokondrial dan melibatkan sejumlah gen (Nurhayati dan Lusiyanti, 2006).

2.10 MTT Assay

Uji sitotoksitas terhadap sel kanker merupakan pengujian dasar yang umum pada obat antikanker maupun senyawa kemopreventif. Melalui parameter IC_{50} , dapat dilihat potensi toksik senyawa/bahan yang diujikan. Salah satu metode yang umum digunakan untuk uji sitotoksitas secara *in vitro* adalah metode MTT dengan pereaksi MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromide) (Arifianti *et al.*, 2014). Adapun prinsip pengujian ini adalah reduksi garam kuning tetrazolium MTT oleh enzim reduktase, suksinat tetrazolium yang masuk ke dalam rantai respirasi pada mitokondria sel-sel yang hidup dan membentuk kristal formazan berwarna ungu dan tidak larut air. Penambahan *reagen stopper* (bersifat detergenik) dapat melarutkan kristal berwarna ini yang kemudian diukur

absorbansinya menggunakan elisa reader pada panjang gelombang 595 nm. Berdasarkan nilai absorbansi yang diperoleh dilakukan penentuan persen viabilitas. Selanjutnya bersama dengan data kadar sampel yang digunakan dilakukan penentuan nilai IC50 (Freshney, 2005).

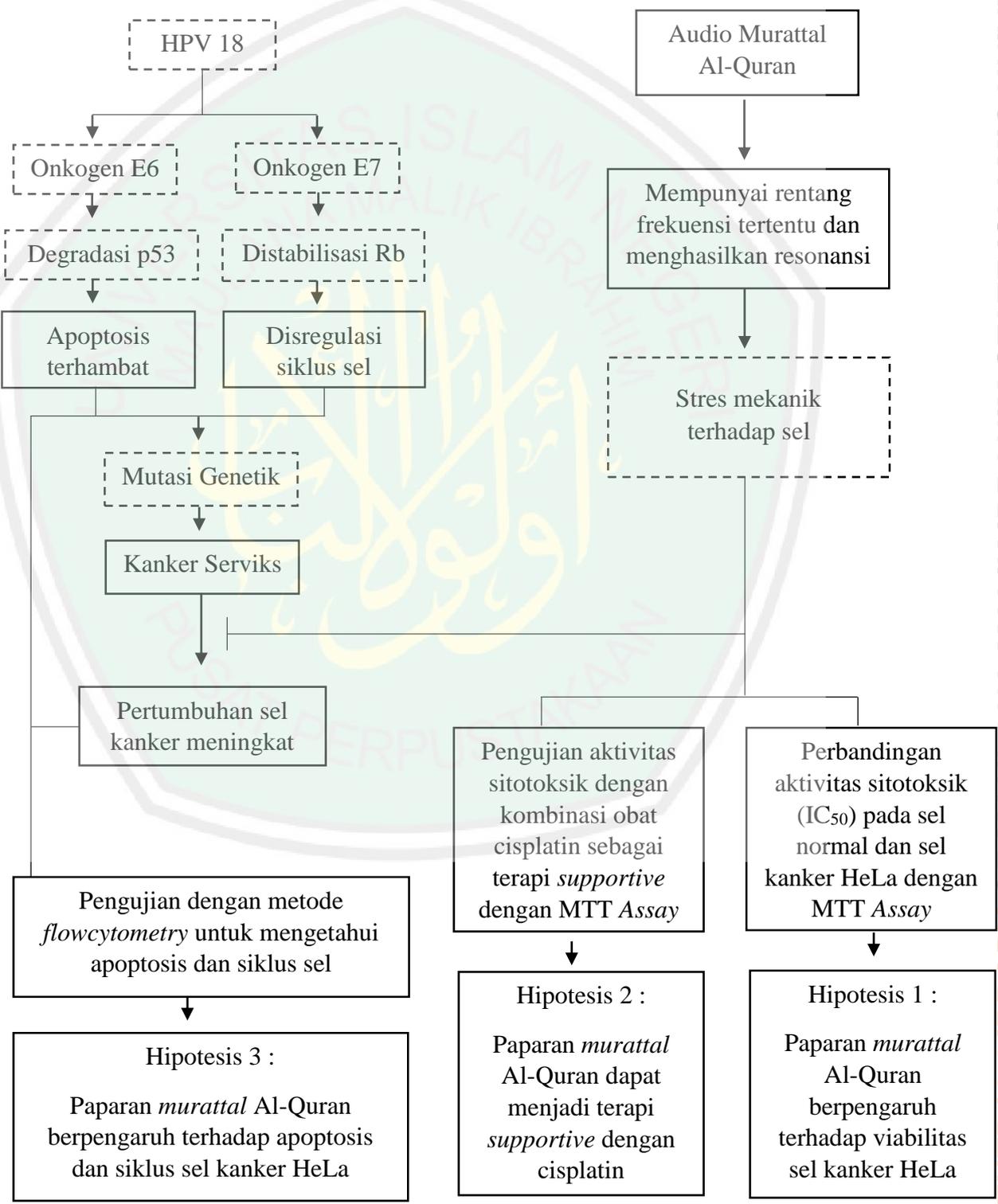
2.11 Uji *Flowcytometry*

Flowcytometry adalah teknik yang digunakan untuk menganalisis jenis-jenis sel yang terdapat pada suatu populasi sel. Sel dilabel fluoresen, dilewatkan celah sempit, dan ditembak sinar. Pada suatu populasi yang sejenis, misalnya pada sel kanker yang diberi perlakuan suatu senyawa sitotoksik, dapat dilakukan analisis terhadap fase-fase daur sel, sel apoptosis, serta sel yang mengalami poliploidi. Masing-masing jenis sel tersebut memiliki perbedaan pada jumlah set kromosom dimana pada fase G0/G1, fase S, fase G2/M berturut-turut memiliki 2,3, dan 4 set kromosom. Semakin banyak jumlah set kromosom, maka intensitas sinyal optik yang diberikan semakin kuat karena kemampuan fluoresen untuk berinterkalasi pada DNA semakin besar. Pada sel yang mengalami apoptosis (G0), intensitas fluoresen sangat lemah karena kromosom telah mengalami fragmentasi. Sedangkan pada sel poliploidi, intensitas yang diberikan sangat kuat karena jumlah set kromosom yang lebih dari 4 set (CCRC, 2014).

BAB III

KERANGKA KONSEPTUAL

3.1 Kerangka Konseptual



Keterangan:

—| : menghambat

→ : mempengaruhi/menyebabkan

□ : yang diteliti

□ (dashed) : yang tidak diteliti

3.2 Uraian Kerangka Konseptual

Suara atau bunyi adalah gabungan dari sinyal getar yang sampai kepada indra pendengaran. Tidak hanya manusia dan hewan, air pun dapat mendengarkan dan merespon dengan perubahan molekulnya. Pada suatu penelitian terhadap sel kanker payudara MCF-7 dan MDA-MB-231 dengan paparan musik klasik, terjadi suatu induksi kematian sel dan penghambatan perkembangannya (Lestard dan Marcia, 2016).

Penggunaan musik untuk konsep terapi dan perkembangan sedang dilakukan penelitiannya akhir-akhir ini. Sedangkan Al-Quran tidak lepas pula dari bagian penelitian. Al-Quran memiliki nada-nada indah apabila dibacakan dengan *murattal* sebagaimana musik klasik yang telah diuji pada sel kanker menghasilkan resonansi yang akan berefek kepada sel kanker yang diuji. Sel ikut bergetar karena getaran yang dihasilkan dari suara-suara *murattal*. Pada rentang frekuensi tertentu dari *murattal* dimungkinkan terjadi resonansi karena sel merespon pada suatu frekuensi tertentu tersebut. Suara yang dihasilkan akan menciptakan getaran mekanik yang mana getaran ini akan menghasilkan stres mekanik. Stres mekanik inilah yang diperkirakan mempengaruhi siklus, proliferasi, dan viabilitas sel (Lestard dan Marcia, 2016). Dari hal ini, diduga nada-nada *murattal* akan memiliki

aktivitas sitotoksik yang sama seperti yang dihasilkan dari nada pada musik klasik. Di lain sisi, paparan suara terhadap bakteri dapat meningkatkan *growth rate* dibandingkan dengan kontrol (Gu *et al.*, 2016). Meningkatkan viabilitas sel astrosit sebanyak 20% terhadap etanol dengan paparan suara dengan frekuensi 528 Hz (Babayi dan Riazi, 2017). Oleh karena itu, penelitian dilakukan menggunakan sel vero (normal) dan sel kanker HeLa untuk membandingkan efek sitotoksik yang terjadi.

Paparan *murattal* pada penelitian ini juga ditujukan sebagai terapi pendukung dari pengobatan kemoterapi lini pertama kanker serviks, yaitu cisplatin. Aktivitas sitotoksik dari *murattal* Al-Quran ini akan diuji menggunakan metode MTT Assay. Dengan metode ini, dapat diketahui berapa banyak jumlah sel yang hidup setelah dipaparkan dengan *murattal* Al-Quran sehingga akan diketahui sitotoksitasnya.

Pengujian sitotoksitas ini dilakukan pada kultur sel kanker serviks HeLa. Sel ini mengalami transformasi akibat infeksi *human papillomavirus* (HPV) 18 dan memiliki perbedaan dengan sel serviks normal. Sel kanker ini diketahui mengekspresikan 2 onkogen yaitu E6 dan E7 yang dapat menyebabkan sifat immortal pada kultur primer keratinosit manusia (Goodwin dan Di Maio, 2000). Onkogen E6 dapat berikatan dengan tumor *suppressor* protein p53 dan mempercepat degradasinya yang diperantarai ubiquitin. Protein ini juga dapat menstimulasi aktivitas enzim telomerase. Adapun onkogen E7 dapat mengikat bentuk aktif terhipofosforilasi dari p105Rb dan anggota lain dari famili Rb. Ikatan ini akan berdampak pada destabilisasi Rb dan pecahnya kompleks Rb/E2F yang

digunakan untuk menekan transkripsi gen pada proses *cell cycle* (De Filippis *et al.*, 2003).

Apoptosis dan siklus sel kanker serviks HeLa yang dipaparkan *murattal* Al-Quran akan diuji menggunakan metode *flowcytometry*. Hasil uji ini terhadap apoptosis ditunjukkan oleh persentase sel yang mengalami viabel, apoptosis awal, apoptosis akhir, dan nekrosis. Sedangkan siklus sel ditunjukkan oleh jumlah set kromosom dari fase-fase daur sel. Oleh karena hal tersebut, diharapkan dari penelitian mengenai pengaruh durasi paparan *murattal* Al-Quran terhadap sel kanker serviks HeLa ini akan dapat diketahui aktivitas sitotoksik, apoptosis dan siklus selnya sehingga dapat dijadikan terapi *supportive* terhadap penyakit kanker.

3.3 Hipotesis Penelitian

1. Paparan *murattal* Al-Qur'an berpengaruh terhadap aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker serviks HeLa.
2. Paparan *murattal* Al-Quran dapat menjadi terapi pendukung bersama dengan kemoterapi lini pertama kanker serviks yaitu cisplatin.
3. Paparan *murattal* Al-Quran berpengaruh terhadap siklus sel dan apoptosis sel kanker serviks HeLa.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian

Penelitian mengenai pengaruh paparan audio *murattal* surat Al-Fatihah terhadap sel kanker HeLa secara *in vitro* merupakan penelitian eksperimental. Penelitian menggunakan rancangan acak lengkap (RAL) dengan 6 perlakuan dan 8 ulangan. Perlakuan yang digunakan yaitu:

1. Kultur sel vero (normal) tanpa dipaparkan *murattal* (K1)
2. Kultur sel HeLa tanpa dipaparkan *murattal* (K2)
3. Kultur sel HeLa dan cisplatin tanpa dipaparkan *murattal* (K3)
4. Kultur sel vero (normal) dipaparkan *murattal* surat Al-Fatihah selama 30 menit dalam sehari (P1)
5. Kultur sel HeLa dipaparkan *murattal* surat Al-Fatihah selama 30 menit dalam sehari (P2)
6. Kultur sel HeLa dan cisplatin dipaparkan *murattal* surat Al-Fatihah selama 30 dalam sehari (P3)

4.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian pengaruh paparan audio *murattal* surat Al-Fatihah terhadap sel kanker HeLa secara *in vitro*, dilaksanakan pada bulan April - Juli 2018 di Laboratorium Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.

4.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

4.3.1 Variabel Penelitian

Penelitian pengaruh paparan audio *murattal* surat Al-Fatihah terhadap sel kanker HeLa secara *in vitro* menggunakan variabel, yaitu:

a. Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah audio *murattal* surat Al-Fatihah dengan durasi 30 menit dalam sehari (Lestard dan Capella, 2016).

b. Variabel Terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah jumlah sel vero, sel kanker HeLa dengan dan tanpa cisplatin, apoptosis dan siklus sel setelah dipaparkan *murattal*.

c. Variabel Kontrol

Variabel kontrol dalam penelitian ini adalah waktu paparan *murattal* terhadap sel kanker HeLa dan lama inkubasi setelah paparan.

4.3.2 Definisi Operasional

- a. Surat Al-Fatihah terdiri dari tujuh ayat dibacakan berulang kali hingga 30 menit dengan audio *murattal* yang dibacakan Syaikh Misyari Rasyid.
- b. Sel Vero adalah sel normal yang dikultur dari ginjal kera (*African green*) (Listyawati *dkk.*, 2016)
- c. Sel HeLa adalah *continuous cell line* yang diambil dari sel epitel kanker serviks dari penderita kanker yang bernama Henrietta Lacks.
- d. Cisplatin adalah obat kemoterapi yang umum digunakan dan sebagai *first line drug* untuk terapi kanker serviks (Yudhani *dkk.*, 2016)

- e. Apoptosis adalah program bunuh-diri internal untuk menghilangkan secara selektif sel yang tidak dikehendaki (Mitchell, 2008)
- f. Aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker HeLa diketahui dari viabilitas sel kanker HeLa setelah dipaparkan *murattal* surat Al-Fatihah.
- g. Waktu paparan *murattal* terhadap sel kanker HeLa yaitu 30 menit dalam sehari

4.4 Alat dan Bahan Penelitian

4.4.1 Alat

Alat-alat yang dibutuhkan dalam penelitian meliputi mikropipet 10 μ l, 20 μ l, 100 μ l, 1000 μ l, *conical tube*, *culture dish*, *sentrifugator*, dan mikroskop *inverted*, *hemocytometer*, *counter*, *plate 96 well*, *laminar air flow* (LAF), Inkubator ELISA *reader*, tabung sentrifus 1,5 ml, rak tabung kecil, penangas air (37°C), FACS-Calibur, speaker bluetooth JBL dan software pengukur frekuensi Audacity.

4.4.2 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian meliputi audio *murattal* surat Al-Fatihah, Media Komplit (MK) M199 dan RPMI, PBS, dan Tripsin-EDTA, MTT, dan SDS 10%, RNase, Propidium iodide, Triton-X, dan buangan basah dan kering.

4.5 Prosedur Penelitian

4.5.1 Preparasi dan Pengukuran Frekuensi *Murattal* Surat Al-Fatihah

Persiapan instalasi software pengukur frekuensi audio *murattal* dalam laptop. File audio *murattal* surat Al-Fatihah yang dibacakan Syekh Misyari Rasyid direkam dan dimasukkan ke dalam software. Dipilih analisis spektrum dan di-*export* untuk mendapatkan data frekuensi dan intensitas suara *murattal* (dB).

4.5.2 Uji Sitotoksik dengan Metode MTT

4.5.2.1 Penumbuhan dan Pemanenan Sel (CCRC a, 2009; CCRC b 2009)

Penelitian ini menggunakan kultur sel vero dan sel HeLa pada medium M199 untuk sel vero dan medium RPMI untuk sel HeLa. Masing-masing MK dibuat sebanyak 3 ml dalam *conical tube* dan ditandai berisi nama sel dan tanggal. Sel di dalam ampul (*cryo tube*) dikeluarkan dari tangki nitrogen cair atau dari *freezer*-80°C, lalu dihangatkan pada suhu kamar hingga tepat mencair. Setelah mencair, Suspensi sel diambil dengan mikropipet 1000 µL, dimasukkan kedalam *conical tube* yang berisi MK. *Conical tube* ditutup dengan rapat dan disentrifugasi untuk memisahkan sel kultur (pelet/endapan sel) dengan medium. Pemisahan sel dengan MK dilakukan dalam LAF (*Laminar Air Flow*) dengan membuang supernatan MK ke pembuangan, kemudian ditambahkan 4 ml MK baru ke dalam *conical tube* dan disuspensikan hingga homogen. Sel diletakkan pada 2 *culture dish* masing-masing sebanyak 2 ml. Ditambahkan masing-masing 5 ml MK dan dihomogenkan. Diamati kondisi sel di bawah mikroskop untuk melihat apakah sel melekat didasar *culture dish* atau tidak. Setelah itu, sel disimpan ke dalam inkubator CO₂.

Pemanenan sel dilakukan apabila jumlah sel dalam *culture dish* mencapai 80% konfluen. Sel diambil dari inkubator CO₂ dan diamati apakah telah mencapai 80% konfluen. Media dibuang dengan menggunakan mikropipet atau pipet Pasteur steril. Sel dicuci sebanyak 2 kali menggunakan PBS dan ditambahkan tripsin-EDTA (0,25%) secara merata dan diinkubasi selama 3 menit. Kemudian ditambahkan media untuk menginaktifkan tripsin dan diresuspensi apabila masih

ada sel yang menggerombol, kemudian diamati keadaan sel di bawah mikroskop. Sel yang telah lepas satu-satu ditransfer ke dalam *conical* steril baru, kemudian diinkubasi selama 24 jam.

4.5.2.2 Perhitungan dan Penanaman Sel pada *Plate* (CCRC c, 2009; CCRC d, 2009)

Sel di *conical* tube diresuspensi dan hasil panen sel diambil sebanyak 10 μ l dan ditransfer ke hemasitometer, sel dihitung di bawah mikroskop (*inverted* atau cahaya) dengan *counter*. Jumlah sel dapat diketahui dengan perhitungan sebagai berikut :

$$\sum \text{ sel terhitung/mL} = \frac{\sum \text{ sel kamarA} + \sum \text{ sel kamarB} + \sum \text{ sel kamarD}}{4} \times 10^4$$

Plate yang digunakan pada penelitian ini adalah *plate 96 well* sebanyak 2 buah *plate*. Sumuran yang digunakan untuk sel vero adalah 8 sumuran/*plate* dan untuk sel HeLa sebanyak 24 sumuran/*plate*. Tiap sumuran berisi 1x10⁴. Total sel yang diperlukan untuk sel vero yaitu 16 sumuran dan digenapkan menjadi 20 sumuran sehingga 20x10⁴, sedangkan untuk sel HeLa total sel yang diperlukan yaitu 48 sumuran dan digenapkan menjadi 60 sumuran sehingga 60x10⁴. Penggenapan dilakukan agar volume mencukupi. Perletakan sel pada *plate* harus diketahui jumlah (mL) panen sel yang diperlukan pada setiap sumuran, dengan menggunakan perhitungan sebagai berikut :

$$\text{Vol. panen sel yang di transfer} = \frac{\sum \text{ total sel yang diperlukan}}{\sum \text{ sel terhitung/mL}}$$

Volume panen sel ditransfer ke dalam *conical* tube dan ditambahkan MK sebanyak total volume yang diperlukan. Perhitungan volume yang diperlukan adalah setiap sumuran diisi 100 μ L MK berisi sel, maka total volume yang

diperlukan untuk menanam sel vero= 100 μ L x 20 sumuran = 2000 μ L (2 mL) dan sel HeLa= 100 μ L x 60 sumuran = 6000 μ L (6 mL).

Penanaman sel dimulai dengan mengambil Conical tube berisi sel yang sudah dihitung setelah panen dan ditransfer ke dalam sumuran, masing-masing sebanyak 100 μ L. Disisakan masing-masing 3 sumuran kosong kontrol media untuk sel vero dan sel HeLa. Kemudian diamati keadaan sel menggunakan mikroskop *inverted* untuk melihat distribusi sel dan didokumentasikan. *Plate* yang sudah berisi sel vero dan sel HeLa diinkubasikan dalam inkubator selama 24 jam. Perlakuan sel dengan sampel dilakukan setelah sel dalam keadaan normal.

Tabel 4.1 Pemetaan uji sitotoksik pada sel vero dan sel HeLa menggunakan metode MTT Assay

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A												
B												
C												
D												
E												
F												
G												
H												

Keterangan :

- Sel Vero
- Kontrol media M199
- Sel HeLa
- Sel HeLa + Cisplatin 10
- Sel HeLa + Cisplatin 20
- Kontrol media RPMI

4.5.2.3 Perlakuan Murattal pada Sel

Pemaparan *murattal* surat Al-Fatihah yang dibacakan Syaikh Misyari Rasyid terhadap sel kanker HeLa dilakukan setelah 24 jam ditanam untuk mendapatkan sel yang sesuai (Lestard dan Capella, 2016). Langkah perlakuan yaitu dimulai dari persiapan *plate*. *Plate* diambil dari inkubator menuju LAF, kemudian media sel dibuang (*Plate* dibalik 180⁰) di atas tempat buangan dan ditepuk pelan untuk meniriskan sisa cairan. MK sebanyak 100 μ L dimasukkan ke sumuran berisi sel yang sesuai, MK M199 untuk sel vero dan MK RPMI untuk sel HeLa. Sebelumnya dibuat seri cisplatin dengan konsentrasi 10 μ g/mL dan 20 μ g/mL (Ramadan *et al*, 2017) dan dimasukkan sebanyak 100 μ L ke sumuran lain sesuai pemetaan.

Paparan dilakukan dalam kotak kaca di ruang laboratorium. Sel dipaparkan dengan suara *murattal* menggunakan speaker yang terletak simetris dengan *plate* selama 30 menit. Sel yang tidak dipaparkan dimasukkan ke dalam inkubator. Level tekanan suara diatur pada 70-100 dB. Setelah paparan sel diinkubasi kembali di dalam inkubator CO² selama 24 jam. Apabila dalam waktu 24 jam belum terlihat efek sitotoksik, diinkubasi kembali selama 24 jam (waktu inkubasi total: 24-48 jam).

4.5.2.4 MTT Assay dan ELISA Reader (CCRC, 2013)

MTT *Assay* adalah salah satu metode untuk menetapkan jumlah sel. 24 jam setelah perlakuan dengan diam dan suara murattal, media sel dibuang dan dicuci dengan PBS. Disiapkan reagen MTT untuk perlakuan (0,5 mg/ml) dengan cara ambil 1 mL stok MTT dalam PBS (5mg/mL), diencerkan dengan MK ad 10 mL

(untuk 1 buah 96 *well plate*). Pemberian larutan MTT yang telah dicuci dari dengan dengan cara ditambahkan reagen MTT 100 μL ke setiap sumuran, termasuk kontrol media (tanpa sel), kemudian diinkubasi kembali selama 2-4 jam di dalam inkubator CO_2 . Inkubasi dilakukan sampai terbentuk formazan yang diamati dengan mikroskop *inverted*. Jika formazan telah berbentuk jelas, maka ditambahkan *stopper* 100 μL SDS 10% dalam 0,01 N HCl. *Plate* dibungkus dengan kertas atau aluminium foil dan diinkubasi di tempat gelap pada temperatur kamar selama semalam (tidak di dalam inkubator).

Pembacaan nilai absorbansi menggunakan ELISA *reader* dilakukan setelah didiamkan selama semalam. Langkahnya yaitu dihidupkan ELISA *reader* dan ditunggu hingga *progressing* selesai. Setelah itu, dibuka bungkus *plate* dan dimasukkan ke dalam ELISA *reader*. Dibaca absorbansi masing-masing sumuran dengan ELISA *reader* pada $\lambda=550-600$ nm (595 nm, ditekan tombol START). Disimpan dan ditempel kertas hasil ELISA pada LOG BOOK. Setiap kali pembacaan di ELISA *reader*, dicatat di buku catatan pemakaian ELISA *reader*. Dihitung prosentase sel hidup dengan Excel.

4.5.3 Analisis Flow Cytometry (CCRC e, 2014)

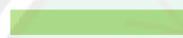
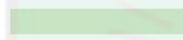
Keadaan siklus sel dievaluasi menggunakan metode *Flow Cytometry* (Lestard *et al.*, 2013). Metode ini digunakan untuk menganalisis jenis-jenis sel yang terdapat pada suatu populasi sel (CCRC, 2014). Persiapan yang dilakukan yaitu penumbuhan dan panen sel seperti uji MTT Assay. Sel yang telah dipanen dihitung untuk diletakkan pada *plate-6-well*. *Plate* yang digunakan sejumlah 2 buah, *plate* berisi sel yang dipaparkan murattal dan yang tidak dipaparkan. Setiap 1 sumuran

berisi 2 mL dengan jumlah sel 5×10^5 . Setelah dihitung, sel berisi media ditransfer ke dalam sumuran dan diamati menggunakan mikroskop *inverted*. *Plate* diinkubasikan selama semalam agar pulih setelah proses panen.

Tabel 4.2 Pemetaan uji *Flowcytometry*

1	2	3	
4	5	6	

Keterangan:

	Sel Vero
	Sel HeLa
	Sel HeLa + Cisplatin 10

Perlakuan paparan murattal terhadap sel dilakukan di ruang laboratorium.

Plate diambil dari inkubator dan diletakkan dalam kotak kaca untuk diperdengarkan murattal Al-Fatihah dan *plate* berikutnya yang tidak dipaparkan murattal diletakkan di luar kotak kaca. Setelah perlakuan, *plate* dibawa ke inkubator dan diinkubasi selama 24 jam.

Preparasi untuk uji Flowcytometri dilakukan dengan mengambil 1 *conical tube* untuk 1 jenis perlakuan (1 well). Media diambil dari sumuran dengan mikropipet 1 ml dan ditransfer ke dalam *conical tube*. Diisi masing-masing 500 μL PBS ke dalam sumuran. Diambil PBS dengan mikropipet dan ditransfer ke dalam *conical tube*. Ditambahkan 150 μL tripsin-EDTA 0,25% lalu diinkubasi dalam inkubator selama 3 menit (tidak boleh lebih). Ditambahkan masing-masing 1 ml MK untuk menginaktivasi tripsin dan diresuspensi sampai sel satu per satu lepas dengan diamati di bawah mikroskop. Setelah terlepas satu per satu, ditransfer ke

dalam *conical tube*. Ditambahkan kembali 2 mL PBS ke dalam sumuran untuk mengambil sisa sel, kemudian transfer ke dalam *conical tube*.

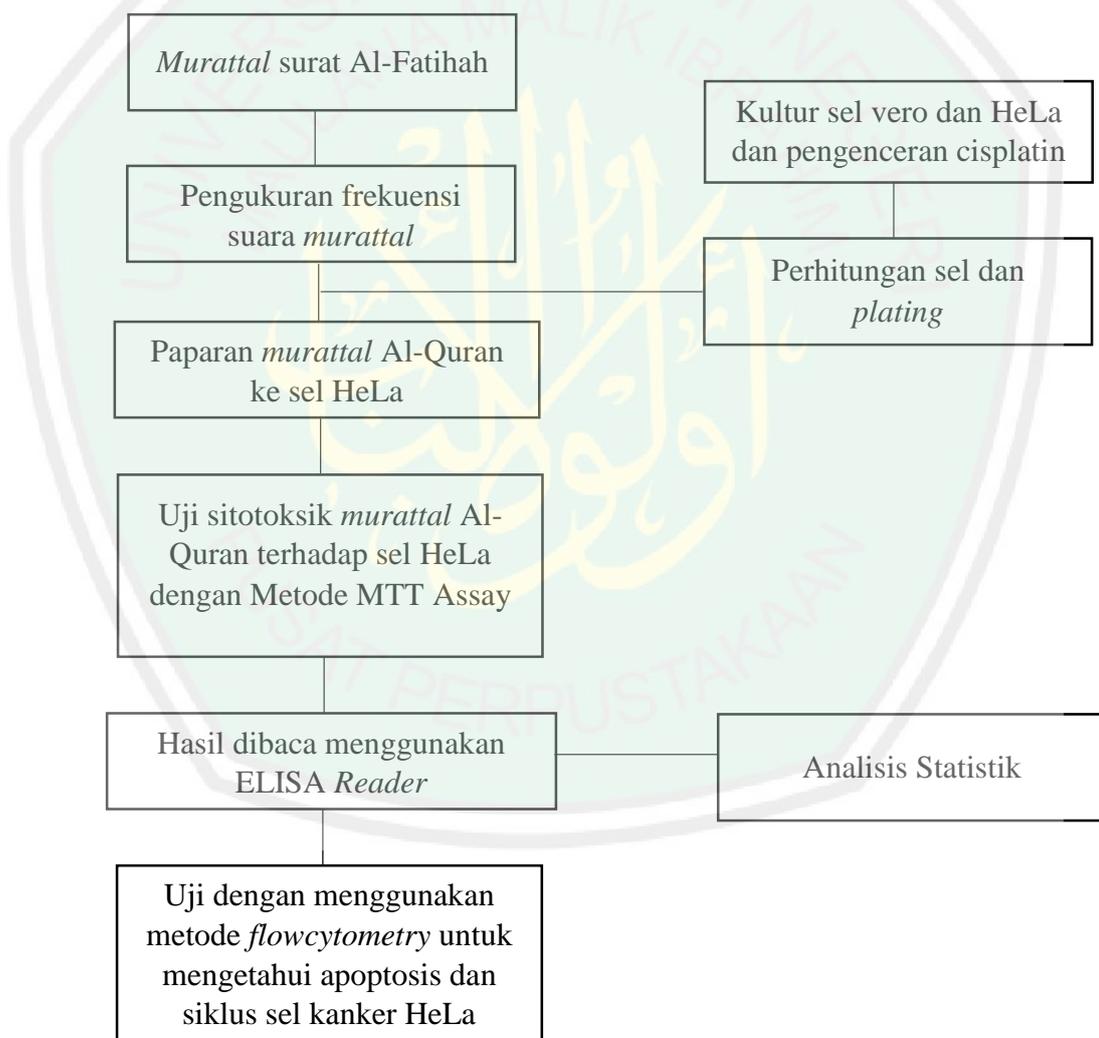
Conical tube disentrifus dengan kecepatan 2000 rpm selama 5 menit. Supernatan dibuang dengan cara dituang. Dicuci *pellet* sel dengan masing-masing 1 mL PBS dingin dan ditransfer ke *microtube*. Kemudian disentrifus kembali dengan kecepatan 2000 rpm selama 3 menit. Supernatan dibuang dan ditambahkan 500 μ L alkohol 70% untuk memfiksasi sel sebanyak 1 tetes/detik ke dalam *microtube* yang digoyang perlahan. *Microtube* disimpan pada suhu ruang 37°C selama 30 menit. Setelah diinkubasi, disentrifus dengan kecepatan 600 rpm selama 5 menit. Alkohol dibuang dan ditambahkan 500 μ L PBS kemudian disentrifus dengan kecepatan 2000 rpm selama 3 menit. Pencucian dengan PBS dilakukan 2 kali dengan tujuan menghilangkan alkohol. *Microtube* dibungkus dengan aluminium foil dan diberi tanda. Ditambahkan reagen *flowcytometry* dan didiamkan selama 30 menit. Suspensi sel ditransfer ke dalam *flowcyto-tube*. *flowcyto-tube* dibaca dengan *flowcytometer* FACS Calibur untuk mengetahui profil *cell cycle* terhadap 10.000 atau 20.000 sel.

Analisis data *flowcytometry* dilakukan dengan program *cell quest* untuk melihat distribusi sel pada fase-fase daur sel sub G1 (apoptosis), S, G2/M, dan sel yang mengalami poliploidi. Penghambatan daur sel yang terjadi dapat diketahui dengan membandingkan antara efek perlakuan larutan uji dengan kontrol.

4.6 Analisis Data

Data hasil pengamatan dianalisis menggunakan uji statistik *Independent T Test* untuk kelompok sel Vero dan uji *Post Hoc Tukey* untuk kelompok sel HeLa. Uji ini digunakan untuk mengetahui perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan dan kontrol.

4.7 Rancangan Prosedur Penelitian



BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi sitotoksitas paparan *murattal* Al-Fatihah terhadap sel vero (normal) dan sel kanker serviks HeLa, potensi terapi *supportive murattal* Al-Fatihah bersama cisplatin, dan pengaruh *murattal* Al-Fatihah terhadap apoptosis dan siklus kanker HeLa. Tahap penelitian ini yaitu preparasi dan pengukuran frekuensi *murattal* Al-Fatihah, uji sitotoksik dengan metode MTT *Assay*, dan analisis siklus sel dan apoptosis dengan metode *Flowcytometry*. Penelitian dilakukan di Laboratorium Departemen Parasitologi dan Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.

5.1 Hasil Penelitian

5.1.1 Preparasi dan Pengukuran Frekuensi *Murattal* Al-Fatihah

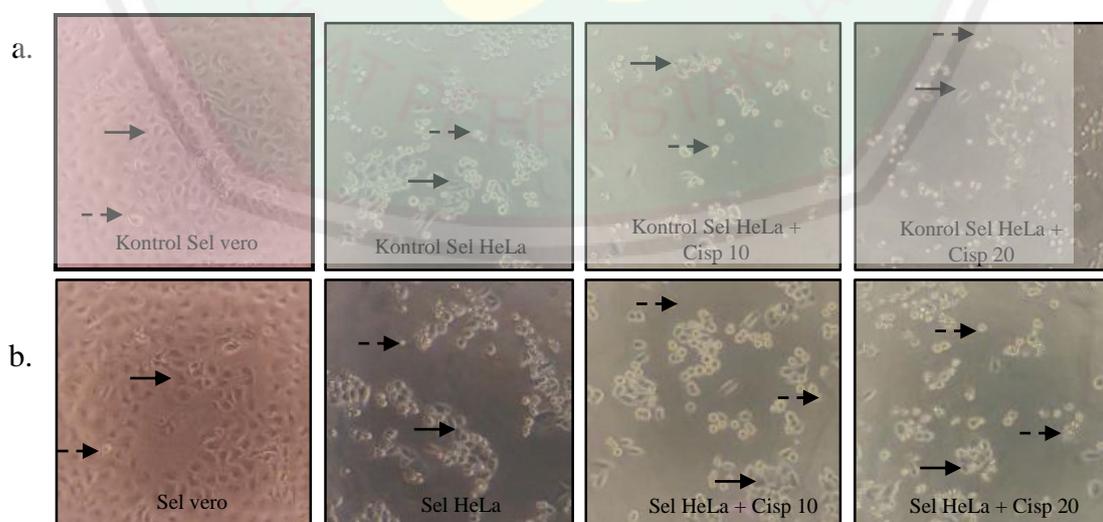
Sampel yang digunakan untuk pengujian aktivitas sitotoksik adalah audio *Murattal* Al-Fatihah yang dibacakan oleh Syaikh Misyari Rasyid. Hasil frekuensi yang didapatkan yaitu 16 Hz sampai 8 KHz dan intensitas suara *murattal* yaitu 15-63 desibel (dB) dengan kontrol *Size* 1024 pada *software*.



Gambar 5.1 Analisis audio *murattal* Al-Fatihah menggunakan *software* Audacity

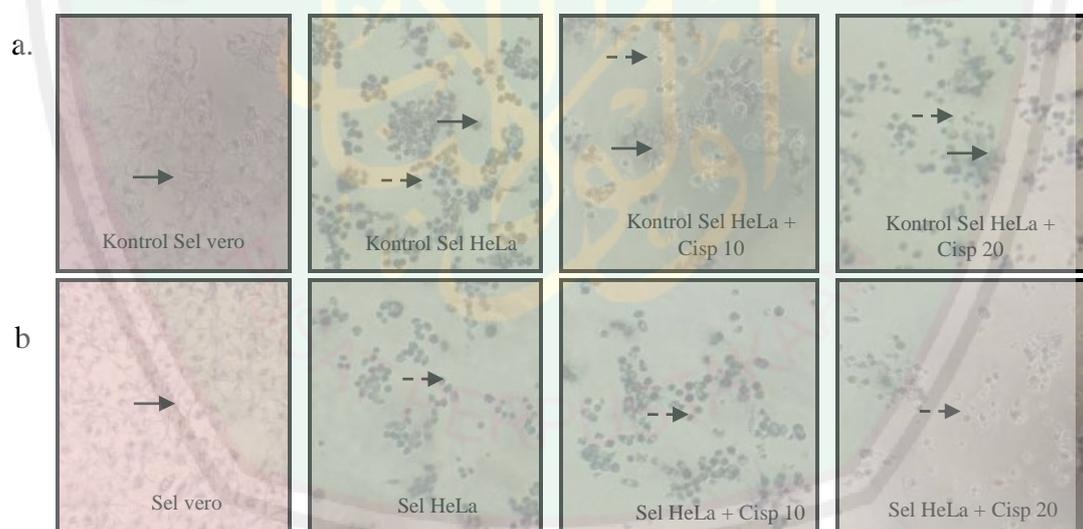
5.1.2 Uji Sitotoksik dengan Metode MTT Assay

Hasil paparan *murattal* Al-Fatihah terhadap sel vero dan sel HeLa dapat dilihat pada gambar 5.2. Sel vero sehat memiliki bentuk pipih dan poligonal (Sons, 2008 dalam sutedjo *dkk.*, 2016). Pada gambar, sel vero sehat terlihat berhubungan dengan sel lain sehingga tidak tampak bentuknya secara utuh. Sel vero yang diberi perlakuan dengan paparan *murattal* terdapat beberapa sel yang mati dengan tidak adanya *contact inhibition* atau terlepas dari sel lain. Sel HeLa sehat berbentuk lonjong dan melekat pada dasar sumuran (Mardiyarningsih dan Ismiyati, 2014). Pada sel HeLa yang dipaparkan *murattal* tampak terdapat perubahan morfologi sel yang merupakan tanda kematian sel. Pada sel HeLa yang diberikan cisplatin dengan konsentrasi 10 $\mu\text{g/mL}$ dan 20 $\mu\text{g/mL}$ dengan paparan dan tanpa paparan *murattal* juga terlihat demikian. Perubahan morfologi yang tampak yaitu pengkerutan (*cell shrinkage*) sehingga sel tampak lebih kecil, selain itu terdapat perubahan sel menjadi bulat dan kehilangan *contact inhibition*.



Gambar 5.2 Kultur sel setelah perlakuan. (a) kelompok tanpa paparan *murattal* (kontrol). (b) kelompok paparan *murattal* (perlakuan). (→) Sel viabel. (->) Sel non viabel dengan ciri-ciri perubahan morfologi berupa *cell shrinkage* (pengkerutan), sel menjadi bulat dan tidak ada kontak dengan tetangga sel (*contact inhibition*).

Hasil pemberian reagen MTT terhadap sel vero dan sel HeLa dapat dilihat pada gambar 5.3. Sel hidup dapat mereduksi MTT, sedangkan sel mati tidak dapat karena enzim di dalam sel tidak berfungsi lagi untuk mereduksi MTT. Formazan tidak larut dan berwarna ungu (Mosmann, 1983). Sel vero perlakuan dan kontrol terbentuk formazan yang menandakan sel hidup. Formazan yang terbentuk pada sel HeLa perlakuan lebih sedikit dibandingkan dengan kontrol. Sel HeLa dengan cisplatin 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ perlakuan membentuk sedikit formazan dibandingkan dengan kontrolnya. Formazan lebih sedikit pada sel HeLa yang diberikan dosis lebih tinggi yaitu 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ dan diberikan paparan *murattal* (perlakuan) dibandingkan kontrolnya.



Gambar 5.3 Sel HeLa dan Sel Vero setelah pemberian reagen MTT. (a.) kelompok tanpa paparan *murattal* (kontrol). (b.) Kelompok dengan paparan *murattal* (perlakuan). (\rightarrow) sel yang terdapat formazan. ($- \rightarrow$) sel yang tidak terdapat formazan.

Hasil pembacaan absorbansi dengan ELISA reader ditunjukkan pada tabel 5.1 dan gambar 5.4. Nilai viabilitas sel vero perlakuan yaitu 75,97% dibandingkan kontrol. Nilai viabilitas sel HeLa perlakuan, sel HeLa+cis10 kontrol, sel

HeLa+cis10 perlakuan, sel HeLa+Cis20 kontrol, dan sel HeLa+cis20 perlakuan berturut-turut yaitu 80,14%, 69,86%, 43,16%, dan 43,00%.

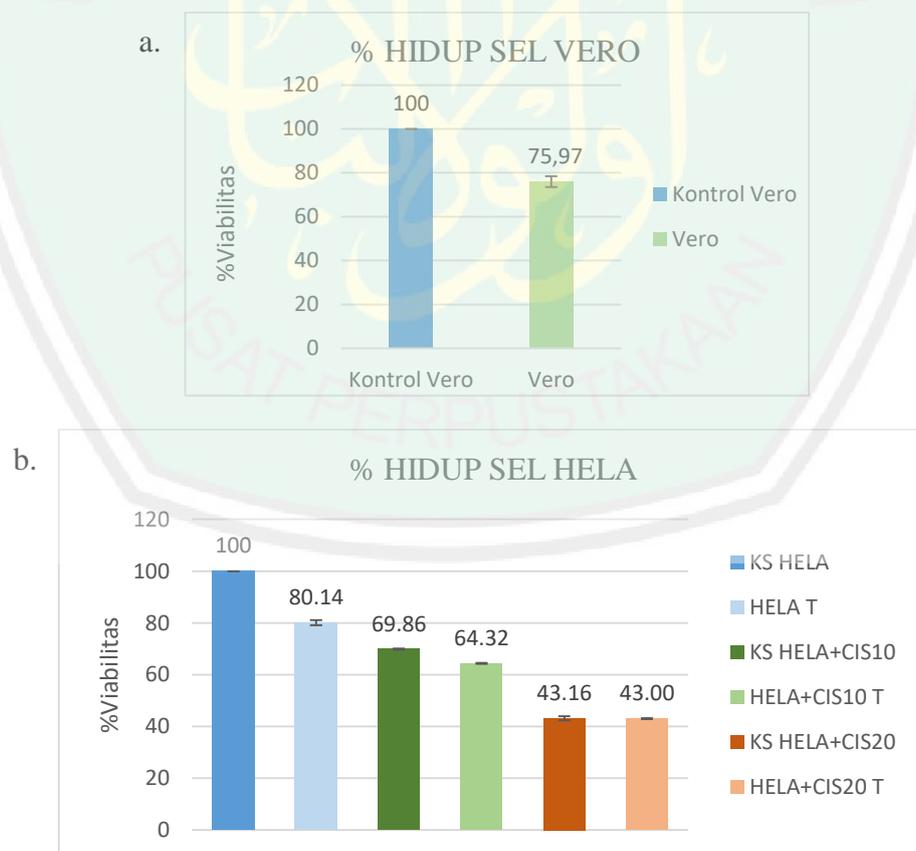
Tabel 5.1 Hasil Uji MTT Assay pada sel vero dan sel HeLa

No	Perlakuan	%Viabilitas			Rata-rata% \pm SD
		Rep 1	Rep 2	Rep 3	
1	KS Vero	100	100	100	100 \pm 0
2	Vero P	77,29	77,51	73,10	75,97 \pm 2,4840
3	KS HeLa	100	100	100	100 \pm 0
4	HeLa P	78,90	80,19	81,32	80,14 \pm 0,9895
5	KS HeLa+Cis10	70,18	69,86	69,53	69,86 \pm 0,2636
6	HeLa+Cis10 P	64,53	64,37	64,04	64,32 \pm 0,2013
7	KS HeLa+Cis20	43,86	43,54	42,08	43,16 \pm 0,7724
8	HeLa+Cis20 P	43,21	43,05	42,73	43,00 \pm 0,2013

Keterangan:

KS = Kontrol Sel

P = Perlakuan



Gambar 5.4 Viabilitas sel vero dan sel HeLa

Hasil dari MTT Assay dilakukan uji statistika dengan menggunakan *Independent T-Test* untuk kelompok sel vero dan *post-hoc Tukey* untuk kelompok sel HeLa. *Independent T-Test* untuk membandingkan sel vero kontrol dan perlakuan. *Post-hoc Tukey* untuk kelompok sel HeLa dilakukan karena terdapat berbagai varian untuk dibandingkan. Hasil *independent T-Test* ditunjukkan tabel 5.2 dan hasil *post-hoc Tukey* ditunjukkan tabel 5.3.

Tabel 5.2 Hasil Statistika uji *Levene* dan *Independent t-test* pada kelompok sel Vero

Kelompok	<i>Levene's test</i>	<i>Independent t-test</i>
Kontrol Sel Vero	0,101	0,000
Sel Vero Perlakuan		

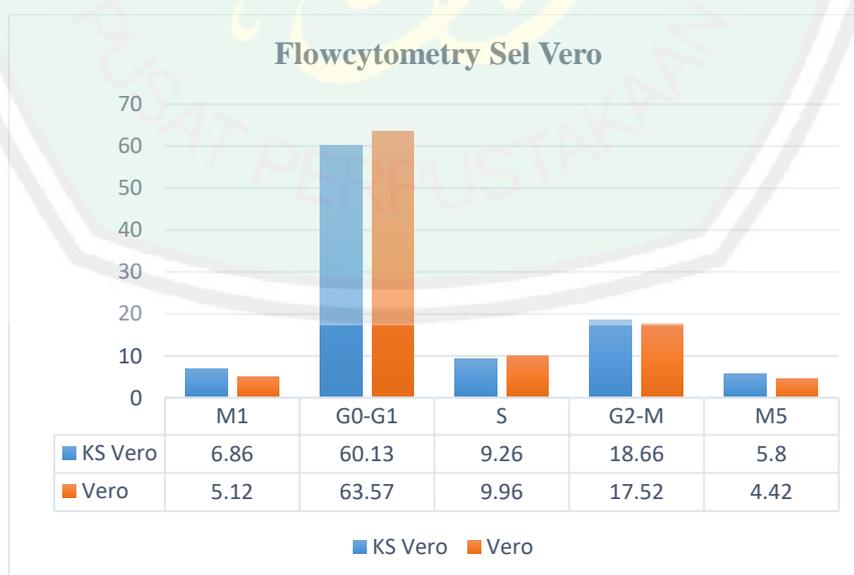
Tabel 5.3 Hasil Statistika *post-hoc Tukey* pada kelompok sel HeLa

Varian	Perbandingan	Nilai	Keterangan
KS HeLa	Sel HeLa	0.000	Signifikan
	KS HeLa+Cisp10	0.000	Signifikan
	HeLa+Cisp10	0.000	Signifikan
	KS HeLa+Cisp20	0.000	Signifikan
Sel HeLa	HeLa+Cisp20	0.000	Signifikan
	KS HeLa	0.000	Signifikan
	KS HeLa+Cisp10	0.000	Signifikan
	HeLa+Cisp10	0.000	Signifikan
KS HeLa+Cisp10	KS HeLa+Cisp20	0.000	Signifikan
	HeLa+Cisp20	0.000	Signifikan
	KS HeLa	0.000	Signifikan
	Sel HeLa	0.000	Signifikan
HeLa+Cisp10	HeLa+Cisp10	0.000	Signifikan
	KS HeLa+Cisp20	0.000	Signifikan
	KS HeLa	0.000	Signifikan
	Sel HeLa	0.000	Signifikan
KS HeLa+Cisp20	KS HeLa+Cisp20	0.000	Signifikan
	HeLa+Cisp20	0.000	Signifikan
	KS HeLa	0.000	Signifikan
	HeLa+Cisp10	0.000	Signifikan
	HeLa+Cisp20	1.000	Tidak Signifikan

HeLa+Cisp20	KS HeLa	0.000	Signifikan
	Sel HeLa	0.000	Signifikan
	KS HeLa+Cisp10	0.000	Signifikan
	HeLa+Cisp10	0.000	Signifikan
	KS HeLa+Cisp20	1.000	Tidak Signifikan

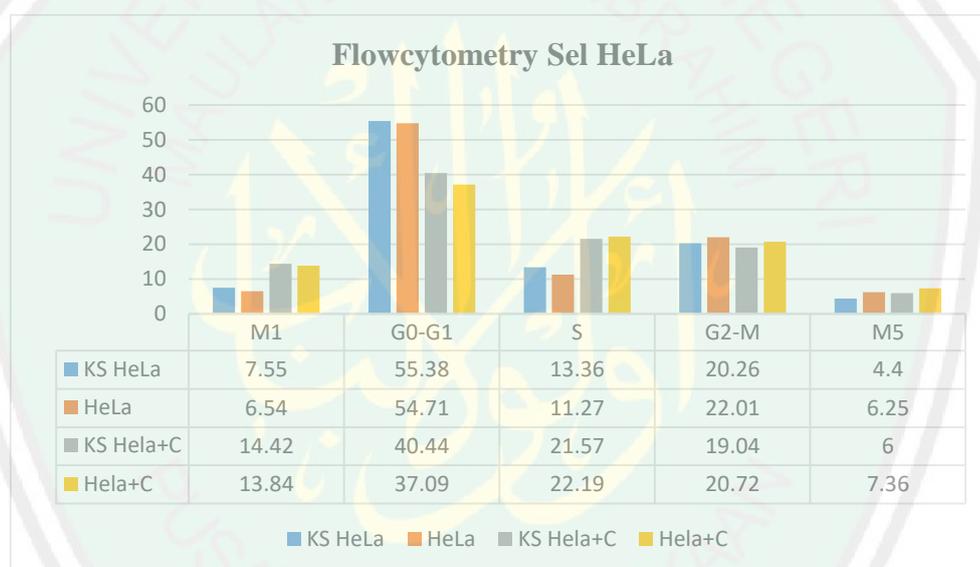
5.1.3 Analisis Siklus Sel dan Apoptosis dengan Metode *Flowcytometry*

Hasil pembacaan *flowcytometry* untuk siklus sel vero ditunjukkan pada gambar 5.5. Hasil *flowcytometry* menunjukkan bahwa paparan audio *murattal* Al-Fatihah dapat mempengaruhi sel vero. Pada fase G0-G1 dan S sel vero perlakuan (63,57% dan 9,96%) terjadi akumulasi sel yang lebih besar dibandingkan dengan kontrol (60,13% dan 9,26%). Akumulasi sel yang lebih besar menandakan adanya penghambatan. Sedangkan fase M1 (Sub G1), sel vero perlakuan (5,12 %) lebih kecil dibandingkan kontrol (6,86%). Hasil fase G2-M dan fase M5 pada sel vero perlakuan (17,52% dan 4,42) juga menunjukkan nilai lebih kecil dibandingkan kontrol (18,66% dan 5,8%).



Gambar 5.5 Hasil *Flowcytometry* Siklus Sel Vero

Paparan audio *murattal* Al-Fatihah juga memberikan pengaruh pada sel HeLa dan kombinasinya dengan cisplatin yang ditunjukkan pada gambar 5.6. Sel HeLa perlakuan mengalami akumulasi pada fase G2-M (22,01%) yang lebih besar daripada kontrol (20,26%). Peningkatan sel ini diikuti pada fase M5 sel HeLa dengan paparan *murattal* (6,25%) yang lebih besar dibandingkan dengan kontrol (4,4%). Sedangkan pada fase M1 sel HeLa perlakuan (6,54%) lebih kecil dibandingkan kontrol (7,55%).



Gambar 5.6 Hasil *Flowcytometry* Siklus Sel HeLa

Sel HeLa dengan cisplatin 10 $\mu\text{g/mL}$ perlakuan terjadi kemungkinan mekanisme penghambatan pada fase S dan G2-M. Hasil yang diperoleh untuk kelompok Sel HeLa dan cisplatin 10 $\mu\text{g/mL}$ perlakuan pada fase S bernilai 22,19% lebih besar dibandingkan kontrol yaitu 21,57%. Pada fase G2-M, Sel HeLa dan cisplatin 10 $\mu\text{g/mL}$ perlakuan bernilai 20,72% dibandingkan kontrol yaitu 19,04%. Hasil akumulasi G2-M ini diikuti akumulasi sel yang lebih besar pada fase M5 yaitu kelompok perlakuan 7,36% dan kelompok kontrol 6%. Fase M1 perlakuan (13,84%) lebih kecil dibandingkan kontrol (14,42%).

5.2 Pembahasan

5.2.1 Preparasi dan Pengukuran Frekuensi *Murattal* Al-Fatihah

Pengujian pengukuran frekuensi *murattal* ini dilakukan untuk mengetahui kemungkinan adanya hubungan antara identitas bunyi yang dihasilkan oleh *murattal* dengan kemampuan suara dalam mempengaruhi sel. Identitas bunyi dapat dinyatakan oleh 3 hal, yaitu intensitas bunyi, frekuensi bunyi, dan warna bunyi (*timbre*). Intensitas bunyi diperlihatkan oleh keras dan lemahnya bunyi, frekuensi berhubungan dengan tinggi atau rendahnya bunyi, dan *timbre* memberi gambaran pengaruh bunyi latar yang mempengaruhi bunyi asli (Jati dan Priyambodo, 2008).

Sampel yang digunakan untuk pengujian aktivitas sitotoksik adalah audio *Murattal* Al-Fatihah yang dibacakan oleh Syaikh Misyari Rasyid. Pemilihan audio berdasarkan subjektivitas peneliti karena alunan *murattal* yang dibacakan merdu dan berirama indah. Audio *murattal* Al-Fatihah direkam dan dimasukkan ke dalam software Audacity. Kemudian dilakukan analisis spektrum untuk mengetahui frekuensi dan intensitas suara *murattal* (desibel). Hasil frekuensi yaitu 16 Hz sampai 8 KHz dan intensitas suara *murattal* yaitu 15-63 desibel (dB) dengan kontrol *size* 1024 pada *software*. Kontrol *size* ini dapat mengatur divisi frekuensi yang terdapat pada spektrum. Semakin besar *size* dalam spektrum, semakin akurat frekuensi yang didapat. Frekuensi yang bervariasi terjadi karena audio yang digunakan berupa vokal suara dan bukan frekuensi tunggal. Rentang frekuensi yang didapatkan termasuk dalam rentang suara yang dapat didengarkan manusia. Frekuensi yang dapat didengarkan manusia yaitu pada kisaran 16/20 – 20.000 Hz. Diluar daerah *audible frequency* ini bunyi tidak dapat terdengar, tetapi gelombang

elastik tetap disebut bunyi, termasuk infrasonik (lebih kecil dari 16 Hz) dan ultrasonik (lebih besar dari 20.000 Hz) (Sarojo, 2011; Giancoli, 2001). Intensitas suara yang dihasilkan dari pengukuran juga pada rentang suara yang dapat didengarkan, karena batas pendengaran manusia pada 0 desibel (Giancoli, 2001). Warna bunyi (*timbre*) tidak dapat diketahui karena tidak adanya bunyi latar yang menyertai suara asli *murattal*.

Suara merupakan gelombang mekanik yang menghasilkan getaran pada partikel dalam medium. Beberapa organisme dapat merespon stimulasi suara dengan efek positif pada pertumbuhan (Gu *et al.*, 2016). Pada penelitian-penelitian lainnya menyebutkan bahwa suara dengan frekuensi-frekuensi tertentu dapat memberikan efek penghambatan dan efek pertumbuhan terhadap organisme. Periode perkecambahan kacang hijau mengalami penurunan setelah perlakuan dengan suara pada frekuensi 1,0-2,5 kHz (Cai *et al.*, 2014). Selain itu, musik dapat mempengaruhi penurunan pertumbuhan pada *Serratia marcescens* (Sarvaiya dan Kothari, 2015). Penelitian Jones *et al* (2000) paparan suara 261 Hz dapat mempengaruhi proliferasi seluler berdasarkan durasi paparan. Durasi paparan suara 30 detik 2 kali sehari ke sel dapat meningkatkan jumlah sel, sedangkan durasi paparan 120 detik 2 kali sehari dapat menurunkan jumlah sel ketika masing-masing dibandingkan dengan kontrol sel.

Intensitas suara juga memberikan pengaruh terhadap sel selain frekuensi. Penelitian dari Fabien Maman (1997) menggunakan sel darah sehat, hemoglobin, dan sel HeLa (sel kanker serviks) dari uterus pada kultur sel. Sel kanker ditemukan menjadi tidak stabil dan terdisintegrasi (hancur) ketika didengarkan seluruh not

musik dengan skala 30-40 desibel, sedangkan sel sehat menerima nada dan tidak terjadi perlawanan (Maman, 1997 dalam Heather, 2007).

Pengukuran frekuensi suara pada penelitian ini berada pada rentang 16 Hz - 8 Hz dan intensitas suara 15 – 63 desibel. Frekuensi dan intensitas suara yang didapat ini termasuk ke dalam rentang frekuensi dan intensitas suara dari penelitian sebelumnya yang dapat memberikan pengaruh kepada sel. Namun, frekuensi dan desibel yang dihasilkan dari *murattal* Al-Fatihah ini tidak dapat diatur seperti frekuensi tunggal atau desibel tertentu yang memberikan pengaruh terhadap sel. Apabila suara *murattal* dalam penelitian ini dapat memberikan pengaruh, tidak dapat dipastikan bahwa frekuensi dan desibel yang dihasilkan inilah yang memberikan pengaruh.

5.2.2 Uji Sitotoksik dengan Metode MTT Assay

Pengaruh audio *murattal* Al-Fatihah sebagai antikanker diuji secara *in vitro* terhadap kultur sel vero dan HeLa serta pengaruhnya bersama cisplatin sebagai terapi *supportive* menggunakan metode MTT Assay. Metode ini menghasilkan nilai absorbansi yang diolah menjadi persen viabilitas sehingga dapat diketahui pengaruh sampel terhadap sel.

Pengaruh sitotoksik dari paparan audio *murattal* Al-Fatihah dapat dilihat berdasarkan perubahan morfologi sel secara mikroskopis yang ditunjukkan pada gambar 5.2. Sel vero memiliki bentuk pipih dan poligonal, sel ini merupakan sel monolayer dan termasuk jenis *epithelial-like*. Sel ini menempel dengan kuat pada lapisan substrat yang berbahan polistiren dan membentuk ikatan kovalen (Sons, 2008 dalam sutedjo dkk, 2016). Sel vero yang diberi perlakuan dengan paparan

murattal terdapat beberapa sel yang mati dengan tidak adanya *contact inhibition*. Sel HeLa sehat berbentuk lonjong dan melekat pada dasar sumuran. Perubahan morfologi sel HeLa menjadi bulat dan mengapung menunjukkan sel HeLa mengalami kematian (Mardiyarningsih dan Ismiyati, 2014). Perubahan morfologi bisa pula berupa pengkerutan (*cell shrinkage*), perubahan sel menjadi bulat, dan hilang kontak dengan tetangga (*contact inhibition*) (Hutomo dkk, 2016). Pada sel HeLa yang dipaparkan *murattal* tampak terdapat perubahan morfologi sel yang merupakan tanda kematian sel. Pada sel HeLa yang diberikan cisplatin dengan konsentrasi 10 µg/mL dan 20 µg/mL dengan paparan dan tanpa paparan *murattal* juga terlihat demikian. Perubahan morfologi yang tampak yaitu pengkerutan (*cell shrinkage*) sehingga sel tampak lebih kecil, selain itu terdapat perubahan sel menjadi bulat dan kehilangan *contact inhibition*.

Perlakuan berikutnya yaitu pemberian reagen MTT dan larutan stopper. Prinsip uji MTT yaitu membaca absorbansi dari formazan yang dihasilkan dengan menggunakan ELISA reader (Amir dan Murcitra, 2017). Sel hidup dapat mereduksi MTT, sedangkan sel mati tidak dapat karena enzim di dalam sel tidak berfungsi lagi untuk mereduksi MTT. Prinsipnya yaitu enzim mitokondria bekerja pada sel aktif yang melakukan metabolisme garam tetrazolium, sehingga pemutusan cincin tetrazolium oleh enzim dehidrogenase terjadi dan menyebabkan tetrazolium berubah menjadi formazan yang tidak larut dan berwarna ungu (Mosmann, 1983). Formazan terbentuk dari reaksi reduksi MTT yang hanya dapat dilakukan oleh sel hidup, sehingga absorbansi dari formazan ini berbanding lurus terhadap viabilitas sel (Ismiyati dan Nurhaeni, 2016).

Hasil dokumentasi pembentukan formazan dapat dilihat pada gambar 5.3. Sel vero perlakuan dan kontrol terlihat membentuk formazan. Formazan yang terbentuk menunjukkan sel hidup karena mampu reduksi MTT (Ismiyati dan Nurhaeni, 2016). Paparan *murattal* Al-Fatihah juga dapat mempengaruhi kondisi sel HeLa. Hal ini ditunjukkan dari sel HeLa perlakuan terbentuk lebih sedikit formazan dibandingkan dengan kontrol. Sel HeLa dengan cisplatin 10 $\mu\text{g/mL}$ perlakuan membentuk sedikit formazan dibandingkan dengan kontrol. Formazan lebih sedikit pada sel HeLa yang diberikan dosis lebih tinggi yaitu 20 $\mu\text{g/mL}$ dengan perlakuan paparan. Hal ini dimungkinkan paparan *murattal* dapat bekerja bersamaan dengan cisplatin dan membuat sel HeLa mengalami kematian.

Penambahan reagen *stopper* (bersifat detergenik) dilakukan kepada sel yang telah terbentuk formazan. Reagen ini dapat melarutkan kristal berwarna ungu (formazan) yang kemudian diukur absorbansinya menggunakan ELISA *reader* pada panjang gelombang 595 nm (Freshney, 2005). Panjang gelombang 595 nm digunakan karena pengukuran optimum didapatkan dengan panjang gelombang ini sehingga dihasilkan data yang peka dan spesifik (Kusuma dkk, 2010). Intensitas warna ungu dari formazan terbentuk sebanding dengan jumlah sel yang dapat melakukan metabolisme. Semakin kuat intensitas warna ungu maka absorbansi akan semakin besar (Dona dkk, 2016). Hasil absorbansi diolah datanya menjadi viabilitas sel (% sel hidup).

Hasil data untuk sel vero ditunjukkan pada gambar 5.4 (a) dengan perlakuan paparan *murattal* Al-Fatihah selama 30 menit. Viabilitas sel vero yang dipaparkan *murattal* bernilai 75.97%. Menurut hasil data yang didapatkan menunjukkan bahwa

paparan *murattal* mempunyai pengaruh sitotoksik terhadap sel vero. Pengaruh sitotoksik terhadap sel normal tidak diinginkan dalam setiap terapi pengobatan kanker, karena hal ini menunjukkan bahwa terapi yang diuji tidak selektif terhadap sel kanker. Penelitian sebelumnya dari Fabien Maman (1997) menggunakan sel darah sehat, hemoglobin, dan sel HeLa (sel kanker serviks) dari uterus pada kultur sel. Sel sehat yang diberikan not musik tidak terjadi perlawanan dan menerima nada (tidak terdisintegrasi dan stabil) sedangkan sel HeLa terdisintegrasi dan tidak stabil (Maman, 1997 dalam Heather, 2007). Penurunan viabilitas sel vero yang didapatkan dalam penelitian ini kemungkinan terjadi karena terdapat kontaminasi. Kontaminasi bisa terjadi saat persiapan sampel yang mana dalam persiapan sel memerlukan teknik *pipetting* yang benar dan steril. Pengujian *in vitro* dengan menggunakan kultur sel rentan mengalami kontaminasi, oleh karena itu setiap perlakuan harus dilakukan se-aseptis mungkin (CCRC, 2009).

Grafik 5.4 (b) menunjukkan hasil perlakuan paparan *murattal* terhadap sel HeLa dengan lama paparan 30 menit. Nilai viabilitas yang didapatkan yaitu 80,14%, 69,86%, 64,32%, 43,16% dan 43,00% berturut-turut untuk sel HeLa perlakuan, kontrol sel HeLa dengan cisplatin 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$, sel HeLa dengan cisplatin 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ perlakuan, kontrol sel HeLa dengan cisplatin 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$, dan sel HeLa dengan cisplatin 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ perlakuan. Sel HeLa perlakuan mengalami penurunan viabilitas dibandingkan dengan kontrol sel HeLa dengan nilai viabilitas 80.14%. Viabilitas kontrol sel HeLa dengan cisplatin 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (tanpa paparan *murattal*) yaitu 69.86%. Hal ini menunjukkan cisplatin dengan dosis 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ dapat menurunkan viabilitas lebih besar dibandingkan paparan audio *murattal* Al-Fatihah

selama 30 menit. Sedangkan kombinasi cisplatin 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ dengan paparan *murattal* (perlakuan) terdapat penurunan viabilitas lebih besar dibandingkan kontrol (tanpa paparan *murattal*) dengan nilai 64.32%. Hasil ini menunjukkan paparan audio *murattal* Al-Fatihah dapat bersinergi dengan cisplatin 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Sel HeLa dengan dosis cisplatin lebih besar yaitu 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ tanpa paparan *murattal* (kontrol) mempunyai nilai viabilitas 43,16%, sedangkan kelompok perlakuannya bersamaan dengan *murattal* tidak terdapat banyak perbedaan dengan nilai viabilitas 43%. Uji lanjutan diperlukan untuk mengetahui signifikansi perbedaan antar perlakuan dengan menggunakan uji SPSS. Uji yang dilakukan yaitu *Independent T-Test* dan *Post Hoc Tukey* untuk membandingkan data antar varian.

Analisis data secara statistik diawali menggunakan uji normalitas dan uji homogenitas dengan aplikasi IBM SPSS 23 *version* (lampiran). Uji normalitas dan homogenitas digunakan sebagai syarat untuk Uji T dan *Post Hoc Tukey*. Uji normalitas yang digunakan yaitu *Shapiro-Wilk* karena jumlah variabel yang kurang dari 50. Interpretasi hasil dari uji normalitas yaitu apabila didapatkan nilai $p > 0,05$ berarti data terdistribusi normal, namun apabila nilai $p < 0,05$ berarti data tidak terdistribusi normal. Seluruh data yang diuji (lampiran) menghasilkan nilai lebih besar dari 0,05 ($p > 0,05$) yang berarti data terdistribusi normal. Kemudian dilanjutkan dengan uji homogenitas dengan uji *levene*. Interpretasi uji homogenitas dinilai dari nilai $p > 0,05$ yang berarti data homogen dan apabila nilai $p < 0,05$ berarti data tidak homogen. Kelompok uji penelitian dibagi kepada sel vero dan sel HeLa, sehingga uji homogenitas dibagi kepada dua kelompok sel dengan nilai data 0,101 ($p > 0,05$) untuk kelompok sel vero dan nilai 0,206 ($p > 0,05$) untuk kelompok

sel HeLa yang berarti data kedua kelompok adalah homogen. Uji selanjutnya yaitu perbandingan antara kontrol sel vero dan sel vero perlakuan dengan uji T. Interpretasi data dari uji T yaitu apabila $p < 0,05$ berarti terdapat perbedaan bermakna secara statistik dan apabila $p > 0,05$ berarti tidak terdapat perbedaan bermakna. Hasil yang didapatkan yaitu 0,000 ($p < 0,05$) yang berarti terdapat perbedaan bermakna antara kontrol sel vero dan sel vero yang diberi paparan *murattal* Al-Fatihah.

Uji selanjutnya yaitu *post hoc tukey* yang berfungsi untuk membandingkan antar varian pada kelompok uji sel HeLa. Kelompok perlakuan yang dibandingkan yaitu Kontrol sel HeLa, sel HeLa perlakuan, kontrol sel HeLa dan Cisplatin 10 $\mu\text{g/mL}$, sel HeLa dan Cisplatin 10 $\mu\text{g/mL}$ perlakuan, kontrol sel HeLa dan cisplatin 20 $\mu\text{g/mL}$, dan sel HeLa dan Cisplatin 20 $\mu\text{g/mL}$ perlakuan. Uji ini memiliki interpretasi data yang sama dengan uji T yaitu apabila $p < 0,05$ berarti terdapat signifikansi perbedaan antar varian dan apabila $p > 0,05$ berarti tidak terdapat signifikansi perbedaan. Semua varian yang diuji mendapatkan nilai 0,000 ($p < 0,05$) kecuali perbandingan antara kontrol sel HeLa dan Cisplatin 20 dan sel HeLa dan Cisplatin 20 yang dipaparkan *murattal* mendapatkan nilai 1,000 ($p > 0,05$) sehingga tidak terdapat perbedaan yang signifikan. Oleh karena itu, dua kelompok ini tidak dilakukan uji lanjutan menggunakan metode *flowcytometry*.

Penelitian tentang pengaruh dan terapi suara/musik terhadap sel kanker sebelumnya pernah dilakukan, akan tetapi efek biologis dari suara/musik tersebut masih belum dapat diketahui (Lestard *et al.*, 2013). Penelitian dari Fabien Maman (1997) menggunakan sel darah sehat, hemoglobin, dan sel HeLa (sel kanker

serviks) dari uterus pada kultur sel. Sel kanker ditemukan menjadi tidak stabil dan terdisintegrasi (hancur) ketika didengarkan seluruh not musik dengan skala 30-40 desibel, sedangkan sel sehat menerima nada dan tidak terjadi perlawanan (Maman, 1997 dalam Heather, 2007). Penelitian Lestard *et al.* (2013) mengenai efek langsung musik (*Beethoven, Ligeti, dan Mozart*) terhadap sel *non-audiotory* yaitu sel kanker payudara MCF7 menemukan bahwa musik dapat mempengaruhi parameter fungsi morfologi seluler, seperti ukuran sel dan granularitas dalam kultur sel. Musik atau suara yang terdengar dapat memodulasi proses fisiologi dan patofisiologi. Penelitian berikutnya menyatakan bahwa pengaruh dari getaran akustik terhadap sel *auditory* atau sel *non-auditory* yaitu menghentikan pertumbuhan sel dan menginduksi kematian sel. Penelitian ini dilakukan terhadap sel MCF-7 dan MDA-MB-231 yang merupakan kultur sel kanker payudara (Lestard dan Capella, 2016). Namun kesimpulan mengenai mekanisme dari suara yang mempengaruhi sel tersebut belum diketahui pasti.

Hasil yang diperoleh pada uji MTT terhadap sel vero (sel normal) yaitu suara *murattal* Al-Fatihah dapat mengurangi viabilitas sel vero. Ketika hasil pengujian didapatkan berkurang, berarti ada kemungkinan suara *murattal* memberikan efek sitotoksik terhadap sel vero. Efek sitotoksik pada sel vero (normal) tidak diharapkan dalam terapi kanker. Sedangkan pada penelitian sebelumnya pengujian musik terhadap sel normal tidak mengalami perubahan (Maman, 1997 dalam Heather, 2007). Penyebab berkurangnya viabilitas terhadap sel normal dalam penelitian ini kemungkinan terjadi karena kesalahan peneliti dalam persiapan sampel. Penelitian dengan *in vitro* harus dilakukan dengan steril

dan aseptis. Sehingga apabila terdapat kesalahan, bisa menyebabkan kontaminasi dan mempengaruhi kematian sel yang dikultur.

Hasil uji paparan *murattal* terhadap sel HeLa dan kombinasinya dengan cisplatin didapatkan hasil penurunan viabilitas. Penurunan viabilitas menunjukkan pengaruh sitotoksik dari paparan *murattal* terhadap sel HeLa dan kombinasinya dengan cisplatin. Penelitian sebelumnya pengaruh suara (*sonic*) dengan frekuensi 261 Hz dengan durasi yang berbeda memberikan hasil yang berbeda. Paparan suara 30 detik dapat meningkatkan proliferasi sel, sedangkan paparan lebih lama yaitu 120 detik dapat menurunkan proliferasi sel. Mekanisme kerja untuk dosis (waktu) yang mempengaruhi jumlah sel dari energi suara belum diketahui, akan tetapi kemungkinan perubahan jumlah sel dikarenakan vibrasi suara (Jones *et al.*, 2000). Pengaruh suara terhadap sel *nonauditory* berhubungan dengan stres mekanik yang disebabkan oleh getaran (vibrasi) mekanik (Lestard dan Capella, 2016). Berdasarkan hal ini, kemungkinan mekanisme pengaruh suara terhadap sel dikarenakan vibrasi atau getaran mekanik yang dihasilkan oleh suara itu. Untuk memastikan mekanisme yang terjadi, memerlukan penelitian lebih lanjut.

5.2.3 Analisis Siklus Sel dan Apoptosis dengan Metode *Flowcytometry*

Penurunan viabilitas sel menunjukkan pada dua kejadian fisiologis yaitu kematian sel (nekrosis/apoptosis) dan/atau penghambatan siklus sel (Larasati *dkk.*, 2014). Oleh karena itu, pengujian lanjutan dilakukan untuk mengetahui distribusi populasi sel dari proses siklus sel yang terjadi. Paparan audio *murattal* Al-Fatihah, yang telah diuji menggunakan metode *MTT Assay*, dilanjutkan pengujiannya dengan menggunakan metode *flowcytometry*. Penggunaan metode ini dilakukan

untuk mengetahui siklus sel dan apoptosis. Sel yang diuji menggunakan metode ini yaitu Sel Vero, Sel Hela, dan Sel HeLa yang di-*treatment* dengan cisplatin 10 µg/mL. Sel HeLa yang diberi perlakuan dengan cisplatin 20 µg/mL tidak diuji karena pada pengujian menggunakan metode MTT Assay tidak terdapat perbedaan signifikan antara perlakuan dengan *murattal* dan kontrol.

Pembacaan data *flowcytometry* dilihat melalui akumulasi yang terjadi pada fase siklus sel dan dibandingkan dengan kontrol. Akumulasi pada fase tertentu menandakan adanya penghambatan (*arrest*) pada fase tersebut (Handayani dkk., 2017; Da'i dkk., 2011).

Hasil pembacaan *flowcytometry* sel vero yang ditunjukkan pada gambar 5.5 menunjukkan bahwa paparan audio *murattal* Al-Fatihah dapat mempengaruhi sel vero. Pada fase G0-G1 dan S sel vero yang didengarkan *murattal* (63,57% dan 9,96,%) terjadi akumulasi sel yang lebih besar dibandingkan dengan kontrol sel (60,13% dan 9,26%). Hal ini menunjukkan kemungkinan adanya hambatan pada fase G0-G1 dan S. Akan tetapi pada fase M1 (sub G1), sel vero yang diberikan perlakuan (5,12%) lebih kecil dibandingkan kontrol (6,86%). Akumulasi sel di fase sub G1 mengindikasikan terjadinya peristiwa apoptosis, tanpa melalui penghambatan siklus sel (Haryanti dkk., 2017). Melalui hasil ini dapat diperkirakan bahwa paparan *murattal* tidak mempengaruhi apoptosis sel vero pada fase sub G1. Selain itu, fase G2-M dan fase M5 pada kelompok perlakuan sel vero (17,52% dan 4,42%) juga menunjukkan nilai lebih kecil dibandingkan kontrol (18,66% dan 5,8%). Akumulasi pada M5 (hiperploidi) yang sebelumnya terjadi akumulasi (penghambatan) pada fase G2-M akan menyebabkan apoptosis (Da'i dkk., 2011).

Hal ini menunjukkan bahwa ada kemungkinan penghambatan siklus sel vero oleh paparan *murattal* (G0-G1 dan S *arrest*), namun paparan tidak menstimulasi terjadinya apoptosis sebelum memasuki siklus sel dan tidak menginduksi apoptosis pada akhir siklus sel.

G0-G1 dan S *arrest* terjadi pada sel vero yang diberikan paparan *murattal* Al-Fatihah. Kemungkinan terdapat kerusakan sel dan *murattal* Al-Fatihah dapat menstimulasi mekanisme *checkpoint* sel. Sel ditahan pada fase tersebut untuk perbaikan sel. Kemudian siklus sel dilanjutkan sehingga terjadi penurunan apoptosis yang dilihat dari fase G2-M dan M5 yang lebih kecil daripada kontrol. Pada siklus sel, khususnya interfase terdapat dua *checkpoint*, yaitu inisiasi replikasi DNA yang terjadi pada transisi G1 ke tahap S dan inisiasi dari mitosis yang terjadi pada transisi G2 ke tahap M. Regulasi *checkpoint* berhubungan dengan *tumor suppressor gene*, salah satunya yaitu gen p53. P53 dapat mengenali sesuatu yang menyimpang seperti DNA rusak atau sel distimulasi onkogen (Istindiah dan Auerkari, 2001). Saat terjadi kerusakan DNA, p53 menahan sel untuk memasuki fase berikutnya dan memberikan waktu pada DNA untuk melakukan perbaikan (Dharmayanti, 2003).

Pengujian *flowcytometry* siklus sel selanjutnya yaitu kelompok sel HeLa. Fase sub G1 sel HeLa perlakuan (6,54%) tidak terdapat akumulasi yang lebih besar dibandingkan dengan kontrol (7,55%). Hal ini menunjukkan bahwa paparan *murattal* tidak menginduksi apoptosis sel HeLa melalui penghambatan pada siklus sel (Haryanti dkk., 2017). Sel HeLa perlakuan terjadi G2-M *arrest* dengan akumulasi 22,01% dibandingkan kontrol 20,26%. Hasil ini diikuti oleh akumulasi

pada fase M5 (6,25%) dibandingkan kontrol (4,4%). Akumulasi pada M5 (hiperploidi) yang sebelumnya terjadi akumulasi (penghambatan) pada fase G2-M akan menyebabkan apoptosis (Da'i dkk., 2011). Akumulasi fase M5 pada sel HeLa perlakuan ini menunjukkan bahwa terjadi induksi apoptosis yang dipengaruhi oleh *murattal*.

Hasil selanjutnya yaitu kelompok sel HeLa dengan cisplatin 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Pada fase sub G1, sel HeLa dengan cisplatin 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ perlakuan bernilai 13,84% dibandingkan kontrol bernilai 14,42%. Nilai kelompok perlakuan yang lebih kecil dibandingkan kelompok kontrol menunjukkan bahwa paparan *murattal* tidak mempengaruhi apoptosis melalui penghambatan pada siklus sel (Haryanti dkk., 2017). Kelompok perlakuan terdapat S *arrest* dengan akumulasi 22,19% dibandingkan kontrol 21,57% dan G2-M *arrest* dengan akumulasi 20,72% dibandingkan kontrol 19,04%. G2-M *arrest* diikuti oleh akumulasi pada fase M5 kelompok perlakuan (7,36%) yang lebih besar daripada kontrol (6%). Akumulasi pada M5 (hiperploidi) yang sebelumnya terjadi akumulasi (penghambatan) pada fase G2-M akan menyebabkan apoptosis (Da'i dkk., 2011). Hasil ini menunjukkan induksi apoptosis dapat dipengaruhi oleh paparan *murattal* bersamaan dengan cisplatin. Oleh karena itu, paparan *murattal* Al-Fatihah yang dikombinasikan dengan cisplatin dapat direkomendasikan sebagai terapi pendukung untuk pengobatan kanker serviks.

Hasil uji MTT Assay dan *flowcytometry* saling mendukung pada kelompok sel HeLa. Pada uji MTT Assay, sel HeLa dengan cisplatin 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ dan tanpa cisplatin perlakuan (dipaparkan *murattal*) terjadi penurunan viabilitas yang

menunjukkan bahwa paparan *murattal* dapat memberikan pengaruh sitotoksik pada sel HeLa. Hasil ini didukung dengan pengujian *flowcytometry* bahwa paparan *murattal* dapat menghambat pertumbuhan sel HeLa pada fase G2-M serta induksi apoptosis dengan akumulasi sel pada fase M5. Paparan *murattal* juga dapat membantu cisplatin menghambat pertumbuhan sel HeLa pada fase S dan G2-M beserta induksi apoptosis yang ditunjukkan akumulasi sel pada fase M5.

5.3 Perkiraan Mekanisme Suara terhadap Sel Kanker

Sel Kanker adalah akumulasi sejumlah perubahan genetik yang berperan pada kejadian tumorigenesis, *tumor progression*, dan resistensi terhadap kemoterapi. Sebagian besar perubahan genetik akan berakibat pada regulasi siklus sel. Sebelum sel dapat memasuki fase berikutnya pada suatu siklus, sel harus melalui sebuah *checkpoint* yang memutuskan jika proses pada fase sebelumnya telah selesai (Dharmayanti, 2003). Siklus sel pada sel eukariot dapat dibagi menjadi 4 tahap, yaitu: G1 (*Gap 1*), S (Sintesis), G2 (*Gap 2*), dan M (Mitosis). Tahap G0, G1, S, dan G2 disebut sebagai tahap interfase, sedangkan pembelahan sel atau tahap mitosis terdapat subtahapan, yaitu profase, metafase, anaphase, dan telofase. Sel-sel yang tidak membelah karena tidak berdiferensiasi dapat meninggalkan fase G1 menuju tahap G0, yaitu tahap istirahat/diam (Murti dkk., 2007) pada siklus sel, khususnya interfase terdapat dua kemungkinan *checkpoint*, yaitu: (1) inisiasi replikasi DNA yang terjadi pada transisi G1 ke tahap S dan (2) inisiasi dari mitosis, yang terjadi pada transisi G2 ke tahap M (Istindiah dan Auerkari, 2001).

Sel kanker leher rahim yang diinfeksi HPV diketahui mengekspresikan 2 onkogen, yaitu E6 dan E7. Protein E6 dan E7 dari HPV memodulasi protein seluler

yang mengatur daur sel. Protein E6 berikatan dengan tumor *suppressor* protein p53 dan mempercepat degradasi p53 yang diperantarai ubiquitin. Protein E6 juga menstimulasi aktivitas enzim telomerase. Sedangkan protein E7 dapat mengikat bentuk aktif terhipofosforilasi dari p105Rb dan anggota lain dari famili Rb. Ikatan ini menyebabkan destabilisasi Rb dan pecahnya kompleks Rb/E2F yang berperan menekan transkripsi gen yang diperlukan untuk *cell cycle progression* (De Filippis, *et al.*, 2003). Sel HeLa mempunyai gen p53 dan p105Rb dalam bentuk wild type. Namun, aktivitasnya dihambat oleh ekspresi protein E6 dan E7 dari HPV (Goodwin dan DiMaio, 2000).

Gen p53 merupakan komponen genom yang berhubungan dengan perkembangan kanker manusia. Gen ini memiliki kode produk polipeptida yang memiliki berat molekul 53 kilodalton. Protein p53 berperan sebagai penjaga integritas genom yang melindungi dan mencegah sel-sel bertransformasi menjadi ganas. Pada siklus sel, p53 merupakan salah satu *checkpoint* penting untuk mengenali sesuatu telah menyimpang misalnya DNA telah dirusak atau sel sedang distimulasi oleh onkogen dan segera menunda siklus sel untuk menghambat sel menjadi kanker (Istindiah dan Auerkari, 2001). Saat terjadi kerusakan DNA, p53 menahan sel untuk memasuki fase berikutnya dan memberikan waktu pada DNA untuk melakukan perbaikan, atau bila kerusakan cukup parah, p53 akan menginisiasi program kematian sel (apoptosis) (Dharmayanti, 2003).

Al-Qur'an mengandung kualitas nada huruf yang bervariasi yang menghasilkan rentetan huruf yang harmonis, sehingga bila dibaca akan terasa keindahannya. Oleh karena itu, apabila dibaca dengan baik dan benar, maka akan

memberikan efek sebagaimana terapi musik/lagu (Mustamir, 2008). Bacaan Al-Qur'an terdiri dari kandungan suara dan makna yang indah. Dalam terapi, suara berhubungan dengan stres mekanik yang dihasilkan oleh getaran mekanik. Sedangkan makna yang indah dari ayat Al-Quran berhubungan dengan perubahan bentuk sel. Sel terbentuk dari air yang merupakan konduktor yang baik untuk suara (Lestard and Capella, 2016). Air dapat berubah strukturnya karena musik, gambar, kata-kata, dan doa (Nemoto, 2014).

Pada penelitian ini sel HeLa yang dipaparkan *Murattal* terhambat siklusnya pada fase G2-M serta menunjukkan induksi apoptosis pada fase M5 (hiperploidi). Sel HeLa mengekspresikan dua onkogen, salah satunya yaitu E6 yang menghambat gen p53 (Goodwin dan DiMaio, 2000). Kemungkinan yang terjadi saat sel HeLa terhambat pada fase G2-M dan terjadi akumulasi pada fase M5 yaitu paparan *murattal* Al-Fatihah dengan komplemen di dalamnya (irama yang indah, frekuensi, intensitas suara, kandungan yang dimiliki) menghasilkan getaran mekanik yang dapat mengaktifkan gen p53 yang sebelumnya dihambat oleh onkogen E6 sehingga menginduksi apoptosis. Penelitian lebih lanjut sangat diperlukan untuk mengetahui mekanisme yang terjadi dalam mempengaruhi sel kanker.

5.4 Al-Quran Sebagai Obat dalam Perspektif Islam dan Sains

Al-Quran adalah kalam Allah yang bersifat mukjizat yang diturunkan kepada Nabi Muhammad melalui perantara Malaikat Jibril dengan lafadh dan maknanya dari Allah, yang diriwayatkan secara mutawatir, membacanya merupakan ibadah yang dimulai dengan surat Al-Fatihah dan diakhiri dengan surat An-Nas (Mustamir, 2008).

Al-Quran menyebut dirinya sebagai "penyembuh penyakit" (*Syifa*), yang diartikan bahwa petunjuk yang dikandungnya membawa manusia pada kesehatan sipiritual, psikologis, dan fisik. Ayat Al-Qur'an mengisyaratkan tentang pengobatan karena Al-Qur'an diturunkan sebagai penawar dan rahmat bagi orang-orang mukmin. Salah satu surat dalam Al-Quran yang memiliki keutamaan yaitu surat Al-Fatihah.

Al-Fatihah merupakan salah satu surat di dalam Al-Quran yang terdiri dari tujuh ayat, senantiasa dibaca berulang-ulang oleh setiap muslim siang dan malam, minimal tujuh belas kali. Imam Al-Qurthubi dalam kitab tafsirnya mengatakan "di dalam surat Al-Fatihah terdapat sifat-sifat yang tidak terdapat pada surat-surat lainnya. Sampai-sampai dikatakan bahwa seluruh kandungan Al-Quran itu terdapat didalamnya. Berisi dua puluh lima kata yang mengandung seluruh ilmu Al-Quran (Al-Qurthubi, tanpa tahun dalam Sayyid, 2008).

Penelitian mengenai pengaruh paparan audio *murattal* Al-Fatihah terhadap sel kanker HeLa secara *in vitro* ini dilakukan dengan dasar keutamaan yang telah diuraikan di atas. Hasil yang didapatkan dari penelitian ini menunjukkan bahwa paparan audio *murattal* Al-Fatihah dapat memberikan pengaruh sitotoksik, mempengaruhi siklus sel dan induksi apoptosis terhadap sel HeLa. Selain itu, paparan audio *murattal* Al-Fatihah juga dapat bersinergi dengan cisplatin yang merupakan obat lini pertama untuk pengobatan kanker serviks.

Penjelasan mengenai pengaruh paparan audio *murattal* Al-Fatihah terhadap sel HeLa dari penelitian ini dalam perspektif Islam bisa diambil dari pengaruh bacaan dan kandungan di dalam surat Al-Fatihah. Surat Al-Fatihah dinamakan pula

dengan *suratusy-syifa* (Penawar) (Sayyid,2008). Surat Al-Fatihah terkandung doa yang lengkap, mantera, serta obat (penyembuh). Al-Fatihah menyembuhkan segala macam penyakit, mencukupi manusia dalam mengatasi keresahan, melindungi dari segala keburukan, dan menjadi mantera dalam menghadapi kesulitan (Shihab, 2005). Selain pengaruh dari kandungan ayat, pengaruh irama juga mungkin diperoleh dari paparan audio *murattal* terhadap sel HeLa.

Nada yang harmoni dari kitab suci Al-Quran merupakan tipe musik yang penuh rahasia (Khatoni, 1997). Ayat-ayat Al-Quran tidak seperti syair, prosa, atau kata-kata manusia, akan tetapi terdapat irama yang khas yang tidak ditemukan dalam kalam yang lain. Kecepatan irama ini sepadan dengan irama otak manusia, karena Allah menciptakan segala sesuatu di alam ini dengan frekuensi alami yang khas. Selain itu, Al-Quran mengandung konsistensi akurat yang tidak terdapat dalam kitab-kitab manusia. Kata-kata dan huruf-huruf yang terdapat dalam Al-Quran memiliki tatanan yang sempurna (Al-Kaheel, 2012). Oleh karena itu, irama yang didapatkan pada bacaan surat Al-Fatihah dalam penelitian ini mungkin juga memberikan pengaruh terhadap sel HeLa.

Surat Al-Fatihah yang diujikan pada penelitian ini dapat mempengaruhi kematian sel kanker HeLa sebagai representatif dari kanker serviks. Surat Al-Fatihah juga dapat digunakan sebagai *supportive therapy* dengan cisplatin yang digunakan sebagai obat utama dalam pengobatan kanker serviks. Melalui penelitian ini, harapan yang ingin dicapai adalah keyakinan yang semakin kuat dengan Al-Qur'an, khususnya tentang pengobatan dan terapi serta terbuka penelitian-penelitian lain yang dilakukan dengan berlandaskan Al-Quran dan Al-Hadits.

BAB VI

PENUTUP

6.1 Kesimpulan

1. Paparan *murattal* Al-Fatihah selama 30 menit yang diuji menggunakan metode MTT Assay dapat menurunkan viabilitas sel vero yaitu 75,97% dibandingkan kontrol bermakna signifikan secara statistik. Pengaruh paparan *murattal* Al-Fatihah terhadap sel vero diuji ulang menggunakan metode *flowcytometry* yang menunjukkan bahwa paparan *murattal* tidak mempengaruhi apoptosis dan penghambatan siklus sel. Paparan *murattal* Al-Fatihah selama 30 menit pada sel HeLa menyebabkan penurunan viabilitas dengan nilai 80,14% dibandingkan dengan kontrol dan bermakna signifikan secara statistik.
2. Paparan *murattal* Al-Fatihah selama 30 menit yang dikombinasikan dengan cisplatin 10 µg/mL mempengaruhi viabilitas sel HeLa sebesar 64,32% dibandingkan sel HeLa dengan cisplatin 10 µg/mL tanpa paparan *murattal* (69,86%). Pada dosis cisplatin 20 µg/mL tidak terjadi perubahan signifikan secara statistik antara kelompok perlakuan *murattal* dan kelompok kontrol (tanpa paparan *murattal*).
3. Paparan *murattal* Al-Fatihah selama 30 menit dapat mempengaruhi siklus sel HeLa dengan masa inkubasi 24 jam yaitu penghambatan pada fase G2-M dan induksi apoptosis yang ditandai dengan adanya akumulasi pada fase M5 (hiperploid). Paparan *murattal* Al-Fatihah pada sel HeLa dengan dosis cisplatin 10 µg/mL juga membantu penghambatan pada fase S dan G2-M serta induksi apoptosis dengan akumulasi pada fase M5.

6.2 Saran

1. Perlu dilakukan uji lebih lanjut mengenai pengaruh paparan *murattal* Al-Fatihah dengan berbagai vokal suara agar diketahui bagian dari Al-Fatihah yang mempengaruhi kematian sel HeLa apakah kandungan ayat atau lantunan suara.
2. Perlu dilakukan uji lebih lanjut pengaruh paparan *murattal* Al-Fatihah terhadap sel HeLa dengan metode *flowcytometry* untuk mengetahui apoptosis secara spesifik.
3. Perlu dilakukan uji lebih lanjut dengan menggunakan variasi waktu paparan untuk mengetahui apakah paparan *murattal* Al-Fatihah bersifat *dose dependent* dengan waktu sebagai dosis.
4. Perlu dilakukan uji lebih lanjut secara *in vivo* pada hewan coba.
5. Perlu dilakukan uji lebih lanjut untuk mengetahui mekanisme yang terjadi dari suara terhadap sel.

DAFTAR PUSTAKA

- Ad-Dimasyqi, A. I. A. F. I. I. K. 2000. *Tafsir Ibnu Katsir Juz: Al-Fatihah Al-Baqarah* (Terjemahan). Bandung: Sinar Baru Algensindo
- Al-Kaheel, AD. 2012. *Pengobatan Qurani, Manjurnya Berobat dengan Al-Quran*. [Terjemahan] 'Alij Nafsaka bi Al-Quran. Penerjemah: Muhammad Misbah. Jakarta: AMZAH
- Al-Qurthubi. 2006. *Al-Jami' li Ahkamil Qur'an Jilid 1*. Beirut: Al Resalah Publishers Hal. 110-111
- Al-Qurthubi. 2006. *Al-Jami' li Ahkamil Qur'an Jilid 13*. Beirut: Al Resalah Publishers Hal. 155
- Aminah, N. 2013. *Pendidikan Kesehatan dalam Al-Quran*. Bandung: Remaja Rosdakarya
- Anggrianti, P. 2008. *Uji Sitotoksik Ekstrak Etanol 70% Buah Kemukus (Piper cubeba L.) terhadap Sel HeLa* [Skripsi]. Surakarta: Universitas Muhammadiyah Surakarta
- Arifianti, L., Sukardiman, Studiawan, H., Rakhmawati, dan Megawati, L. 2014. *Uji Aktivitas Ekstrak Biji Sirsak (Annona muricata L.) Terhadap Sel Kanker Mamalia Secara In Vitro*. Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia, Vol. 1 No. 2
- Aulianshah V., Satria D., Anjelisa P. 2012. *Uji Sitotoksik Ekstrak Etanol Daun Sirsak (Annona muricata L.) terhadap Sel T47D*. Di dalam: *Seminar Nasional Farmasi Universitas Sumatera Utara: Peran Farmasi dalam Pembangunan Kesehatan*
- Babayi, T dan Riazi, GH. 2017. *The Effects of 528 Hz Sound Wave to Reduce Cell Death in Human Astrocyte Primary Cell Culture Treated With Ethanol*. J Addict Res Ther Vol. 8 Issue 4.
- Bueche, FB dan Hecht, E. 2006. *Schaum's Outlines Teori dan Soal-Soal Fisika Universitas Edisi Kesepuluh*. Penerbit Erlangga
- Campbell, MK dan Farrell, SO. 2003. *Biochemistry 4th Ed*. London: Thomson Learning Inc
- Cao *et al.* 2013. *Development of a Vero Cell DNA Reference Standard for Residual DNA Measurement in China*. Human Vaccines & Immunotherapeutics 9:2

- Cai, W., He, H., Zhu, S., Wang, N. 2014. *Biological Effect of Audible Sound Control on Mung Bean (Vigna radiate) Sprout*. BioMed Research International Volume 2014
- [CCRC] Cancer Chemoprevention Research Center. 2014. *Protokol Preparasi Sampel untuk Siklus Sel dengan Metode FlowCytometry*. Yogyakarta: Fakultas Farmasi UGM
- [CCRC] Cancer Chemoprevention Research Center. 2013. *Protokol Uji Sitotoksik Metode MTT*. Yogyakarta: Fakultas Farmasi UGM
- [CCRC] a Cancer Chemoprevention Research Center. 2009. *Prosedur Tetap Menumbuhkan Sel dari Tangki Nitrogen Cair (Cell Thawing)*. Yogyakarta: Fakultas Farmasi UGM
- [CCRC] b Cancer Chemoprevention Research Center. 2009. *Prosedur Tetap Panen Sel*. Yogyakarta: Fakultas Farmasi UGM
- [CCRC] c Cancer Chemoprevention Research Center. 2009. *Prosedur Tetap Perhitungan sel*. Yogyakarta: Fakultas Farmasi UGM
- [CCRC] d Cancer Chemoprevention Research Center. 2009. *Prosedur Tetap Panen sel*. Yogyakarta: Fakultas Farmasi UGM
- [CCRC] e Cancer Chemoprevention Research Center. 2014. *Protokol Preparasi Sampel untuk Siklus Sel dengan Metode Flowcytometry*. Yogyakarta: Fakultas Farmasi UGM
- Da'i, M., Supardjan AM., Jenie, UA., Kawaichi M., Meiyanto, E. 2011. *Pentagamavunon-1 Menghambat Siklus Sel T47D Terinduksi Caspase Inhibitor Z-VAD-Fmk pada Fase G2-M*. Jurnal Farmasi Indonesia Vol.5 No.4
- Davis *et al.* 2003. *Raf-1 and Bcl-2 Induce Distinct and Common Pathway That Contribute to Cancer Drug Resistance*. Clinical Cancer Research Vol. 9
- De Filippis, RA., Goodwin, EC., Wu, L., DiMaio, D. 2003. *Endogenous Human Papillomavirus E6 and E7 Proteins Differentially Regulate Proliferation, Senescence and Apoptosis in HeLa Cervical Carcinoma Cells*. Journal of Virology Vol. 77 No. 2
- Dharmayanti, NLP Indi. 2003. *Kajian Biologi Molekuler: Gen Suppressor Tumor (p53) sebagai Target Gen dalam Pengobatan Kanker*. Wartazoa Vol. 13 No.3
- Djohan. 2006. *Terapi Musik, Teori dan Aplikasi*. Yogyakarta: Galangpress
- Doree, M dan Hunt, T. 2002. *From Cdc2 to Cdk1: When did the cell kinase joint its partner*. Cell Sci Vol. 115

- Dona, R., Sulistyani, N., Nurani, L. 2016. *Uji Sitotoksitas dan Antiproliferatik Ekstrak Etanol Daun Leunca (Solanum nigrum L.) terhadap Sel Raji*. Pharmacia Vol.6 No.2 hal.181-190
- Fajarningsih, ND., Nursid, M., Wikanta, T., Marraskuranto, E. 2008. *Bioaktivitas Ekstrak Turbinaria decurrens sebagai Antitumor (HeLa dan T47D) serta Efeknya terhadap Proliferasi Limfosit*. Jurnal Pascapanen dan Bioteknologi Kelautan dan Perikanan Vol. 3 No. 1
- Freshney, RI. 1986. *Animal Cell Culture, A Practical Approach, 1st Ed.* Washington: IRL Press
- Freshney, RI. 2005. *Culture of Animal Cell: A Manual of Basic Technique*. 5th Ed. John Wiley and Sons. pp. 120-135
- Fitriana, NA dan Ambarini, TK. 2012. *Kualitas Hidup pada Penderita Kanker Serviks yang Menjalani Pengobatan Radioterapi*. Jurnal Psikologi Klinis dan Kesehatan Mental Vol. 1 No. 02
- Giancoli, DC. 2001. *Fisika Ed. 5*. Jakarta: Erlangga
- Goodwin, EC dan DiMaio, D. 2000. *Repression of Human Papilloma Virus Oncogenes in HeLa Cervical Carcinoma Cells Causes the Orderly Reactivation of Dormant Tumor Suppressor Pathways*. Biochemistry Vol. 97 No. 23
- Handayani, S., Susidarti, RA., Jenie, RI., Meiyanto, E. 2017. *Two Active Compounds From Caesalpinia sappan L. in Combination With Cisplatin Synergistically Induce Apoptosis and Cell Cycle Arrest on WiDr Cells*. Advanced Pharmaceutical Bulletin 7 (3) hal. 375-380
- Haryanti, S. dan Widiyastuti, Y. 2017. *Aktivitas Sitotoksik pada sel MCF-7 dari Tumbuhan Indonesia untuk Pengobatan Tradisional Kanker Payudara*. Media Litbangkes Vol. 27 No.4
- Heather, S. 2007. *What is Sound Healing*. The International Journal of Healing and Caring Vol. 7 (3)
- Hondermarck, H. 2003. *Breast Cancer. Molecular & Cellular Proteomics 2.5*. The American Society for Biochemistry and Molecular Biology, Inc.
- Hutomo, S., Susilowati, H., Suryanto, YI., Kurniawan, C. 2016. *Perubahan Morfologi Sel HeLa setelah Paparan Ekstrak Etanolik Curcuma longa*. Majalah Kedokteran Gigi Indonesia Vol.2 No.1
- Ishaq, M. 2007. *Fisika Dasar*. Yogyakarta: Graha Ilmu

- Ismiyati, N dan Nurhaeni, F. 2016. *Efek Ekstrak Etanol Daun Kemangi (Ocimum sanctum L.) sebagai Agen Kemopreventif pada Sel Kanker Leher Rahim HeLa Melalui Aktivitas Sitotoksik dan Induksi Apoptosis*. Media Farmasi Vol.13 No.1 Hal. 35-48
- Istindiah, HN dan Auerkari, EI. 2001. *Mekanisme Kontrol Siklus Sel (Suatu Tinjauan Khusus Peran Protein Regulator pada Jalur Retinoblastoma (Rb))*. JKGUI Vol. 8 (1)
- Jati, BME dan Priyambodo, TK. *Fisika Dasar untuk Mahasiswa Ilmu-Ilmu Eksakta dan teknik*. Yogyakarta: ANDI
- Johnson, DG dan Walker, CL. 1999. *Cyclins and Cell Cycle Checkpoints*. Ann Rev Pharmacol Toxicol
- Jones, H., Feth L., Rumpf D., Hefti, A., Mariotti A. 2000. *Acoustic Energy Affects Human Gingival Fibroblast Proliferation but Leaves Protein Production Unchanged*. J Clin Periodontol 27 Hal. 832-838.
- Jones, SM dan Kazlauskas, A. 2001. *Growth Factor-Dependent Signaling and Cell Cycle Progression*. Federation of European Biochemical Societies. Vol. 490
- Julianto, V dan Subandi. 2015. *Membaca Al Fatimah Reflektif Intuitif untuk Menurunkan Depresi dan Meningkatkan Imunitas*. Jurnal Psikologi Vol. 42 No. 1
- Junainah, N. 2017. *Keikutsertaan Sosialisasi dan Tingkat Ekonomi terhadap Keikutsertaan Inspeksi Visual Asam Asetat*. HIGEIA Vol. 1 (3)
- Karp, G. 1999. *Cell and Molecular Biology, 2nd Ed*. New York: John Wiley & Son Inc.
- Katzung, BG., Masters, SB., Trevor, AJ. *Farmakologi Dasar & Klinik Edisi 12*. Jakarta: EGC
- [Kemenkes RI] Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Komite Penanggulangan Kanker Nasional. Tanpa Tahun. *Panduan Penatalaksanaan Kanker Serviks*. Jakarta: Kemenkes RI
- [Kemenkes RI] Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Komite Penanggulangan Kanker Nasional. 2017. *Kanker Serviks*. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran
- Kessler, TA. 2017. *Cervical Cancer: Prevention and Early Detection*. Seminars in Oncology Nursing. 33 (2).

- Khatoni, A. 1997. *The Effect of Reciting the Quran on Anxiety of Patients Hospitalized in the Cardiac Intensive Care unit of the Selected hospitals in Tehran*. 1 (39)
- Koolman, J dan Rohm, KH. 2001. *Atlas Berwarna dan Teks Biokimia*. Alih Bahasa: Septelia Inawati. Jakarta: Penerbit Hipokrates
- Larasati, YA, Putri, DDP., Utomo, RY., Hermawan, A., Meiyanto, E. 2014. *Combination of Cisplatin and Cinnamon Essential Oil Inhibits HeLa Cells Proliferation Through Cell Cycle Arrest*. Journal of Applied Pharmaceutical Science Vol.4 (12) hal. 014-019
- Lestard, NR., Valente, RC., Lopes, AG., dan Capella, MAM. 2013. *Direct Effects of Music in Non-Auditory Cells In Culture*. Noise and Health, A Bimonthly Inter-Disciplinary International Journal Vol 15 (66).
- Lestard, NR dan Capella, MAM. 2016. *Exposure to Music Alters Cell Viability and Cell Motility of Human Nonauditory Cells in Culture*. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. Vol 2016
- Listyawati, S., Sismindari, Mubarika, S., Murti, YB., Ikawawati, M. 2016. *Anti-Proliferative Activity and Apoptosis Induction of an Ethanolic Extract of Boesenbergia pandurata (Roxb.) Schlecht. Against HeLa and Vero Cell Lines*. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. Vol. 17
- Maman, F. 1997. *The Role of Music in the 21st Century – Book 1*. Redondo Beach, CA: Tama-Do Press
- Mansouri, A., Vahed, AS., Sabouri, AR., Lakzaei, H., Arbabisarjou, A. 2017. *Investigating Aid Effect of Holy Quran Sound on Blood Pressure, Pulse, Respiration and O₂ Sat in ICU Patients*. International Journal of Scientific Study Vol. 5 Issue 7
- Marbawati, D dan Sarjiman. 2015. *Konsentrasi Aman Kurkumin dan PGV-0 terhadap Sel Vero Berdasarkan Hasil Uji Sitotoksik*. Jurnal Kefarmasian Indonesia Vol. 5 No. 2
- Mardiyaningsih, A dan Ismiyati, N. 2014. *Cytotoxic Activity of Ethanolic Extract of Persea Americana Mill. Leaves on HeLa Cervical Cancer Cell*. Trad. Med. J. Vol 19(1) hal. 24-28
- Misgiyanto dan Susilawati, D. 2014. *Hubungan antara Dukungan Keluarga dengan Tingkat Kecemasan Penderita Kanker Serviks Paliatif*. Jurnal Keperawatan Vol. 5 No. 1
- Mishra, B., Ragini, SR., Kashiv, IL., Ratho, RK. 2010. *Preservation of Continuous Cell Lines at -85° C: A Low-Cost Alternative for Resource Limited Countries*. Indian J Pathol Microbiol 53:742-4

- Mitchell, RN., Kumar, V., Abbas, AK., Fausto, N. 2008. Buku Saku Dasar Patologis Penyakit Robbins & Cotran, Ed 7. Jakarta: EGC
- Mosmann, TR. 1983. *Rapid Colorimetric for Cellular Growth and Survival: Application to Proliferation and Cytotoxic Assays*. J. Immunol. Methods 65: 55-58
- Muntaha, I. 2012. Sehat Cara Al-Qur'an. Jakarta: Al-Maghfirah
- Murti, H., Boediono, A., Setiawan, B., Sandra, F. 2007. *Regulasi Siklus Sel: Kunci Sukses Somatic Cell Nuclear Transfer*. CDK Vol. 34 No. 6
- Mustamir. 2008. *5 Metode Penyembuhan dari Langit*. Yogyakarta: Lingkaran
- Muti'ah, R. 2014. *Pengembangan Fitofarmaka Antikanker (Panduan dan Teknik Pengembangan Obat Herbal Indonesia menjadi Fitofarmaka)*. Malang: UIN Maliki Press
- Nemoto, Yasuyuki. 2014. *Message from Water and Science*. Di dalam: *The 9th Annual Conference on the Physics, Chemistry and Biology of Water*; Bulgaria, 9-12 October 2014
- Ningsih, IY. 2016. *Studi Etnofarmasi Penggunaan Tumbuhan Obat oleh Suku Tengger di Kabupaten Lumajang dan Malang, Jawa Timur*. Pharmacy Vol. 13 No. 01
- Nisyak, K dan Farid, RM. 2017. *Aktivitas Antioksidan dan Sitotoksik Ekstrak Metanol Kulit Batang Kamboja (Plumeria acuminata) terhadap Sel Kanker Leher Rahim*. Vol. 10 No. 1
- Nurhayati, S dan Lusiyanti, Y. 2006. *Apoptosis dan Respon Biologi Sel sebagai Faktor Prognosa Radioterapi Kanker*. Buletin Alara Vol. 7 No. 3
- Oemiati, R., Rahajeng, E., dan Kristanto, AY. 2011. *Prevalensi Tumor dan Beberapa Faktor yang Mempengaruhinya di Indonesia*. Buletin Penelitian Kesehatan Vol. 39 No. 4
- Prabasari, CIW dan Budiana, ING. 2017. *Profil Penderita Kanker Serviks di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar, Bali Periode Juli 2012 – Juni 2013*. E-Jurnal Medika Vol. 6 No. 8.
- Prasmadika, W. Tanpa Tahun. *Perancangan Direct X Sound untuk Menciptakan Terapi Gelombang Otak Menggunakan Java untuk Terapi Stress untuk Usia 18+ [Tugas Akhir]*.
- Putri, YK dan Rusdiana T. 2016. *Perbandingan berbagai Interaksi Obat dengan Herbal: Article Review*. Farmaka Suplemen Vol. 14 No. 1

- Qu, Z., MacLellan, WR, Weiss, JN. 2003. *Dynamics of the Cell Cycle: Sizers, and timers*. Biophysical Vol. 85
- Rahayu, YC dan Joelijanto, R. 2003. *Jalur Molekuler Mekanisme Apoptosis*. JKGUI Vol. 10
- Ramadan, WS., Sait, KH., dan Anfinan, NM. 2017. *Anticancer Activity of Aqueous Myrrh Extract Alone and in Combination with Cisplatin in HeLa Cells*. Tropical Journal of Pharmaceutical Research Vol 16 (4): 889-896
- Rang, HP, Dale, MM, Ritter, JM, Moore, PK. 2003. *Pharmacology 5th Ed*. London: Churchill Livingstone
- Rasjidi, I. 2007. *Vaksin Human Papilloma Virus dan Eradikasi Kanker Mulut Rahim*. Surabaya: FKU Brawijaya
- Rasjidi, I. 2009. *Epidemiologi Kanker Serviks*. Indonesian Journal of Cancer Vol. III No. 3
- Rilla, EV., Ropi, H., dan Sriati, A. 2014. *Terapi Murottal Efektif Menurunkan Tingkat Nyeri Dibanding Terapi Musik pada Pasien Pascabedah*. Jurnal Keperawatan Indonesia Vol. 17 No. 2
- Rizzo, DC. 2001. *Delmar's Fundamentals of Anatomy and Physiology*. USA: Thomson Learning
- Sarojo, GA. 2011. *Gelombang dan Optika*. Jakarta: Salemba Teknika
- Sarvaiya, N dan Kothari, V. 2017. *Audible Sound in Form of Music Can Influence Microbial Growth, Metabolism and Antibiotic Susceptibility*. Journal of Applied Biotechnology & Bioengineering Vol. 2 Issue 6
- Sayyid, SA. 2008. *The Secret of Al-Fatihah & Ayat Kursi*. Solo: Mumtaza
- Shihab, MQ. 2005. *Tafsir Al-Mishbah Pesan, Kesan, dan Keserasian Al-Quran Volume 1 Surah Al-Fatihah dan Surah Al-Baqarah*. Jakarta: lentera Hati
- Silaturrohim, S. 2016. *Pengaruh Durasi Paparan Murottal Surat Al-Fatihah Terhadap Proliferasi Sel Saraf Otak Tikus (Rattus norvegicus) secara In Vitro [Skripsi]*. Malang: Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim
- Sodikin. 2014. *Pengaruh Terapi Bacaan Al-Quran Melalui Media Audio terhadap Respon Nyeri Pasien Post Operasi Hernia di RSUD Cilacap*. Jurnal Kesehatan Al-Irsyad (JKA) Vol. V No. 1
- Sofro, ZM. 2013. *Pengembangan Penggunaan Uji Schellong, Pemetaan dan Pengelolaan Tonus Simpatis, Hubungan antara Hasil Uji Schellong dengan*

Faktor Kepribadian, Paparan Surat Al-Hujurat dan Status Saraf Otonom
[Disertasi]. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada

Sons, WJ. 2008. *Vero Cell Curr Protoc. Microbiol* 11:A.4E.1-A.4E.7

Sulistiowati, E., Lolong, DB dan Pangaribuan, L. 2016. *Gambaran Penyebab Kematian karena Kanker di 15 Kabupaten/Kota Indonesia Tahun 2011. (Profiles the Causes of Cancer Deaths in 15 Districs/Municipalities, Indonesia Year 2011)*. Buletin Penelitian Sistem Kesehatan Vol. 19 No. 2

Sutedjo, IR., Putri, H., Meiyanto, E. 2016. *Ekstrak Etanolik Awar-Awar (Ficus septica) sebagai Agen Kemopreventif Selektif pada Berbagai Macam Sel Kanker*. NurseLine Journal Vol.1 No.2

Tjay, TH dan Rahardja, K. 2002. *Obat-Obat Penting, Khasiat, Penggunaan, dan Efek-Efek Sampingnya*. Jakarta: Gramedia

Tyson, JJ., Csikasz,-Nagy, A., dan Novak, B. 2002. *The Dynamics of Cell Cycle Regulation Bioassays*. Vol. 24

Yudhani, RD., Pesik, NR., dan Indarto, D. 2016. *Metformin Enhances Anti-Proliferative Effect of Cisplatin in Cervical Cancer Cell Line*. Indonesian Journal of Clinical Pharmacy Vol. 5 Iss. 2

LAMPIRAN

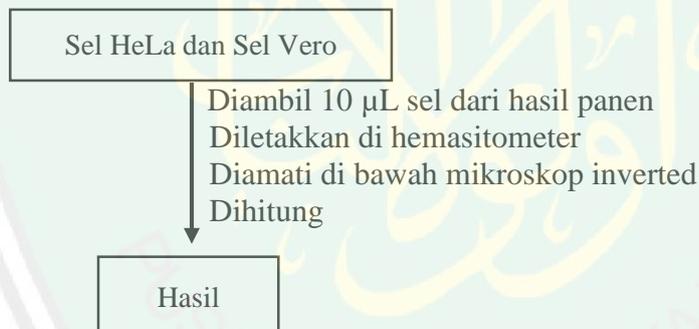
Lampiran 1 Skema Kerja

1. Analisis frekuensi dan desibel *murattal*

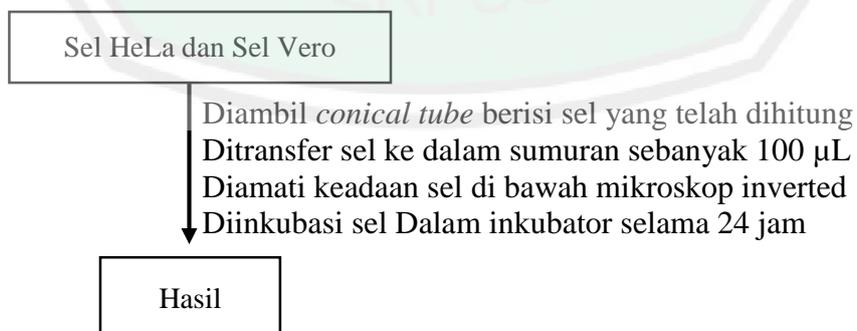


2. MTT Assay

1. Perhitungan Sel



2. Peletakan sel pada *plate*



3. Perlakuan sampel terhadap sel

Audio *murattal* Al-Fatihah

Diambil *plate* dari inkubator
 Dibuang media sel di tempat buangan
 Dimasukkan 100 μ L MK dan cisplatin sesuai pemetaan
 Diperdengarkan *murattal* untuk *plate* 1 (perlakuan) 30 menit
 dan *plate* 2 di inkubator tanpa paparan (kontrol)
 Dimasukkan ke inkubator *plate* 1 setelah paparan
 Diinkubasi selama 24 jam

Hasil

4. Penambahan reagen MTT dan pembacaan ELISA

Reagen MTT

Dibuang semua media sel dari *plate*
 Dimasukkan reagen MTT 100 μ L sesuai sel
 Diinkubasi selama 4 jam dalam inkubator
 Diperiksa pembentukan formazan
 Ditambahkan larutan *stopper* SDS 10% 100 μ L
 Dibungkus *plate* dengan kertas
 Diinkubasi di tempat gelap semalam
 Dibaca nilai absorbansi dengan alat ELISA reader

Hasil

3. Flowcytometry

Perhitungan sel cara kerja sama dengan perhitungan pada MTT Assay

1. Peletakan sel pada *plate*

Sel HeLa dan Sel Vero

Diambil *conical tube* berisi sel yang telah dihitung
 Ditransfer sel ke dalam sumuran sebanyak 2 mL (*plate-6-well*)
 Diamati keadaan sel di bawah mikroskop inverted
 Diinkubasi sel Dalam inkubator selama 24 jam

Hasil

2. Perlakuan sampel terhadap sel

Audio *murattal* Al-Fatihah

Diambil *plate* dari inkubator
Dibuang media sel di tempat buangan
Dimasukkan 2 mL MK dan cisplatin sesuai pemetaan
Diperdengarkan *murattal* untuk *plate* 1 (perlakuan) 30 menit
dan *plate* 2 tanpa paparan dalam ruangan (kontrol)
Dimasukkan ke inkubator
Diinkubasi selama 24 jam

Hasil

3. Preparasi uji *flowcytometry*

Sel HeLa dan Sel Vero

Ditampung media 1 *conical tube/well*
Dibilas sumuran dengan PBS 1 mL, ditampung ke *conical*
Ditambah tripsin 150 μ L untuk melepas sel
Diinkubasi 3 menit
Ditambah 1 mL MK yang sesuai, ditampung ke *conical*
Ditambah PBS 2 mL, ditampung ke *conical*
Disentrifus *conical* 5 menit 2000 rpm
Dibuang supernatan
Ditambah 1 mL PBS, diresuspensi
Dipindah ke *microtube*
Disentrifus *microtube* 3 menit 2000 rpm
Dibuang supernatan
Ditambah 500 μ L etanol 70%
Diinkubasi 1 jam
Disentrifus 5 menit 600 rpm
Dibuang etanol
Ditambah PBS 500 μ L
Disentrifus 3 menit 2000 rpm. Pencucian dengan PBS 2 kali
Dibungkus *microtube* dengan aluminium foil, ditandai
Ditambah reagen *flowcytometry*, didiamkan 30 menit
Ditransfer ke *flowcyto-tube*
Dibaca dengan *flowcytometer* FACS Calibur

Hasil

Lampiran 2 Perhitungan

1. MTT Assay

1. Sel HeLa

Diketahui : Kamar A = 215
Kamar B = 241
Kamar C = 240
Kamar D = 215

Perhitungan:

$$\begin{aligned}\Sigma \text{ sel terhitung/mL} &= \frac{\Sigma \text{ sel kamarA} + \Sigma \text{ sel kamarB} + \Sigma \text{ sel kamarD}}{4} \times 10^4 \\ &= \frac{(215+241+240+215) \times 10^4}{4} \\ &= 227,75 \times 10^4\end{aligned}$$

Sumuran yang digunakan: 24 sumuran x 2 plate = 48 sumuran
= 60 (digenapkan)
= 60×10^4

Volume panen yang ditransfer: $\frac{60 \times 10^4}{227 \times 10^4} = 0,264 \text{ mL} = 265 \mu\text{L}$

Total Volume yang diperlukan 60 sumuran x 100 μL = 6000 μL
Pengambilan sel HeLa 265 μL ad hingga 6000 μL RPMI

2. Sel Vero

Diketahui : Kamar A = 35
Kamar B = 27
Kamar C = 28
Kamar D = 39

Perhitungan:

$$\begin{aligned}\Sigma \text{ sel terhitung/mL} &= \frac{\Sigma \text{ sel kamarA} + \Sigma \text{ sel kamarB} + \Sigma \text{ sel kamarD}}{4} \times 10^4 \\ &= \frac{(35+27+28+39) \times 10^4}{4} \\ &= 32 \times 10^4\end{aligned}$$

Sumuran yang digunakan: 8 sumuran x 2 plate = 16 sumuran
= 20 (digenapkan)
= 20×10^4

Volume panen yang ditransfer: $\frac{20 \times 10^4}{32 \times 10^4} = 0,625 \text{ mL} = 625 \mu\text{L}$

Total Volume yang diperlukan 20 sumuran x 100 μL = 2000 μL
Pengambilan sel vero 625 μL ad hingga 2000 μL M199

3. Dosis cisplatin

Sediaan Cisplatin 1 mg/mL = 1000 $\mu\text{g/mL}$

Dibutuhkan untuk dosis cisplatin 10 $\mu\text{g/mL}$ dan 20 $\mu\text{g/mL}$ masing-masing
16 sumuran = 20 sumuran (digenapkan) = 20 x 100 μL (sumuran) = 2000 μL

Perhitungan dosis cisplatin 10 µg/mL

$$V1 \times N1 = V2 \times N2$$

$$V1 \times 1000 \mu\text{g/mL} = 2000 \mu\text{L} \times 10 \mu\text{g/mL}$$

$$V1 = 20 \mu\text{L}$$

Pengambilan 20 µL cisplatin ad hingga 2000 µL MK RPMI

Perhitungan dosis cisplatin 20 µg/mL

$$V1 \times N1 = V2 \times N2$$

$$V1 \times 1000 \mu\text{g/mL} = 2000 \mu\text{L} \times 20 \mu\text{g/mL}$$

$$V1 = 40 \mu\text{L}$$

Pengambilan 40 µL cisplatin ad hingga 2000 µL MK RPMI

4. Pembuatan Reagen MTT**Sel Vero dan M199**

$$\text{Kontrol media untuk sel vero } 3 \text{ sumuran} \times 2 \text{ plate} = 6 \text{ sumuran}$$

$$\text{Sumuran yang diperlukan } 8 \text{ sumuran} \times 2 \text{ plate} = \underline{16 \text{ sumuran}} + 22 \text{ sumuran (30)}$$

$$\text{Vol. yang diperlukan} = 30 \text{ sumuran (digenapkan)} \times 100 \mu\text{L} = 3000 \mu\text{L}$$

$$\text{Pengambilan reagen MTT } 1/10 \text{ dari total volume} = 300 \mu\text{L}$$

$$\text{Ditambahkan MK M199 ad } 3000 \mu\text{L} = 2700 \mu\text{L}$$

Sel HeLa dan RPMI

$$\text{Kontrol media untuk sel vero } 3 \text{ sumuran} \times 2 \text{ plate} = 6 \text{ sumuran}$$

$$\text{Sumuran yang diperlukan } 24 \text{ sumuran} \times 2 \text{ plate} = \underline{48 \text{ sumuran}} + 54 \text{ sumuran (60)}$$

$$\text{Vol. yang diperlukan} = 60 \text{ sumuran (digenapkan)} \times 100 \mu\text{L} = 6000 \mu\text{L}$$

$$\text{Pengambilan reagen MTT } 1/10 \text{ dari total volume} = 600 \mu\text{L}$$

$$\text{Ditambahkan MK RPMI ad } 6000 \mu\text{L} = 5400 \mu\text{L}$$

2. Flowcytometry**1. Sel HeLa**

Diketahui : Kamar A = 45

Kamar B = 44

Kamar C = 54

Kamar D = 52

Perhitungan:

$$\begin{aligned} \Sigma \text{ sel terhitung/mL} &= \frac{\Sigma \text{ sel kamarA} + \Sigma \text{ sel kamarB} + \Sigma \text{ sel kamarD}}{4} \times 10^4 \\ &= \frac{(45+44+54+52)}{4} \times 10^4 \\ &= 48,75 \times 10^4 \end{aligned}$$

$$1 \text{ Sumuran} = 2 \text{ mL}$$

$$1 \text{ Sumuran} = 500.000 \text{ sel} = 5 \times 10^5$$

$$\text{Sumuran yang digunakan: } 2 \text{ sumuran} \times 2 \text{ plate} = 4 \text{ sumuran}$$

Rumus :

$$\frac{\Sigma \text{well} \times \text{sel}}{\text{Sel terhitung}} = \frac{4 \times 5 \times 10^5}{48,75 \times 10^4} = 4,10 \text{ mL}$$

$$\text{Sel terhitung} = 48,75 \times 10^4$$

Total volume yang diperlukan 4 sumuran x 2 mL = 8 mL

4,10 mL sel HeLa ditambahkan MK RPMI ad 8 mL

2. Sel Vero

Diketahui : Kamar A = 39

Kamar B = 45

Kamar C = 46

Kamar D = 48

Perhitungan:

$$\begin{aligned} \Sigma \text{ sel terhitung/mL} &= \frac{\Sigma \text{ sel kamar A} + \Sigma \text{ sel kamar B} + \Sigma \text{ sel kamar D}}{4} \times 10^4 \\ &= \frac{(39+45+46+48)}{4} \times 10^4 \\ &= 44,5 \times 10^4 \end{aligned}$$

1 Sumuran = 2 mL

1 Sumuran = 500.000 sel = 5×10^5

Sumuran yang digunakan: 1 sumuran x 2 plate = 2 sumuran

Rumus :

$$\frac{\Sigma \text{well} \times \text{sel}}{\text{Sel terhitung}} = \frac{2 \times 5 \times 10^5}{44,5 \times 10^4} = 2,247 \text{ mL} = 2,25 \text{ mL}$$

$$\text{Sel terhitung} = 44,5 \times 10^4$$

Total volume yang diperlukan 2 sumuran x 2 mL = 4 mL

2,25 mL sel Vero ditambahkan MK RPMI ad 4 mL

3. Dosis Cisplatin

Dosis awal cisplatin 1 mg/mL = 1000 $\mu\text{g/mL}$

Dosis treatment 10 $\mu\text{g/mL}$

Total volume diperlukan 2 sumuran x 2 mL = 4 mL = 4,2 mL (dilebihkan)

$$V_1 \times N_1 = V_2 \times N_2$$

$$V_1 \times 1000 \mu\text{g/mL} = 4200 \mu\text{L} \times 10 \mu\text{g/mL}$$

$$V_1 = 42 \mu\text{L}$$

Cisplatin 42 μL ditambahkan MK RPMI ad 4,2 mL

3. Perhitungan Viabilitas

$$\text{Presentase sel hidup} = \frac{(\text{absorbansi perlakuan} - \text{absorbansi kontrol media})}{(\text{absorbansi kontrol sel} - \text{absorbansi kontrol media})} \times 100\%$$

Kelompok	Absorbansi			Rata-Rata
	1	2	3	
KS Vero	0,563	0,558	0,561	0,560
KM KS Vero	0,106	0,108	0,107	0,107
Sel Vero	0,451	0,432	0,452	0,445
KM Sel Vero	0,101	0,105	0,101	0,102
KS HeLa	0,695	0,705	0,714	0,704
KM KS HeLa	0,087	0,086	0,083	0,085
Sel HeLa	0,576	0,584	0,591	0,583
KS HeLa+Cis10	0,516	0,520	0,518	0,518
Sel HeLa+Cis10	0,487	0,486	0,484	0,485
KS HeLa+Cis20	0,357	0,355	0,346	0,352
Sel HeLa+Cis20	0,355	0,354	0,352	0,353
KM HeLa	0,088	0,088	0,086	0,087

1. Viabilitas Sel Vero Perlakuan

- a. Presentase sel hidup = $\frac{(0,451-0,102)}{(0,560-0,107)} \times 100\% = 77,29\%$
- b. Presentase sel hidup = $\frac{(0,432-0,102)}{(0,560-0,107)} \times 100\% = 73,10\%$
- c. Presentase sel hidup = $\frac{(0,452-0,102)}{(0,560-0,107)} \times 100\% = 77,51\%$
- Rata-rata = $(a+b+c)/3 = 75,97\%$

2. Viabilitas Sel HeLa perlakuan

- a. Presentase sel hidup = $\frac{(0,576-0,087)}{(0,704-0,085)} \times 100\% = 78,90\%$
- b. Presentase sel hidup = $\frac{(0,584-0,087)}{(0,704-0,085)} \times 100\% = 80,19\%$
- c. Presentase sel hidup = $\frac{(0,591-0,087)}{(0,704-0,085)} \times 100\% = 81,32\%$
- Rata-rata = $(a+b+c)/3 = 80,14\%$

3. Viabilitas Sel HeLa + Cisplatin 10 tanpa perlakuan

- a. Presentase sel hidup = $\frac{(0,516-0,085)}{(0,704-0,085)} \times 100\% = 69,53\%$
- b. Presentase sel hidup = $\frac{(0,520-0,085)}{(0,704-0,085)} \times 100\% = 70,18\%$
- c. Presentase sel hidup = $\frac{(0,518-0,085)}{(0,704-0,085)} \times 100\% = 69,86\%$
- Rata-rata = $(a+b+c)/3 = 69,86\%$

4. Viabilitas Sel HeLa + Cisplatin 10 perlakuan

a. Presentase sel hidup = $\frac{(0,487-0,087)}{(0,704-0,085)} \times 100\% = 64,53\%$

b. Presentase sel hidup = $\frac{(0,486-0,087)}{(0,704-0,085)} \times 100\% = 64,37\%$

c. Presentase sel hidup = $\frac{(0,484-0,087)}{(0,704-0,085)} \times 100\% = 64,04\%$

Rata-rata = $(a+b+c)/3 = 64,31\%$

5. Viabilitas Sel HeLa + Cisplatin 20 tanpa perlakuan

a. Presentase sel hidup = $\frac{(0,357-0,085)}{(0,704-0,085)} \times 100\% = 43,86\%$

b. Presentase sel hidup = $\frac{(0,355-0,085)}{(0,704-0,085)} \times 100\% = 43,54\%$

c. Presentase sel hidup = $\frac{(0,346-0,085)}{(0,704-0,085)} \times 100\% = 42,08\%$

Rata-rata = $(a+b+c)/3 = 43,16\%$

6. Viabilitas Sel HeLa + Cisplatin 20 perlakuan

a. Presentase sel hidup = $\frac{(0,355-0,087)}{(0,704-0,085)} \times 100\% = 43,21\%$

b. Presentase sel hidup = $\frac{(0,354-0,087)}{(0,704-0,085)} \times 100\% = 43,05\%$

c. Presentase sel hidup = $\frac{(0,352-0,087)}{(0,704-0,085)} \times 100\% = 42,73\%$

Rata-rata = $(a+b+c)/3 = 43,00\%$

2. Hasil Analisis Statistika

2.1 Normalitas

Descriptives

Perlakuan			Statistic	Std. Error	
Viabilitas	1.00	Mean	100.0000	.57735	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	97.5159	
			Upper Bound	102.4841	
		5% Trimmed Mean		.	
		Median		100.0000	
		Variance		1.000	
		Std. Deviation		1.00000	
		Minimum		99.00	
		Maximum		101.00	
		Range		2.00	
		Interquartile Range		.	
		Skewness		.000	1.225
		Kurtosis		.	.
			2.00	Mean	75.9667
95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound			69.7935	
	Upper Bound			82.1399	
5% Trimmed Mean				.	
Median				77.2900	
Variance				6.175	
Std. Deviation				2.48504	

	Minimum		73.10	
	Maximum		77.51	
	Range		4.41	
	Interquartile Range		.	
	Skewness		-1.717	1.225
	Kurtosis		.	.
3.00	Mean		100.0000	.57735
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	97.5159	
		Upper Bound	102.4841	
	5% Trimmed Mean		.	
	Median		100.0000	
	Variance		1.000	
	Std. Deviation		1.00000	
	Minimum		99.00	
	Maximum		101.00	
	Range		2.00	
	Interquartile Range		.	
	Skewness		.000	1.225
	Kurtosis		.	.
4.00	Mean		80.1367	.69910
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	77.1287	
		Upper Bound	83.1447	
	5% Trimmed Mean		.	
	Median		80.1900	

	Variance		1.466	
	Std. Deviation		1.21088	
	Minimum		78.90	
	Maximum		81.32	
	Range		2.42	
	Interquartile Range		.	
	Skewness		-.198	1.225
	Kurtosis		.	.
5.00	Mean		69.8567	.18765
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	69.0493	
		Upper Bound	70.6640	
	5% Trimmed Mean		.	
	Median		69.8600	
	Variance		.106	
	Std. Deviation		.32501	
	Minimum		69.53	
	Maximum		70.18	
	Range		.65	
	Interquartile Range		.	
	Skewness		-.046	1.225
	Kurtosis		.	.
6.00	Mean		64.3133	.14426
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	63.6926	
		Upper Bound	64.9340	

	5% Trimmed Mean		.	
	Median		64.3700	
	Variance		.062	
	Std. Deviation		.24987	
	Minimum		64.04	
	Maximum		64.53	
	Range		.49	
	Interquartile Range		.	
	Skewness		-.968	1.225
	Kurtosis		.	.
7.00	Mean		43.1600	.54784
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	40.8028	
		Upper Bound	45.5172	
	5% Trimmed Mean		.	
	Median		43.5400	
	Variance		.900	
	Std. Deviation		.94889	
	Minimum		42.08	
	Maximum		43.86	
	Range		1.78	
	Interquartile Range		.	
	Skewness		-1.513	1.225
	Kurtosis		.	.
8.00	Mean		42.9967	.14111

95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	42.3895	
	Upper Bound	43.6038	
5% Trimmed Mean		.	
Median		43.0500	
Variance		.060	
Std. Deviation		.24440	
Minimum		42.73	
Maximum		43.21	
Range		.48	
Interquartile Range		.	
Skewness		-.935	1.225
Kurtosis		.	.

Tests of Normality

Perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Viabilitas 1.00	.175	3	.	1.000	3	1.000
2.00	.369	3	.	.787	3	.085
3.00	.175	3	.	1.000	3	1.000
4.00	.184	3	.	.999	3	.927
5.00	.176	3	.	1.000	3	.983
6.00	.256	3	.	.961	3	.622
7.00	.322	3	.	.880	3	.324
8.00	.253	3	.	.964	3	.637

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means			
		Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference
					Lower
Viabilitas	Equal variances assumed	.000	24.03333	1.54655	19.73943
	Equal variances not assumed	.001	24.03333	1.54655	18.69725

2.4 Homogenitas Sel HeLa

Test of Homogeneity of Variances

Viabilitas

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.715	5	12	.206

2.5 Post-Hoc Tukey Sel HeLa

Multiple Comparisons

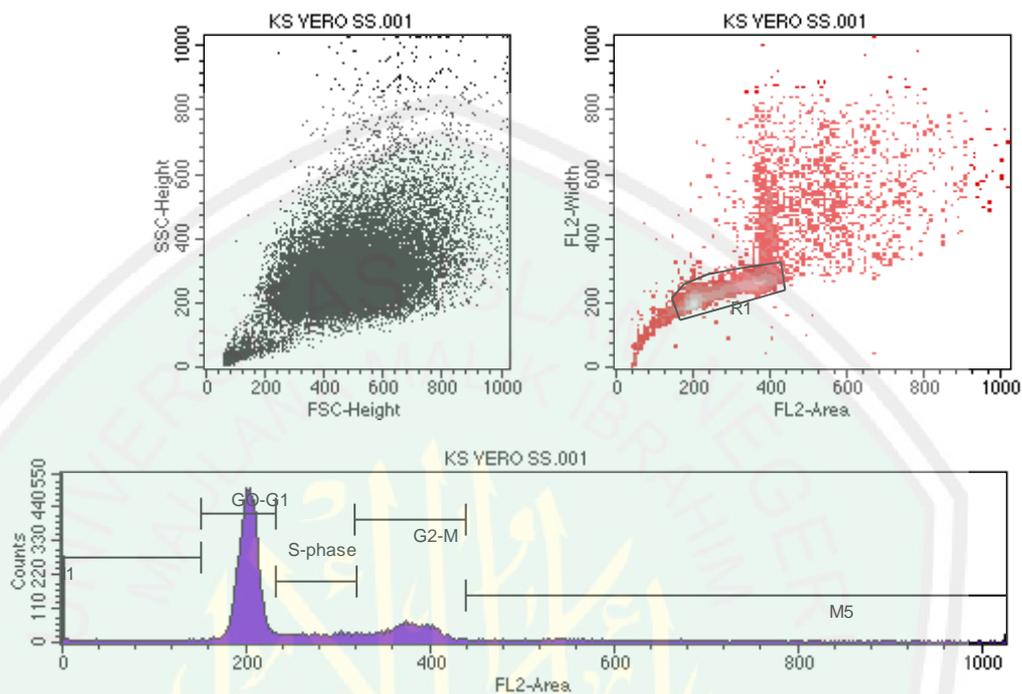
Dependent Variable: Viabilitas

Tukey HSD

(I) Perlakuan	(J) Perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
3.00	4.00	19.86333*	.63197	.000	17.7406	21.9861
	5.00	30.14333*	.63197	.000	28.0206	32.2661
	6.00	35.68667*	.63197	.000	33.5639	37.8094
	7.00	56.84000*	.63197	.000	54.7173	58.9627
	8.00	57.00333*	.63197	.000	54.8806	59.1261

4.00	3.00	-19.86333*	.63197	.000	-21.9861	-17.7406
	5.00	10.28000*	.63197	.000	8.1573	12.4027
	6.00	15.82333*	.63197	.000	13.7006	17.9461
	7.00	36.97667*	.63197	.000	34.8539	39.0994
	8.00	37.14000*	.63197	.000	35.0173	39.2627
5.00	3.00	-30.14333*	.63197	.000	-32.2661	-28.0206
	4.00	-10.28000*	.63197	.000	-12.4027	-8.1573
	6.00	5.54333*	.63197	.000	3.4206	7.6661
	7.00	26.69667*	.63197	.000	24.5739	28.8194
	8.00	26.86000*	.63197	.000	24.7373	28.9827
6.00	3.00	-35.68667*	.63197	.000	-37.8094	-33.5639
	4.00	-15.82333*	.63197	.000	-17.9461	-13.7006
	5.00	-5.54333*	.63197	.000	-7.6661	-3.4206
	7.00	21.15333*	.63197	.000	19.0306	23.2761
	8.00	21.31667*	.63197	.000	19.1939	23.4394
7.00	3.00	-56.84000*	.63197	.000	-58.9627	-54.7173
	4.00	-36.97667*	.63197	.000	-39.0994	-34.8539
	5.00	-26.69667*	.63197	.000	-28.8194	-24.5739
	6.00	-21.15333*	.63197	.000	-23.2761	-19.0306
	8.00	.16333	.63197	1.000	-1.9594	2.2861
8.00	3.00	-57.00333*	.63197	.000	-59.1261	-54.8806
	4.00	-37.14000*	.63197	.000	-39.2627	-35.0173
	5.00	-26.86000*	.63197	.000	-28.9827	-24.7373
	6.00	-21.31667*	.63197	.000	-23.4394	-19.1939
	7.00	-.16333	.63197	1.000	-2.2861	1.9594

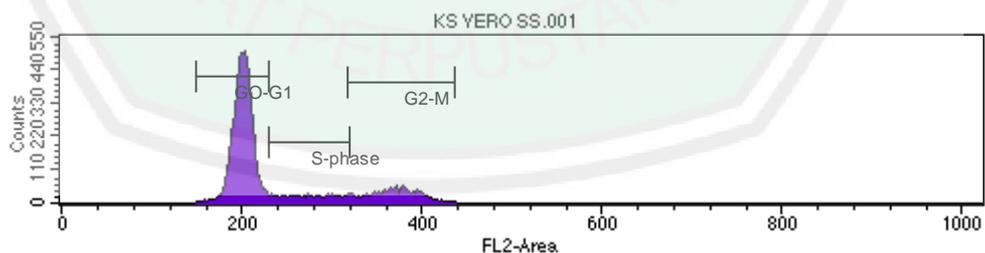
3. Hasil *Flowcytometry* siklus sel



File: KS VERO SS.001 Total Events: 20000

X Parameter: FL2-A FL2-Area (Linear)

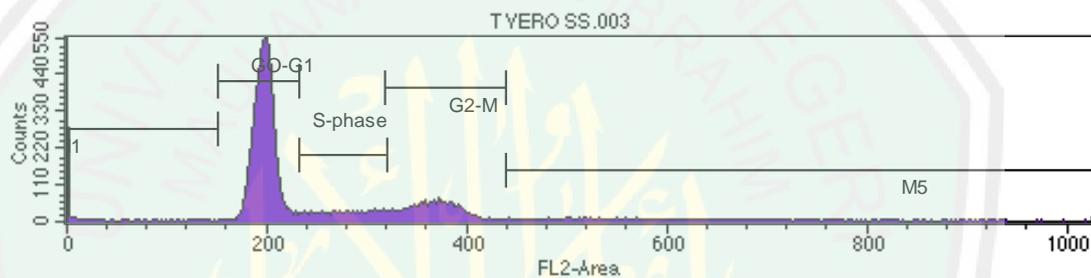
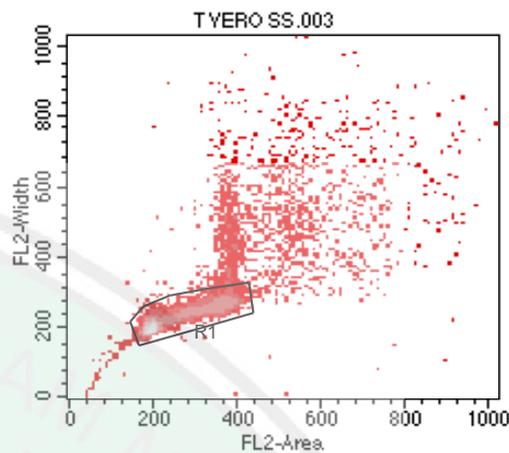
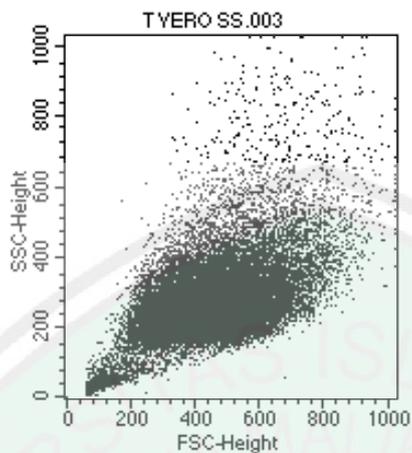
Marker	Events	% Gated	% Total	Mean	CV	Median
All	20000	100.00	100.00	252.10	52.00	208.00
M1	1372	6.86	6.86	23.07	191.33	0.00
GO-G1	12026	60.13	60.13	201.96	5.46	202.00
S-phase	1852	9.26	9.26	277.23	9.52	277.00
G2-M	3731	18.66	18.66	374.39	7.36	376.00
M5	1161	5.80	5.80	614.86	23.50	569.00



File: KS VERO SS.001 Total Events: 20000

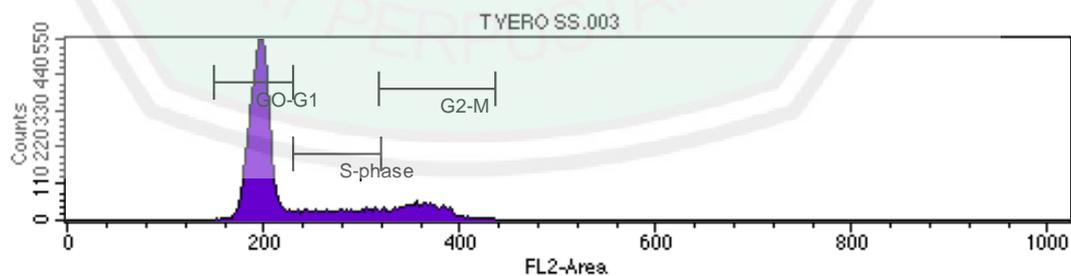
X Parameter: FL2-A FL2-Area (Linear)

Marker	Events	% Gated	% Total	Mean	CV	Median
All	16447	100.00	82.23	238.29	27.52	207.00
GO-G1	11947	72.64	59.74	202.12	5.28	202.00
S-phase	1797	10.93	8.98	277.05	9.55	277.00
G2-M	2832	17.22	14.16	369.00	7.22	370.00



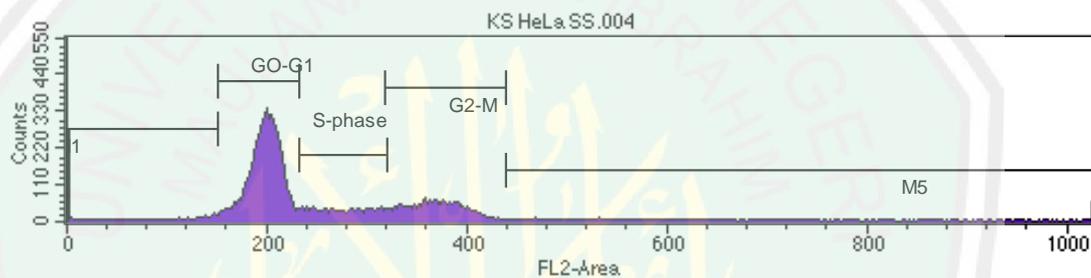
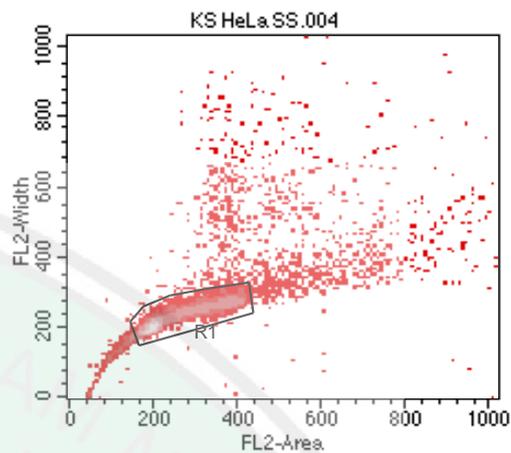
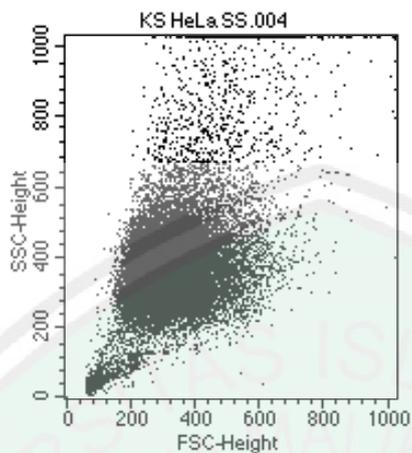
File: T VERO SS.003 Total Events: 20000
 X Parameter: FL2-A FL2-Area (Linear)

Marker	Events	% Gated	% Total	Mean	CV	Median
All	20000	100.00	100.00	242.47	48.53	202.00
M1	1025	5.12	5.12	7.57	347.83	0.00
GO-G1	12714	63.57	63.57	197.17	5.11	197.00
S-phase	1991	9.96	9.96	278.77	9.22	280.00
G2-M	3505	17.52	17.52	365.20	6.71	365.00
M5	885	4.42	4.42	605.92	22.98	558.00



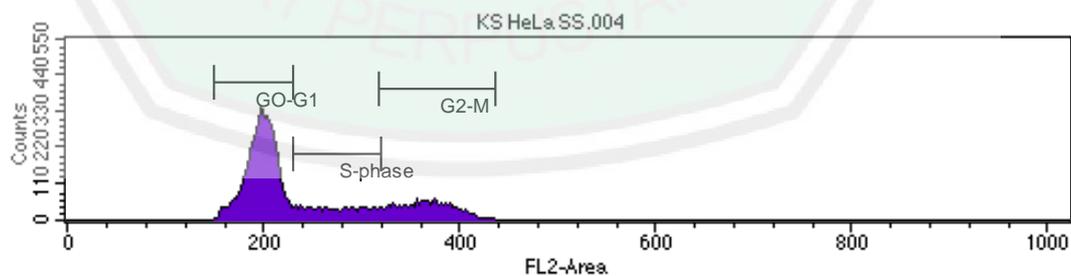
File: T VERO SS.003 Total Events: 20000
 X Parameter: FL2-A FL2-Area (Linear)

Marker	Events	% Gated	% Total	Mean	CV	Median
All	17267	100.00	86.33	231.87	27.22	201.00
GO-G1	12668	73.37	63.34	197.19	5.07	197.00
S-phase	1955	11.32	9.78	278.61	9.20	279.00
G2-M	2757	15.97	13.79	360.96	6.42	361.00



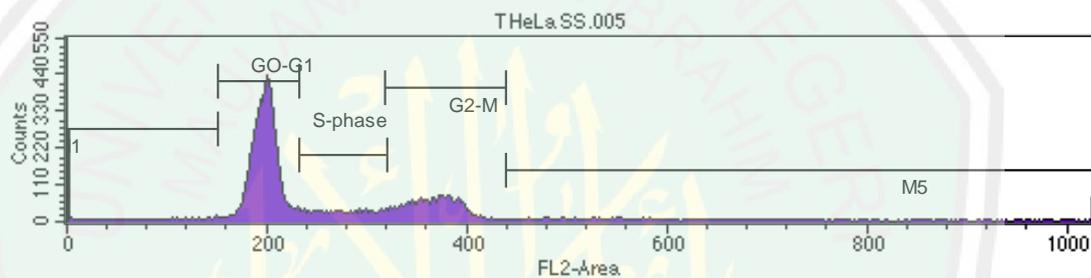
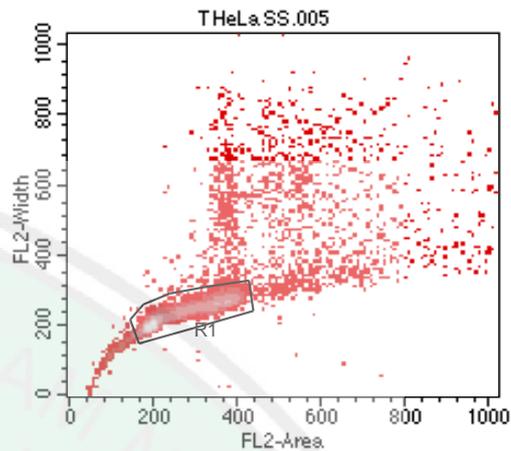
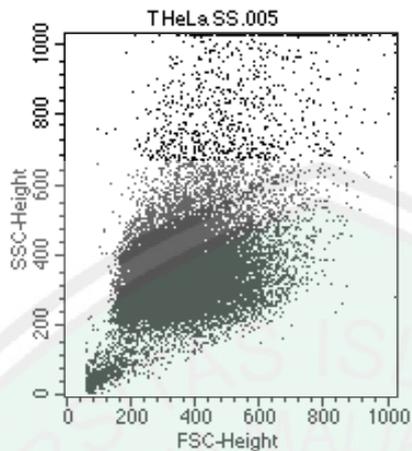
File: KS HeLa SS.004 Total Events: 20000
 X Parameter: FL2-A FL2-Area (Linear)

Marker	Events	% Gated	% Total	Mean	CV	Median
All	20000	100.00	100.00	250.10	53.05	209.00
M1	1510	7.55	7.55	35.33	157.20	0.00
GO-G1	11076	55.38	55.38	198.00	7.80	199.00
S-phase	2671	13.36	13.36	277.18	9.55	278.00
G2-M	4052	20.26	20.26	366.56	7.44	366.00
M5	879	4.40	4.40	665.62	28.82	599.00



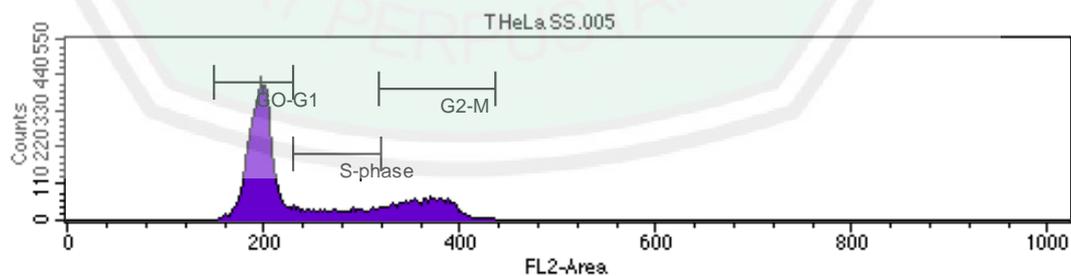
File: KS HeLa SS.004 Total Events: 20000
 X Parameter: FL2-A FL2-Area (Linear)

Marker	Events	% Gated	% Total	Mean	CV	Median
All	17054	100.00	85.27	245.38	28.91	210.00
GO-G1	10947	64.19	54.73	198.45	7.48	199.00
S-phase	2605	15.28	13.03	276.93	9.56	277.00
G2-M	3668	21.51	18.34	365.54	7.34	365.00



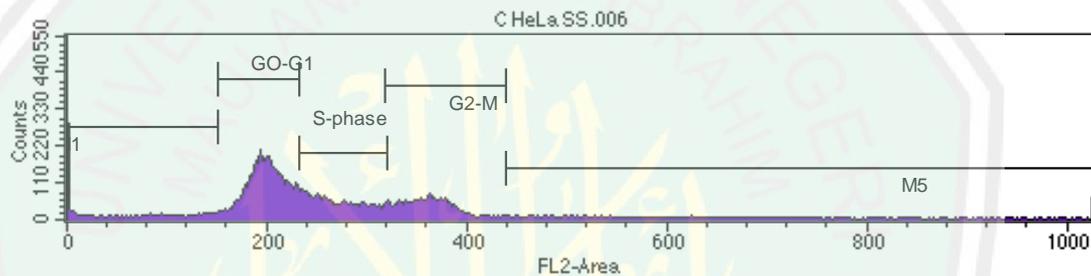
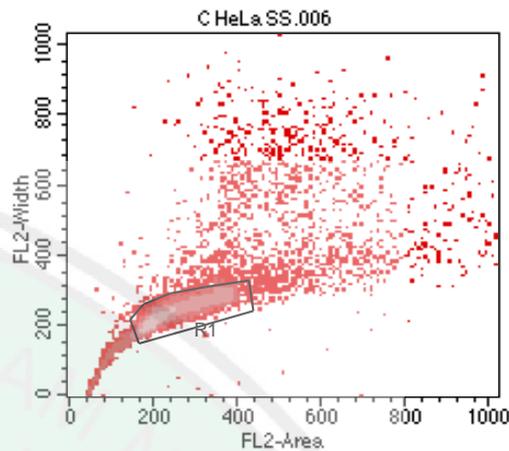
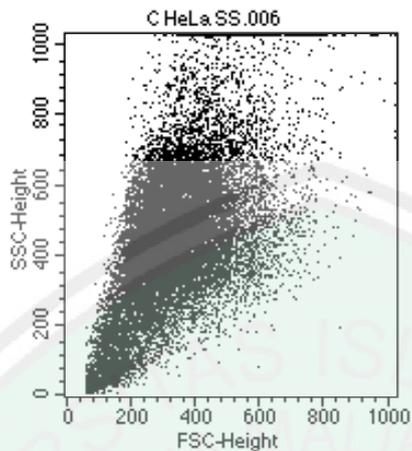
File: T HeLa SS.005 Total Events: 20000
 X Parameter: FL2-A FL2-Area (Linear)

Marker	Events	% Gated	% Total	Mean	CV	Median
All	20000	100.00	100.00	260.84	55.15	206.00
M1	1309	6.54	6.54	32.22	160.78	0.00
GO-G1	10941	54.71	54.71	197.55	6.26	198.00
S-phase	2253	11.27	11.27	277.66	9.50	278.00
G2-M	4402	22.01	22.01	365.03	6.79	366.00
M5	1251	6.25	6.25	661.54	28.15	594.00



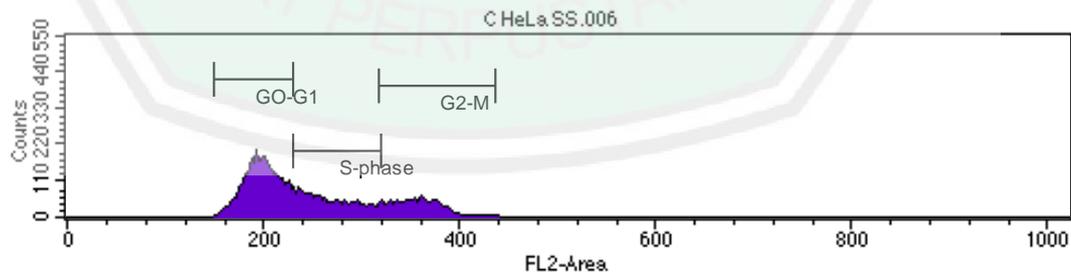
File: T HeLa SS.005 Total Events: 20000
 X Parameter: FL2-A FL2-Area (Linear)

Marker	Events	% Gated	% Total	Mean	CV	Median
All	16764	100.00	83.82	245.02	29.02	206.00
GO-G1	10883	64.92	54.41	197.70	6.10	198.00
S-phase	2194	13.09	10.97	277.38	9.51	277.00
G2-M	3834	22.87	19.17	363.04	6.60	364.00



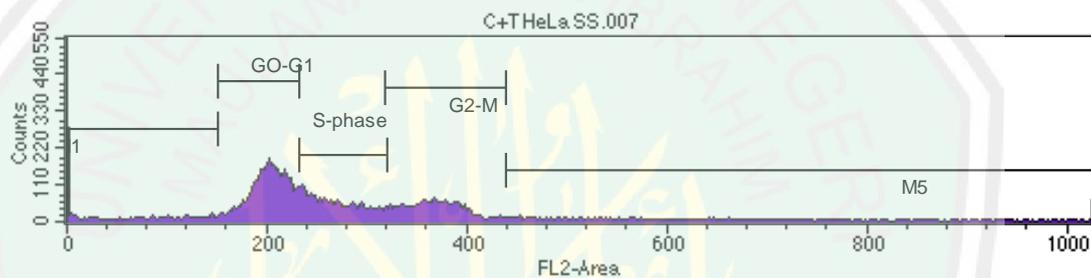
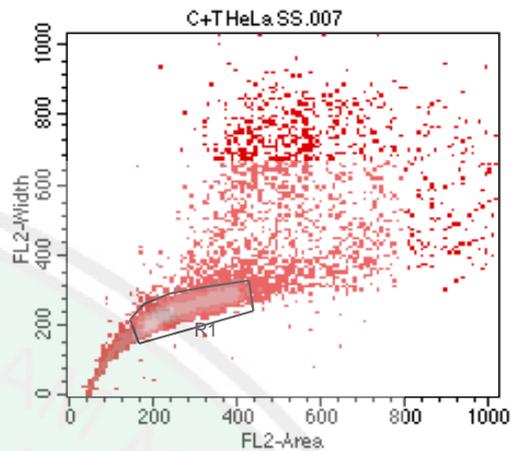
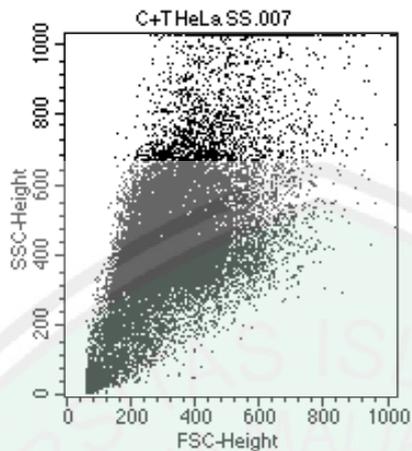
File: C HeLa SS.006 Total Events: 20000
 X Parameter: FL2-A FL2-Area (Linear)

Marker	Events	% Gated	% Total	Mean	CV	Median
All	20000	100.00	100.00	247.22	60.37	223.00
M1	2884	14.42	14.42	35.03	145.92	0.00
GO-G1	8087	40.44	40.44	199.23	9.13	199.00
S-phase	4315	21.57	21.57	271.17	9.72	267.00
G2-M	3807	19.04	19.04	359.69	7.15	359.00
M5	1201	6.00	6.00	647.32	28.17	587.00



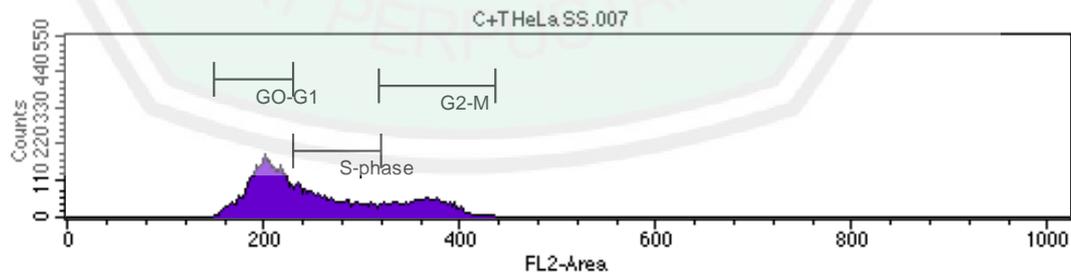
File: C HeLa SS.006 Total Events: 20000
 X Parameter: FL2-A FL2-Area (Linear)

Marker	Events	% Gated	% Total	Mean	CV	Median
All	14829	100.00	74.15	250.39	25.90	228.00
GO-G1	7893	53.23	39.47	199.90	8.72	200.00
S-phase	4083	27.53	20.41	270.41	9.69	266.00
G2-M	3100	20.90	15.50	356.12	6.43	356.00



File: C+T HeLa SS.007 Total Events: 20000
 X Parameter: FL2-A FL2-Area (Linear)

Marker	Events	% Gated	% Total	Mean	CV	Median
All	20000	100.00	100.00	258.75	60.89	232.00
M1	2767	13.84	13.84	30.19	159.98	0.00
GO-G1	7418	37.09	37.09	202.35	8.92	204.00
S-phase	4438	22.19	22.19	268.77	9.53	265.00
G2-M	4145	20.72	20.72	365.79	7.48	365.00
M5	1473	7.36	7.36	644.62	27.72	583.00



File: C+T HeLa SS.007 Total Events: 20000
 X Parameter: FL2-A FL2-Area (Linear)

Marker	Events	% Gated	% Total	Mean	CV	Median
All	14681	100.00	73.41	257.55	25.98	235.00
GO-G1	7250	49.38	36.25	203.06	8.49	204.00
S-phase	4258	29.00	21.29	268.08	9.51	263.00
G2-M	3391	23.10	16.96	362.32	6.92	362.00

Lampiran 4 Persyaratan Penelitian

	<p>FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN Gedung Klinik UMMI # 2 Jalan Gajayana No. 50, Dinoyo, Kec Lowokwaru, Kota Malang E-mail: kepk.fkik@uin-malang.ac.id Website : http://www.kepk.fkik.uin-malang.ac.id</p>
	<p>KETERANGAN KELAIKAN ETIK (ETHICAL CLEARANCE) No. 013/EC/KEPK-FKIK/2018</p>

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN (KEPK) FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU-ILMU KESEHATAN UIN MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG TELAH MEMPELAJARI DENGAN SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG DIUSULKAN :

Judul	Pengaruh Paparan Audio <i>Murattal</i> Al-Fatihah Terhadap Sel Kanker Hela secara <i>In Vitro</i>
Sub Judul	Pengaruh Paparan Audio <i>Murattal</i> Al-Fatihah Terhadap Sel Kanker Hela secara <i>In Vitro</i>
Peneliti	Dr. Roihatul Mutiah, S. F., M. Kes., Apt. Muhammad Ragib Mustofa
Unit / Lembaga	Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Maulana Malik Ibrahim Malang
Tempat Penelitian	Laboratorium Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada Yogyakarta

DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA PENELITIAN TERSEBUT TELAH MEMENUHI SYARAT ATAU LAIK ETIK.

Mengetahui
Dekan FKIK UIN Maulana Malik Ibrahim Malang

Malang, 18 AUG 2018
Ketua


Prof. Dr. dr. Bambang Parujianto, SpB, SpBP-RE(K) / dr. Avin Ainur F, MBIomed
NIPT. 20161201 1 515 NIP. 19800203 200912 2 002

Keterangan :

- Keterangan Laik Etik ini berlaku 1 (satu) tahun sejak tanggal dikeluarkan.
- Pada akhir penelitian, laporan Pelaksanaan Penelitian harus diserahkan kepada KEPK-FKIK dalam bentuk *soft copy*.
- Apabila ada perubahan protokol dan/atau Perpanjangan penelitian, harus mengajukan kembali permohonan Kajian Etik Penelitian (Amandemen Protokol).

SERTIFIKAT

Diberikan kepada

Muhammad Ragib Mustafa

Fakultas Kedokteran dan Ilmu-Ilmu Kesehatan UIN Maulana Malik Ibrahim Malang

sebagai

Peserta

Kursus Singkat Kultur Jaringan yang diselenggarakan pada tanggal 12 – 15 Maret 2018
di Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

Yogyakarta, 15 Maret 2018

Penyelenggara

Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada



Prof. dr. Supargiyono, DTM&H, SU., Ph.D., SpParK.
NIP. 195309111978031001



UNIVERSITAS GADJAH MADA
FAKULTAS KEDOKTERAN, KESEHATAN MASYARAKAT, DAN KEPERAWATAN
DEPARTEMEN PARASITOLOGI
Gedung Prof. Drs. R. Radiopoetro Lt. IV Sayap Timur, Sekip, Yogyakarta 55281
Telp. (0274) 546215. Fax. 546215. E-mail: parasitkugm@yahoo.com

Nomor : 34 /UN1/KU.3/PRST.2/LT/2018
Hal : Ijin Penelitian.

31 Juli 2018

Kepada Yth.
MUHAMMAD RAGIB MUSTAFA
NIM: 14670038
Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim
Malang

Dengan hormat,
Menanggapi surat saudara tertanggal 13 Juli 2018 tentang ijin untuk melakukan penelitian di Laboratorium Parasitologi yang berjudul:

“PENGARUH PAPARAN AUDIO *MURATTAL* AL-FATIAH TERHADAP SEL KANKER HELA SECARA *IN VITRO*”

Kami dapat mengijinkan penelitian tersebut dilakukan di Departemen Parasitologi FK-KMK. UGM., dengan catatan :

1. Mentaati peraturan yang berlaku di FK-KMK. UGM. dan Departemen Parasitologi FK-KMK. UGM.
2. Sebagai supervisor dalam pelaksanaan penelitian ini adalah Prof. dr. Supargiyono, DTM&H., SU., PhD., SpParK., dengan Teknisi: Juanna Nursanthi, AMd.AK.
3. Menulis semua kegiatan dan hasil penelitian yang dilakukan di laboratorium dalam buku Log Penelitian; buku Log ditinggal di Laboratorium.
4. Menerapkan prinsip **Good Clinical Laboratory Practice** pada saat bekerja di laboratorium.
5. Setelah selesai melaporkan hasilnya kepada Kepala Departemen.

Atas perhatian dalam hal ini kami ucapkan terima kasih.

Ketua,

dr. Tri Baskoro T. Satoto, MSc., PhD.
NIP. 19580412 198601 1 001.

Tembusan Yth. :

1. Prof. dr. Supargiyono, DTM&H., SU., PhD., SpParK.
2. Juanna Nursanthi, AMd.AK.
3. Arsip



UNIVERSITAS GADJAH MADA
FAKULTAS KEDOKTERAN, KESEHATAN MASYARAKAT, DAN KEPERAWATAN
DEPARTEMEN PARASITOLOGI
Gedung Prof. Drs. R. Radiopetro Lt. IV Sayap Timur, Sekip, Yogyakarta 55281
Telp. (0274) 546215. Fax. 546215. E-mail : parasitkugm@yahoo.com

SURAT KETERANGAN
No. 345/UN1/KU.3/PRST.2/LT/2018

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Kepala Departemen Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta,
menerangkan dengan sesungguhnya bahwa :

Nama : MUHAMMAD RAGIB MUSTAFA
NIM : 14670038
Instansi : Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim
Malang

Telah melakukan penelitian di Departemen Parasitologi FK. UGM dengan judul :

“PENGARUH PAPARAN AUDIO *MURATTAL* AL-FATIHAH TERHADAP SEL
KANKER HELA SECARA *IN VITRO*”

Dibawah supervisi laboratorium: Prof. dr. Supargiyono, DTM&H., SU., PhD., SpParK.
Waktu Penelitian: 30 Juli 2018 sampai dengan 8 Agustus 2018

Urusan administrasi telah diselesaikan oleh yang bersangkutan dan fasilitas laboratorium
yang dipakai telah dikembalikan, dengan demikian dinyatakan **bebas laboratorium**.

Surat keterangan ini dibuat untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.

Yogyakarta, 10 Agustus 2018

Ketua,

dr. Tri Baskoro T. Satoto, MSc., PhD.
NIP. 19580412 198601 1 001.

FORMULIR PENELITIAN
BAGIAN PATOLOGI KLINIK FK UGM

Nama Peneliti :

1. Muhamad Ragib Mustafa
- 2.
- 3.

Asal Instansi :

UIN Maulana Malik Ibrahim Malang

Alamat Rumah :

Jl. Co. Olos 79-136 Palangka Raya Kalimantan Tengah

No. Telepon/HP :

081255210720

Judul Penelitian :

Pengaruh Paparan Audio Murattal Al-Fatihah terhadap Sel Kanker Mela secara in vitro

Pembimbing :

1. Dr. Rohatul Muktiyah, M.Kes., Apt

2. dr. Nurlohi Susanti, M. Biomed

Jenis Pemeriksaan :

1. Flowcytometri
- 2.
- 3.

Jenis Penelitian : (dikerjakan sendiri/ dikerjakan laboran) * Nama Laboran :

Alat yang dipakai :

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.

Reagen yang dipakai : (Beli Sendiri, dari Lab PK, dll) * sebutkan :

Merek Reagen :

G. WAK

Jumlah Sampel :

6 - 15 Agustus 2018

Jangka waktu penelitian :

Mengetahui,
Koordinator Penelitian Lab PK

dr. Arum Tri W. Ph.D

Yogyakarta,
Peneliti

M. Ragib Mustafa

*Coret salah satu