

**KAJIAN LITERATUR AKTIVITAS SITOTOKSIK EKSTRAK
TANAMAN SIRSAK (*Annona muricata* L.) TERHADAP SEL KANKER
PAYUDARA MCF-7 DAN PENGARUHNYA TERHADAP
EKSPRESI GEN PROTEIN *Bcl-2***



Diajukan Oleh :

Ferdiansah

23175294A

Apresiasi Program Kreativitas Mahasiswa Penelitian Eksakta (PKM-PE)
Didanai oleh Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi,
Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan Tahun 2020

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA**

2021

**KAJIAN LITERATUR AKTIVITAS SITOTOKSIK EKSTRAK
TANAMAN SIRSAK (*Annona muricata* L.) TERHADAP SEL KANKER
PAYUDARA MCF-7 DAN PENGARUHNYA TERHADAP
EKSPRESI GEN PROTEIN *Bcl-2***

SKRIPSI

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
derajat Sarjana Farmasi (S.Farm.)*

*Program Studi S1 Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi*

Oleh :

Ferdiansah

23175294A

Apresiasi Program Kreativitas Mahasiswa Penelitian Eksakta (PKM-PE)
Didanai oleh Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi,
Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan Tahun 2020

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2021**

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul

KAJIAN LITERATUR AKTIVITAS SITOTOKSIK EKSTRAK TANAMAN SIRSAK (*Annona muricata* L.) TERHADAP SEL KANKER PAYUDARA MCF-7 DAN PENGARUHNYA TERHADAP EKSPRESI GEN PROTEIN *Bcl-2*

Oleh :

Ferdiansah
23175294A

Apresiasi Program Kreativitas Mahasiswa Penelitian Eksakta (PKM-PE)
Didanai oleh Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi,
Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan Tahun 2020

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : 21 April 2021



Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi
Dekan,

Prof. Dr. apt. R.A. Oetari, S.U., M.M., M.Sc.

Pembimbing Utama



Dr. apt. Wiwin Herdwiani, M.Sc.


Pembimbing Pendamping



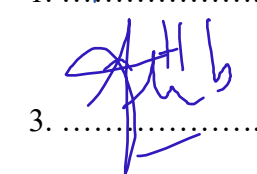
apt. Ghani Nurfiana F.S., M.Farm.

Penguji :


1. Dr. apt. Rina Herowati, M.Si.
2. apt. Mamik Ponco Rahayu, M.Si.
3. apt. Fransiska Leviana, M.Sc.
4. Dr. apt. Wiwin Herdwiani, M.Sc.




1.



3.



2.



4.

HALAMAN PERSEMBAHAN

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT, yang telah memberikan kesehatan, rahmat, dan hidayah, sehingga penulis masih diberikan kesempatan untuk menyelesaikan skripsi ini, sebagai salah satu syarat untuk mendapatkan gelar kesarjanaan. Walaupun jauh dari kata sempurna, namun penulis bangga telah mencapai pada titik ini, yang akhirnya skripsi ini bisa selesai diwaktu yang tepat.

Karya ini kupersembahkan untuk :

- Bapak, Ibu, Kakak dan Adik tercinta, serta keluarga besar yang tak henti memberikan do'a, terimakasih atas kasih sayang, serta dorongan semangat yang selalu diberikan kepada anaknya tercinta. Alhamdulillah berkat limpahan do'anya serta atas izin Allah SWT, saya dapat menyelesaikan studi ini sesuai dengan yang diharapkan.
- Diri saya sendiri yang sudah sekuat tenaga berjuang sampai titik ini, yang tidak pernah menyerah walau sering kali merasa kalah, yang sudah mau menangis di tengah-tengah manusia yang meminta diri untuk tidak menangis, dan yang sudah mencoba mengurangi ego untuk merendahkan segala ekspektasi yang terlalu tinggi.
- Sahabat seperjuangan Aisy, Erwinda, Shania, Eka, Walina, Shofy, Noni, Bkti, Abed, Ragil dan Dwi.
- Semua pihak yang telah membantu tersusunnya skripsi ini yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

PERNYATAAN

Saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan disuatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini merupakan jiplakan dari peneliti/karya ilmiah/skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 21 April 2021

Yang menyatakan

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Ferdiansah', written in a cursive style.

Ferdiansah

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah puji syukur kehadirat ALLAH SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“KAJIAN LITERATUR AKTIVITAS SITOTOKSIK EKSTRAK TANAMAN SIRSAK (*Annona muricata* L.) TERHADAP SEL KANKER PAYUDARA MCF-7 DAN PENGARUHNYA TERHADAP EKSPRESI GEN PROTEIN *Bcl-2*”** dengan baik sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar kesarjanaan pada Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi, Surakarta.

Penulis menyadari bahwa dalam menyelesaikan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak, maka penulis mengucapkan terimakasih kepada :

1. Dr. Djoni Tarigan, MBA. selaku Rektor Universitas Setia Budi Surakarta yang telah memberikan apresiasi Program Kreativitas Mahasiswa Penelitian Eksakta (PKM-PE).
2. Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan atas pelolosan pendanaan Program Kreativitas Mahasiswa Penelitian Eksakta (PKM-PE) Tahun 2020.
3. Prof. Dr. apt. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
4. Dr. apt. Wiwin Herdwiani, M.Sc. selaku Ketua Program Studi Jurusan S1 Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
5. Dr. apt. Wiwin Herdwiani, M.Sc. selaku dosen pembimbing utama yang telah memberikan petunjuk, bimbingan, nasehat, dan motivasi kepada penulis selama penelitian sehingga terlaksana dengan baik.
6. apt. Ghani Nurfiana Fadma Sari, M.Farm. selaku dosen pembimbing pendamping sekaligus pembimbing PKM-PE yang telah meluangkan waktu, perhatian, dan keikhlasannya dalam memberikan ilmu dan bimbingan sehingga skripsi ini selesai.
7. Dr. apt. Tri Wijayanti, MPH. selaku dosen pembimbing akademik yang selalu meluangkan waktunya untuk diskusi dan memberikan saran tentang masalah perkuliahan.

8. Sahabat-sahabatku yang sudah banyak membantu dalam memberikan semangat untuk segera menyelesaikan skripsi ini.
9. Seluruh teman-temanku angkatan 2017 Universitas Setia Budi Surakarta.
10. Terimakasih untuk semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu-persatu yang sudah terlibat dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan skripsi ini banyak kekurangan dan masih jauh darikata sempurna, oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun. Penulis berharap semoga apa yang telah dikemukakan akan berguna baik bagi pembaca pada umumnya, dan secara khusus dapat bermanfaat bagi ilmu kefarmasian.

Surakarta, 21 April 2021

A handwritten signature in blue ink, consisting of stylized, cursive letters that appear to be 'J. F. S.' followed by a long horizontal stroke.

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	ii
PENGESAHAN SKRIPSI	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	ii
PERNYATAAN.....	v
KATA PENGANTAR	ii
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
INTISARI	xiii
ABSTRACT.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian.....	3
D. Kegunaan Penelitian.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Tanaman Sirsak	4
1. Klasifikasi tanaman.....	4
2. Nama daerah	4
3. Morfologi tanaman.....	5
4. Khasiat tanaman	5
5. Kandungan kimia	5
B. Kanker	6
1. Pengertian kanker.....	6
2. Sifat kanker	7
3. Siklus sel	9
4. Apoptosis	10

	5. Pengobatan kanker	11
	C. Kanker Payudara	12
	D. Ekspresi Gen Protein	14
	E. Sel MCF-7	14
	F. Uji Sitotoksik.....	17
	G. Kajian Literatur	18
	H. Landasan Teori	18
BAB III	METODE PENELITIAN	20
	A. Jenis dan Pendekatan Penelitian.....	20
	B. Desain penelitian	20
	C. Sumber data	21
	D. Metode pengumpulan data	21
	E. Metode analisis data	22
	1. Reduksi data.....	23
	2. Penyajian data	23
	3. Kesimpulan/verifikasi	23
BAB IV	HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	25
	A. Pengumpulan Data	25
	B. Hasil Penelitian.....	26
	1. Kajian aktivitas sitotoksik.....	26
	2. Kajian pengaruh ekspresi protein <i>Bcl-2</i>	33
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN	36
	A. Kesimpulan.....	36
	B. Saran.....	36
	DAFTAR PUSTAKA	37

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Tanaman sirsak.....	6
2. Siklus sel.....	11
3. KEGG pathway kanker payudara.....	13
4. <i>Apoptotic pathway of cancer</i>	14
5. Regulasi Protein keluarga <i>Bcl-2</i>	15
6. Bagan pencarian sumber literatur.....	25

DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Kriteria inklusi eksklusi kajian literatur aktivitas sitotoksik <i>Annona muricata</i> L.....	22
2. Kriteria inklusi dan eksklusi kajian literatur ekspresi protein.....	22
3. Kajian aktivitas sitotoksik tanaman sirsak terhadap sel kanker payudara MCF- 7.....	26
4. Kajian pengaruh protein apoptosis terhadap sel kanker payudara MCF-7.....	33

DAFTAR SINGKATAN

MTT	: <i>Methylthiazol tetrazolium</i>
IC ₅₀	: <i>Inhibition concentration 50%</i>
ROS	: <i>Reactive oxygen spesies</i>
Bcl-2	: <i>B cell lymphoma-2</i>
Caspase	: <i>Cystein aspartylspezific protease</i>
ATP	: <i>Adenosin trifosfat</i>
AA	: <i>Annonaceous acetogenins</i>
VEGF	: <i>Vaskular endotel growth factor</i>
FGF	: <i>Fibroblast growth factor</i>
MCF-7	: <i>Michigan Cancer Foundation-7</i>
DMEM	: <i>Dulbecco's Modified Eagle's Medium</i>
BME	: <i>Basal Medium Eagle</i>
FBS	: <i>Fetal bovine serum</i>
SLR	: <i>Systematic Literature Review</i>
MPT	: <i>Mithochondrial permeability transition</i>
MMP	: <i>Mitochondrial membrane permeability</i>
CDK-2	: <i>Cyclin dependent kinase-2</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
RNA	: <i>Ribonucleic acid</i>
AIF	: <i>Apoptosis inducing factor</i>
DMSO	: <i>Dimetyl sulfoxide</i>
PA	: <i>Protocatechuic acid</i>
ELISA	: <i>Enzyme linked immunosorbent assay</i>

INTISARI

FERDIANSAH, 2021, KAJIAN LITERATUR AKTIVITAS SITOTOKSIK EKSTRAK TANAMAN SIRSAK (*Annona muricata* L.) TERHADAP SEL KANKER PAYUDARA MCF-7 DAN PENGARUHNYA TERHADAP EKSPRESI GEN PROTEIN *Bcl-2*, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Kanker payudara merupakan kanker yang menyerang jaringan epitelial payudara, yaitu membran mukosa dan kelenjar sehingga kanker payudara tergolong pada karsinoma. Penyebab kanker payudara sangat beragam, antara lain kerusakan pada DNA yang menyebabkan mutasi genetik. Tanaman sirsak mengandung senyawa acetogenin yang berpotensi sebagai agen antikanker.

Metode penelitian yang digunakan yaitu metode penelitian kualitatif dengan jenis pendekatan deksriptif. Sumber data diperoleh dari data sekunder yang berasal dari *publisher* terkemuka seperti *Google Scholar*, *Science Direct*, *Pubmed*, dan *Researchgate* yang dipublish antara tahun 2010-2020. Teknik Pengumpulan data menggunakan triangulasi yang merupakan teknik pengumpulan data yang bersifat menggabungkan berbagai teknik pengumpulan data dan sumber data yang telah ada. Kajian aktivitas sitotoksik dilakukan dengan menggunakan *literature review* untuk mengetahui aktivitas sitotoksik tanaman sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap sel kanker payudara MCF-7 dan pengaruhnya terhadap ekspresi gen protein *Bcl-2*.

Hasil kajian aktivitas sitotoksik menunjukkan bahwa tanaman sirsak (*Annona muricata* L.) memiliki aktivitas sitotoksik terhadap kultur sel kanker payudara MCF-7 dengan parameter nilai IC_{50} . Hasil kajian pengaruh ekspresi protein pada sel kanker payudara menunjukkan bahwa tanaman sirsak (*Annona muricata* L.) dapat menurunkan ekspresi protein *Bcl-2* sehingga memicu terjadinya apoptosis pada berbagai sel kanker. Perbedaan hasil aktivitas sitotoksik tanaman sirsak (*Annona muricata* L.) dapat dipengaruhi oleh pelarut yang digunakan untuk penyarian, metode ekstraksi, dan kepekaan setiap kultur sel kanker.

Kata kunci : Sitotoksik, *Annona muricata* L., Kanker Payudara MCF-7, Ekspresi Protein *Bcl-2*

ABSTRACT

FERDIANSAH, 2021, LITERATURE REVIEW OF CYTOTOXIC ACTIVITY OF SOURSOUP PLANT (*Annona muricata* L.) EXTRACTS AGAINST MCF-7 BREAST CANCER CELLS AND ITS EFFECT ON Bcl-2 PROTEIN GENE EXPRESSION, SKRIPSI, FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA.

Breast cancer is a cancer that attacks the epithelial tissue of the breast, the mucous membrane and glands so that breast cancer is classified as carcinoma. The causes of breast cancer are very diverse, including damage to DNA that causes genetic mutations. Soursoup plant contains acetogenin compound which have the potential as an anticancer agent.

*The research method used is qualitative research method with type of descriptive research. The data source is obtained from secondary data from leading publisher like Goggle Scholar, Science Direct, Pubmed, and Researchgate which published between 2010-2020. The data collection technique using triangulation, i.e., a data collection technique which combines multiple data collection and existing data sources. The study of cytotoxic activity was carried out using a literature review to determine the cytotoxic activity of soursoup plant (*Annona muricata* L.) against the study of MCF-7 breast cancer cell culture and determine its effect on the Bcl-2 expression of breast cancer cell culture protein.*

*The results of the cytotoxic activity showed that the soursoup plant (*Annona muricata* L.) had activity against MCF-7 breast cancer cell culture with the parameter IC_{50} value. The results of the study on the effect of protein expression on breast cancer cells showed that the soursoup plant could reduce the expression of the Bcl-2 protein so that it triggered apoptosis in breast cancer cells. The differences in yields the cytotoxic activity of soursop plant (*Annona muricata* L.) can be influenced by the solvents used for extraction, extraction method, and the sensitivity of each cancer cell culture.*

Keywords : *Cytotoxic, *Annona muricata* L., Breast cancer MCF-7, Bcl-2 protein expression*

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Penyakit kanker menjadi salah satu penyakit kronis yang peningkatannya cukup tinggi saat ini. Menurut WHO (*World Health Organization*), kanker merupakan penyakit pada tubuh manusia yang berupa sel abnormal yang melebihi batas. Kanker merupakan salah satu penyakit paling mematikan di dunia, dan jumlah penderita kanker meningkat seiring dengan pertambahan jumlah penduduk dunia. Fakta ini mendorong komunitas medis untuk mengembangkan pengobatan kanker yang lebih efektif dengan efek samping yang minimal. Penyebab dari jenis kanker tertentu tidak jelas, tetapi secara umum dapat dikatakan bahwa kanker disebabkan oleh berbagai faktor, antara lain gaya hidup, mutasi genetik yang tidak diturunkan, serta hormon dan status kekebalan tubuh. Pada tahun 2018, Organisasi Kesehatan Dunia melaporkan jumlah penderita kanker di seluruh dunia mencapai 18,1 juta kasus baru dan 9,6 juta kematian. Hampir separuh kasus kanker dan kematian dilaporkan di Asia (WHO, 2018).

Dari 10 jenis kanker terbanyak di RS Kanker Dharmais Jakarta, kanker payudara menduduki urutan pertama sampai dengan tahun 2016, bahkan terjadi peningkatan jumlah kasus tiap tahunnya sehingga proporsi kanker payudara sekitar 40% dari seluruh kasus kanker di rumah sakit tersebut. Menurut data GLOBOCAN, *International Agency for Research on Cancer* (IARC), tahun 2012 diketahui bahwa kanker payudara merupakan penyakit kanker dengan persentase kasus baru tertinggi yaitu sebesar 43,3% dan persentase kematian akibat kanker payudara sebesar 12,9% (Kemenkes RI, 2016).

Pengobatan kanker payudara dengan cara kemoterapi merupakan pilihan potensial yang banyak dipilih oleh penderita kanker di Indonesia. Akan tetapi, pengobatan kanker dengan agen kemoterapi cenderung menimbulkan resistensi sel kanker yang mengakibatkan sebagian besar kegagalan pengobatan kanker (Staerk *et al.*, 2002). Obat kemoterapi antikanker memiliki mekanisme non spesifik yang menghancurkan sel normal, dan perawatan kemoterapi anti kanker

tidak memberikan hasil optimal. Sel yang telah mengalami metastasis tidak efektif dalam pembedahan. Radiasi biasanya tidak selektif untuk sel normal, juga tidak aman (Supardjan dan Meiyanto, 2002). Masalah umum dalam pengobatan kanker adalah resistensi kemoterapi. Efek samping dari pengobatan jenis ini mendorong dilakukannya penelitian untuk menemukan obat dari bahan alami. Salah satu tanaman yang berpotensi untuk dikembangkan sebagai obat antikanker adalah tanaman sirsak (*Annona muricata* L.) (Gavamukulya *et al.*, 2014).

Annona muricata Linn atau Graviola yang merupakan anggota family Annonaceae telah digunakan sebagai obat tradisional untuk menangani berbagai jenis penyakit seperti demam, rematik, kanker dan juga sebagai sedatif, insektisida dan immunosupresif. Studi fitokimia telah banyak dilakukan pada berbagai bagian tanaman sirsak dan hingga saat ini, 212 metabolit sekunder telah berhasil diisolasi dan diidentifikasi seperti *acetogenin*, alkaloid, fenol, dan *megastigmanes*. Dari berbagai penelitian yang telah dilakukan, daun sirsak merupakan sumber yang kaya akan *Annonaceous acetogenins* (AA) (Wahab *et al.*, 2018). Selain acetogenin, tanaman sirsak juga mengandung senyawa kimia lainnya seperti alkaloid, asam lemak, minyak esensial, flavonoid, saponin, triterpenoid, fitosterol, dan senyawa polifenol yang kemungkinan besar juga memiliki efek antikarsinogenesis (deSousa *et al.*, 2010).

Penelitian intensif telah menunjukkan bahwa komponen kimia *acetogenin* tanaman sirsak menjelaskan efek terapeutik yang dimilikinya. Ekstrak tanaman sirsak memiliki aktivitas sitotoksik terhadap beberapa *cell line* kanker manusia atau mamalia lainnya. *Annonaceous acetogenins* (AA) adalah salah satu bahan kimia aktif yang ditemukan pada tanaman sirsak. AA dapat menyebabkan penghentian siklus sel yang diperlukan untuk menghentikan proliferasi sel kanker. AA menghentikan siklus sel di fase G1 dengan mengurangi ekspresi cyclin D1 dan mengurangi jumlah sel di fase S (Najmuddin *et al.*, 2016). *Acetogenin* juga dapat menginduksi apoptosis dengan meningkatkan aktifitas *caspase-3*, menurunkan ekspresi *Bcl-2* dan *Bcl-xl* yang merupakan protein anti-apoptosis dan menghambat proliferasi sel kanker (Pardhasaradi *et al.*, 2004).

Berdasarkan latar belakang di atas, maka perlu dilakukan kajian lebih lanjut mengenai aktivitas tanaman sirsak (*Annona muricata* L.) sebagai obat antikanker. Tujuan penelitian tinjauan pustaka ini yaitu untuk mengetahui aktivitas sitotoksik tanaman sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap sel kanker payudara MCF-7 dan untuk mengetahui aktivitasnya terhadap ekspresi gen protein *Bcl-2* dalam kultur sel kanker payudara.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, maka perumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

Pertama, bagaimana efek ekstrak tanaman sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap sel kanker payudara MCF-7 berdasarkan kajian literatur?

Kedua, bagaimana tanaman sirsak (*Annona muricata* L.) berpengaruh dalam menurunkan ekspresi gen protein *Bcl-2* terhadap apoptosis sel kanker payudara berdasarkan kajian literatur?

C. Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah diatas, maka tujuan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

Pertama, untuk mengetahui kajian aktivitas sitotoksik pada tanaman sirsak (*Annona muricata* L.) pada sel kanker payudara MCF-7 berdasarkan kajian literatur.

Kedua, untuk mengetahui aktivitas tanaman sirsak (*Annona muricata* L.) dalam menurunkan ekspresi gen protein *Bcl-2* terhadap apoptosis sel kanker payudara berdasarkan kajian literatur.

D. Kegunaan Penelitian

Hasil kajian literatur ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah tentang kemampuan ekstrak tanaman sirsak (*Annona muricata* L.) dalam aktivitas sitotoksiknya sebagai bahan alternatif dalam pengobatan kanker dan memberikan kontribusi ilmiah terhadap penelitian-penelitian antikanker selanjutnya.