# KAJIAN PUSTAKA AKTIVITAS SITOTOKSIK TANAMAN SIRSAK (*Annona muricata* L.) PADA SEL KANKER T47D DAN PENGARUHNYA TERHADAP EKSPRESI PROTEIN *P53 DAN BAX*



# Oleh : Tu Bagus Ragil Permadi 23175263A

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 PUSTAKA AKTIVITAS SITOTOKSIK TANAMAN SIRSAK (*Annona muricata* L.) PADA SEL KANKER T47D DAN PENGARUHNYA TERHADAP EKSPRESI PROTEIN *P53 DAN BAX*

# Skripsi

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai Derajat Sarjana Farmasi (S.Farm.) Progam Studi S1 Farmasi pada Fakulta<mark>s Farma</mark>si Universitas Setia Budi

# Oleh : Tu Bagus Ragil Permadi 23175263A

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

### PENGESAHAN SKRIPSI

## Berjudul

# KAJIAN PUSTAKA AKTIVITAS SITOTOKSIK TANAMAN SIRSAK (Annona muricata L.) PADA SEL KANKER T47D DAN PENGARUHNYA TERHADAP EKSPRESI PROTEIN P53 DAN BAX

### Oleh:

Tu Bagus Ragil Permadi 23175263A

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. B. apt R.A. Oetari, S.U., M.M., M.Sc.

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

Dr. apt. Wiwin Herdwiani, M.Sc.

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.

2. ...

4. ..

### HALAMAN PERSEMBAHAN

Om Swastiastu..

Om Awighnam Astu Namo Sidhham..

Om Shidir Astu Tad Astu Swaha..

"Tiada yang sempurna didunia, kesempurnaan hanya milik tuhan semata".

Skripsi ini saya persembahkan untuk bapak, ibu, dan ketiga saudara saya serta keluarga saya yang tercinta (*Nyoman Shinta Ade, Suryati, Bambang Ade Sumara, Maya Shinta Dewi, Komang Bayu Andriano dan semu keluargaku tercinta*) yang telah banyak berkorban dan banyak mengajarkan arti dalam kehidupan yang telah saya jalani selama ini. Kalian juga adalah alasan saya untuk selalu bertahan dalam menghadapi berbagai masalah yang datang, hingga saya dapat sampai dititik ini. Terimakasih untuk segala sesuatu yang telah kalian berikan.

Terimakasih untuk *Ibu Ghani Nurfiana Fadma Sari dan partner PKM-ku Ferdiansah dan Tania Tandi Rerung* yang sudah mau berjuang bersama dalam menjalankan segala tanggung jawab serta tugas yang diberikan.

Terimakasih untuk Walina Chichilia untuk waktu yang telah kita lalui bersama baik suka maupun duka. Semoga kita selalu diberi kesehatan, kesuksesan, perlindungan dan jalan terbaik nantinya dalam menghadapi waktu yang akan datang.

Terimakasih untuk semua teman-temanku: Shofi, Nindita, Wan, Dwi, Lutvi, Ipul, Anangga, Kadek, Nilam CS, Anak Kos Griya Adi, Buk Diah dan semua yang berkontribusi dalam memberikan masukan hal positif serta hiburan selama disolo. Dan terimakasih untuk semua pihak yang tidak bisa disebutkan satu persatu yang telah membantu proses penyusunan skripsi ini.

Om Shanti, Shanti, Shanti Om..

### **PERNYATAAN**

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang perna diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang sepengetahuan 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 pustaka.

Apabila skripsi ini terdapat jiplakan dari penelitiaan/karya ilmiah/skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum. Demikian pernyataan ini saya buat sebagaimana mestinya.

Surakarta, 3 Maret 2021

Tu Bagus Ragil Permadi

### KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat, kekuatan dan berkat sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Skripsi ini disusun untuk memenuhi syarat untuk mencapai derajat Sarjana Farmasi (S. Farm.) progam studi S-1 Farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta. Skripsi dengan judul "KAJIAN PUSTAKA AKTIVITAS SITOTOKSIK TANAMAN SIRSAK (Annona muricata L.) PADA SEL KANKER T47D DAN PENGARUHNYA TERHADAP EKSPRESI PROTEIN P53 DAN BAX" ini diharapkan dapat bermanfaat bagi perkembangan dan kemajuan ilmu kefarmasian.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa dalam penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan dorongan, dan dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu dalam kesempatan kali ini penulis mengucapkan terimakasih kepada :

- Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan atas lolosnya pendanaan Program Kreativitas Mahasiswa Penelitian Eksakta (PKM-PE) Tahun 2020.
- 2. Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA. selaku Rektor Universitas Setia Budi Surakarta atas pemberian apresiasi kepada mahasiswa peserta Progam Kreatifitas Mahasiswa Tahun 2020.
- 3. Dr. apt. Wiwin Herdwiani, M.Sc. selaku pembimbing utama atas kesabaran dan kebijaksanaannya, yang telah membimbing dan mengarahkan selama proses penelitian, penulisan dan penyusunan naskah skripsi ini.
- 4. apt. Ghani Nurfiana Fadma Sari, M.Farm. selaku pembimbing pendamping dan pembimbing dalam progam kreativitas mahasiswa (PKM) atas bimbingan, saran, kesabaran dan dukungannya selama penelitian, penulisan dan penyusunan naskah skripsi ini.
- 5. Seluruh dosen di fakultas farmasi yang telah memberikan bekal ilmu pengetahuan kepada penulis selama dibangku kuliah.
- 6. Semua pihak yang telah membantu penulis dalam penyusunan skripsi ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa penulisan ini masih jauh dari sempurna, oleh sebab itu, segala kritik dan saran dari pembaca sangat diharapkan. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembaca, penulis dan kita semua. Semoga Tuhan selalu melimpahkan kasih dan sayangnya serta rahmatnya kepada kita semua, Swaha.

Surakarta, 3 Maret 2021

Penulis,

Tu Bagus Ragil Permadi

# DAFTAR ISI

		Halama	an
HALAM	AN.	TUDUL	i
PENGES	AH	AN SKRIPSI	. ii
KAJIAN	PUS	TAKA AKTIVITAS	. ii
HALAM	AN I	PERSEMBAHAN	iii
PERNYA	ATA.	AN	iv
KATA P	ENG	ANTAR	. v
DAFTAF	R ISI		vii
DAFTAF	R GA	MBAR	ix
DAFTAF	R TA	BEL	. x
DAFTAF	R SIN	NGKATAN	хi
INTISAR	u		ĸii
ABSTRA	CT.	x	iii
BAB I		NDAHULUAN Latar Belakang Rumusan Masalah Tujuan Penelitian Kegunaan Penelitian	. 1
BAB II	A. B.	JAUAN PUSTAKA	.5 .6 .6 .7 .8 .8 .9 .9

	D.	Ekspresi Gen dan Apoptosis	. 10
	E.	Protein P53	
	F.		
		1. Traditional Review	
		2. Systematic Mapping Study atau Scoping Study	
		3. Systematic Literature Review atau Systematic Review	
		(SLR)	. 15
	G.	Landasan Teori	
BAB III	ME	TODE PENELITIAN	17
D. 111	A.	Pendekatan Penelitian	
	B.	Subjek Penelitian	
	۵.	Kriteria Inklusi	
		Kriteria eksklusi	
	C.		
	D.		
	Ē.	Teknik Analisis Data	
		Reduksi data	
		Penyajian data	
		Kesimpulan/verifikasi	
	F.	Jalannnya Penelitian	
		*	
BAB IV	HA	SIL DAN PEMBAHASAN	. 21
	A.	Data Hasil Pencarian Sumber Literatur	
	B.	Kajian aktivitas sitotoksik	
	C.	Kajian pengaruh ekspresi protein	. 25
BAB V	KE	SIMPULAN DAN SARAN	. 28
		Kesimpulan	
	B.	Saran	
DAFTAR	DII	STAKA	20

# DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Daun, biji dan buah sirsak	5
Gambar 2. Tanaman sirsak (Annona muricata L.)	6
Gambar 3. Apptotic Pathway of Cancer	11
Gambar 4. Regulasi Protein Keluarga Bcl-2	12
Gambar 5. P53 Signaling Pathway	13
Gambar 6. Langkah-Langkah Penelitian Studi Literatur	17
Gambar 7. Jalannya Penelitian	20
Gambar 8. Hasil Pencarian Sumber Literatur (n= jumlah artikel)	21

# DAFTAR TABEL

Halar	nan
Tabel 1. Hasil kajian aktivitas sitotoksik Annona muricata L. terhadap sel kanker T47D	22
Tabel 2. Hasil kajian kandungan senyawa tanaman sirsak ( <i>Annona muricata</i>	L.)
yang memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker	
Tabel 3. Hasil kajian ekspresi protein p53 dan bax	26

## **DAFTAR SINGKATAN**

Linn (Linnaeus)

Covid-19 (Coronavirus disease 2019)

Mm (Milimeter)

DNA (Deoksiribonukleat)

IC<sub>50</sub> (Inhibitor concentratrion)

DMEM (Dulbeccos modified eagle medium)

CO<sub>2</sub> (Carbon dioksida)

°C (Celcius)

Caspase (Cystein aspartylspesific protease)

Cdk-2 (Cyclin dependent kinase-2)

SLR (Systematic literature review)

μg/mL (Mikrogram per mililiter)

ng/mL (Nanogram per mililiter)

PCR (Polymerase chain reaction)

Bcl-2 (B-cell lymphoma 2)

### **INTISARI**

# PERMADI, TBR., 2021, KAJIAN PUSTAKA AKTIVITAS SITOTOKSIK TANAMAN SIRSAK (*Annona muricata* L.) PADA SEL KANKER T47D DAN PENGARUHNYA TERHADAP EKSPRESI PROTEIN *P53 DAN BAX*.

Kanker payudara adalah penyakit yang dipicu oleh perkembangan sel yang tidak terkendali (abnormal) pada jaringan payudara baik berasal dari epitel duktus (kanker duktal) dan lobulus (kanker lobular). Penyebab kanker payudara umumnya terjadi akibat kerusakan pada DNA yang menyebabkan terjadinya mutasi genetik. Tanaman sirsak mengandung senyawa seperti alkaloid, tanin, dan beberapa kandungan kimia lainnya termasuk asetogenin yang menjadi senyawa utama yang memiliki aktivitas sitotoksik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas sitotoksik *Annona muricara* L. terhadap kultur sel kanker payudara T47D dan mengetahui pengaruhnya terhadap ekspresi protein P53 dan BAX.

Penelitian ini dilakukan dengan metode kajian literatur untuk mengetahui aktivitas sitotoksik *Annona muricata* L. dan pengaruhnya terhadap eskpresi protein P53 dan BAX pada kultur sel kanker payudara T47D. Kajian literatur dilakuakn dengan proses pencarian informasi melalui database Google Scholar, Science Direct, dan NCBI (*National Centre for Biotechnology Information*). Informasi yang diperoleh kemudian dianalisis dan diinterpretasikan sedemikian rupa sehingga dapat digunakan untuk memecahkan masalah yang ada.

Hasil kajian aktivitas sitotoksik menunjukkan bahwa *Annona muricata* L. memiliki aktivitas sitotoksik pada kultur sel kanker T47D dengan parameter nilai IC<sub>50</sub>. Daun sirsak memiliki nilai IC<sub>50</sub> sebesar 1,52 μg/mL, biji sirsak memiliki nilai IC<sub>50</sub> sebesar 31,38 μg/mL, dan untuk buah sirsak memiliki nilai IC<sub>50</sub> sebesar 329,19 μg/mL (Ika dan Ety, 2014). Hasil kajian pengaruh ekspresi protein pada sel kanker menunjukkan bahwa Asetogenin pada tanman sirsak (*Annona muricata* L.) meningkatkan beberapa ekspresi protein seperti P53 dan BAX dengan mengaktifkan, menstabilkan dan mengakumulasi bax dimitokondria (jalur intrinsik) yang berfungsi sebagai agen proapotosis sehingga siklus sel akan berhenti pada fase G1 dan menyebabkan apoptosis dapat terjadi.

Kata-kata kunci : Sitotoksik, *Annona muricata* L., T47D, IC50 dan Ekspresi protein.

### **ABSTRACT**

# PERMADI, TBR., 2021, LITERATURE REVIEW OF PLANT CYTOTOXIC ACTIVITIES SIRSAK (Annona muricata L.) IN T47D CANCER CELLS AND ITS EFFECT ON PROTEIN P53 AND BAX EXPRESSION

Breast cancer is a disease that is triggered by the uncontrolled development of cells (abnormal) in breast tissue originating from both the ductal epithelium (ductal cancer) and lobules (lobular cancer). The cause of breast cancer generally occurs due to damage to the DNA that causes genetic mutations. Soursop plants contain compounds such as alkaloids, tannins, and several other chemical substances including acetogenin which is the main compound that has cytotoxic activity. This study aims to determine the cytotoxic activity of *Annona muricara* L. against the T47D breast cancer cell culture and to determine its effect on the expression of P53 and BAX proteins.

This study was conducted using a literature review method to determine the cytotoxic activity of *Annona muricata* L. and its effect on P53 and BAX protein expression in T47D breast cancer cell culture. The literature review was carried out by the process of searching for information through the Google Scholar database, Science Direct, and NCBI (*National Center for Biotechnology Information*). The information obtained is then analyzed and interpreted in such a way that it can be used to solve existing problems.

The results of the cytotoxic activity study showed that *Annona muricata* L. had cytotoxic activity in the T47D cancer cell culture with the IC50 value parameter. Soursop leaves have an IC50 value of 1.52  $\mu g$  / mL, soursop seeds have an IC50 value of 31.38  $\mu g$  / mL, and for soursop fruit has an IC50 value of 329.19  $\mu g$  / mL (Ika and Ety, 2014). The results of the study on the effect of protein expression on cancer cells show that acetogenin in soursop (*Annona muricata* L.) increases several protein expressions such as P53 and BAX by activating, stabilizing and accumulating dimitochondrial bax (intrinsic pathway) which functions as a proapotosic agent so that the cell cycle will stop. in the G1 phase and causing apoptosis can occur.

Key words: Cytotoxic, Annona muricata L., T47D, IC50 and protein expression.

### **BABI**

### **PENDAHULUAN**

### A. Latar Belakang

Kanker adalah sebuah penyakit saat sel pada tubuh manusia mengalami pertumbuhan yang tidak normal atau tidak terkendali. Penyakit ini menjadi penyumbang kematian yang cukup tinggi di seluruh dunia dan merupakan masalah kesehatan utama yang menjadi penyebab kematian setelah penyakit kardiovaskuler. Kanker payudara adalah salah satu dari beberapa jenis kanker yang banyak terjadi. Kanker ini diakibatkan oleh tidak terkendalinya pertumbuhan sel di jaringan payudara. Sebagian besar kanker payudara dimulai di sel yang melapisi saluran (kanker duktal), beberapa dimulai di lobulus (kanker lobular), dan sebagian kecil dimulai di jaringan lain. Gejala umum yang muncul pada penderita kanker payudara adalah munculnya benjolan yang dapat diraba, umumnya lama kelamaan semakin mengeras, tidak beraturan dan terkadang menimbulkan nyeri pada payudara. Pada kondisi tertentu juga dapat terjadi perubahan ukuran, bentuk, terjadi kerutan di kulit payudara yang menyerupai kulit jeruk, keluarnya cairan seperti nanah. (Suryaningsih Sukaca, 2009).

Kanker payudara merupakan penyakit kanker dengan persentase kasus sebesar 43,3% dan persentase kematian (setelah dikontrol oleh umur) akibat kanker ini sebesar 12,9%. Pada negara Indonesia penyakit ini menjadi peringkat kedua setelah kanker leher rahim (serviks). Angka kejadian (prevalensi) tertinggi kanker ini ada di Provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta dengan prevalensi sebesar 2,4% (Kemenkes RI, 2015).

Penanganan kanker umumnya dapat dilakukan melalui tindakan operasi, kemoterapi, dan radioterapi. Beberapa tindakan tersebut dapat memberikan dampak yang tidak diinginkan pada tubuh pasien. Obat kemoterapi antikanker memiliki mekanisme yang tidak spesifik yang dapat mengkibatkan rusaknya sel tubuh dan belum dapat dipastikan memberikan hasil terapi yang diharapkan. Permasalahan yang sering muncul dalam pengobatan kanker adalah resistensi obat kemoterapi, munculnya efek samping yang timbul seperti rasa tidak nyaman pada

perut yang mengakibatkan mual dan muntah serta turunnya sistem imun tubuh yang mengakibatkan munculnya sariawan dan kerontokan rambut. Dampak – dampak yang terjadi pada pasien yang dikemoterapi tersebut menuntut perlu adanya pengobatan herbal (bahan alam) sebagai alternatif terapi antikanker yang minim efek samping (Gavamukulya *et al.*, 2014).

Bahan alam yang memiliki efek sitotoksik adalah tumbuhan sirsak (*Annona muricata* L.). Tumbuhan sirsak merupakan bahan alam yang mengandung senyawa metabolit sekunder di beberapa bagian tanaman seperti daun, biji dan buah sirsak. Banyak penelitian yang sudah dilakukan dan telah berhasil diisolasi senyawa asetogenin, alkaloid, asam lemak, minyak esensial, flavonoid, saponin, triterpenoid, fitosterol, dan senyawa polifenol yang kemungkinan besar juga memiliki efek antikarsinogenesis. Asetogenin memiliki aktivitas sitotoksik yang besar dan berpotensi sebagai antiproliferasi terhadap kanker (Orlando *et al.* 2010). Penggunaan ekstrak berbagai bagian dari tanaman sirsak sebagai alternatif pengatasan kanker lebih tidak beresiko jika dibandingkan dengan proses kemoterapi dan radiasi (Sawant, 2014).

Ketika sel normal mengalami perubahan genetik (mutasi) yang kemudian berkembang menjadi sel kanker melalui proses karsinogenesis, akan terjadi aktivasi proto-onkogen dan inaktivasi gen penekan tumor yang dapat memicu pembentukan tumor tersebut secara lebih cepat. Protein P53 berperan mengatur represi dan aktivasi transkripsi sejumlah gen-gen *downstream* yang berperan vital dalam respon sel dengan adanya stres yang ditimbulkan oleh proses mutasi dan pembentukan sel kanker. Protein BAX merupakan salah satu regulator apoptosis dari famili Bcl-2 yang berperan dalam proses apoptosis. Protein ini nantinya akan melepaskan molekul pro-apoptosis seperti sitokrom-c dan *Apoptotic Inducing Factor* (AIF) (Wong, 2011).

Dengan adanya fakta-fata mengenai kanker diatas pentingnya dilakukannya penelitian lebih lanjut mengenai aktivitas dari beberapa bagian tanaman sirsak (*Annona muricata* L.) sebagai salah satu senyawa antikanker yang berperan dalam ekspresi genetik protein-protein seperti P53 dan BAX. Penelitian ini dilakukan dengan metode kajian literatur dengan tahapan yang telah ditentukan karena

keterbatasan peneliti melakukan penelitian secara langsung dilaboratorium akibat pandemi *Covid-19* yang sedang terjadi. Metode kajian literatur dinilai sesuai digunakan dimasa pandemi pada saat ini karena dengan metode ini memudahkan peneliti dalam melakukan identifikasi, pengumpulan data-data penelitian dan analisis data tanpa perlu terjun langsung ke laboratorium penelitian.

### B. Rumusan Masalah

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

Pertama, Bagaimana aktivitas sitotoksik tanaman sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap sel kanker payudara T47D berdasarkan kajian litelatur ?

Kedua, Apakah senyawa yang terkandung didalam tanaman sirsak (*Annona muricata* L.) yang memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker T47D ?

Ketiga, Bagaimana pengaruh tanaman sirsak (*Annona muricata* L.) dalam meningkatkan ekspresi gen protein P53 dan BAX terhadap apoptosis sel kanker payudara T47D berdasarkan kajian litelatur ?

# C. Tujuan Penelitian

Pertama, mengetahui efek sitotoksik tanaman sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap sel kanker payudara T47D.

Kedua, mengetahui kandungan senyawa didalam tanaman sirsak (*Annona muricata* L.) yang memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker T47D.

Ketiga, mengetahui pengaruh tanaman sirsak (*Annona muricata* L.) dalam meningkatkan ekspresi protein gen P53 dan BAX terhadap apoptosis sel kanker payudara T47D.

### D. Kegunaan Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah tentang kemampuan beberapa bagian tanaman sirsak (*Annona muricata* L.) seperti daun, biji dan buah sirsak dalam aktivitasnya sebagai bahan alternatif pengobatan kanker dan juga untuk memberikan kontribusi ilmiah terhadap penelitian-penelitian mengenai uji sitotoksik selanjutnya melalui studi literatur.