

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN SIRSAK TERHADAP DERAJAT HISTOPATOLOGI PADA TIKUS WISTAR KARSINOMA HEPATOSELULER YANG MENDAPAT TERAPI STANDAR SORAFENIB

Nanda Putri Mardiana Sinaga¹, Neni Susilaningsih²,

¹Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

²Staf Pengajar Ilmu Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro,
Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang-Semarang 50275, Telp. 02476928010

ABSTRAK

Latar Belakang: Karsinoma hepatoseluler/ *hepatocellular carcinoma* (HCC) merupakan penyakit neoplasma ganas primer hepar tersering yang terdiri dari sel menyerupai hepatosit dengan derajat diferensiasi bervariasi. Pemberian sorafenib pada terapi HCC dikembangkan untuk melawan kinase onkogenik yang mampu memperpanjang kelangsungan hidup pasien HCC. Daun sirsak mengandung hingga 17 senyawa *acetogenin* yang memiliki efek sitotoksik yang dapat menekan pertumbuhan kanker dan juga memiliki efek hepatoprotektif. Induksi apoptosis oleh *acetogenins* dapat secara selektif terhadap sel kanker tertentu sehingga pemberian ekstrak daun sirsak berpotensi memiliki efek kemoterapi pada karsinoma hepatoseluler tikus wistar yang diinduksi DEN. **Tujuan:** Membuktikan pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak sebagai suplemen terapi standar sorafenib terhadap derajat histopatologi hepar tikus wistar karsinoma hepatoseluler. **Metode:** Penelitian *experimental* dengan desain *post test only control group design* pada tikus jantan. Sampel penelitian sebanyak 24 tikus dibagi 3 kelompok dengan perlakuan yang berbeda. Kelompok P1 diinduksi DEN dan diberikan terapi standar sorafenib serta ekstrak daun sirsak, Kelompok K1 diinduksi DEN dan diberikan terapi standar sorafenib tanpa ekstrak daun sirsak, dan Kelompok KII diberikan hanya diinduksi DEN tanpa pemberian ekstrak daun sirsak dan tanpa sorafenib. **Hasil:** Uji beda *Post Hoc* berdasarkan kelompok perlakuan didapatkan bahwa antara perlakuan P1 terhadap K1 didapatkan nilai $P = 0,003$, P1 terhadap KII nilai $P = <0,001$ dan K1 terhadap KII nilai $P = <0,001$, sehingga dapat disimpulkan antara kelompok P1 terhadap K2 berbeda bermakna ($P < 0,05$), begitu juga antara kelompok P1 terhadap KII terdapat perbedaan bermakna ($P < 0,05$), dan antara kelompok K1 terhadap KII terdapat perbedaan bermakna ($P < 0,05$). Derajat histopatologi hepar kelompok P1 lebih rendah dibanding kelompok K1 dan KII dan derajat histopatologi hepar kelompok K1 lebih rendah dibanding kelompok KII. **Kesimpulan:** Pemberian ekstrak daun sirsak berpengaruh terhadap derajat histopatologi pada tikus wistar karsinoma hepatoseluler yang mendapat terapi standar sorafenib.

Kata Kunci: Ekstrak daun sirsak, derajat histopatologi, karsinoma hepatoseluler, sorafenib, *Diethylamine*

ABSTRACT

THE EFFECT OF GIVING SIRSAK LEAF EXTRACT ON HISTOPATHOLOGICAL DEGREES IN HEPATOSELULER WISTAR KARSINOMA RATS THAT GET THERAPY SORAFENIB STANDARDS

Background: Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary malignant neoplastic disease consisting of cells resembling hepatocytes with varying degrees of differentiation. Giving sorafenib on HCC therapy was developed to fight oncogenic kinases that can prolong the survival of HCC patients. Soursop leaves contain up to 17 acetogenin

compounds which have cytotoxic effects which can suppress cancer growth and also have hepatoprotective effects. The induction of apoptosis by acetogenins can be selectively against certain cancer cells so that the administration of soursop leaf extract has the potential to have a chemotherapy effect on hepatocellular carcinoma of wistar rats induced by DEN.

Aim: Proving the effect of giving soursop leaf extract as a standard therapeutic supplement sorafenib to the histopathological degree of liver of Wistar rat hepatocellular carcinoma

Methods: Experimental research with post test only control group design in male rats. Research samples were 24 rats divided into 3 groups with different treatments. The P1 group was induced by DEN and given standard therapy of sorafenib and soursop leaf extract, the K1 group was induced by DEN and given standard therapy sorafenib without soursop leaf extract, and the KII group was given only DEN induced without soursop leaf extract and without sorafenib.

Result: Post Hoc different test based on treatment group found that between P1 treatment with KI $P = 0.003$, PI against KII $P = <0.001$ and KI against KII $P = <0.001$, so it can be concluded that the PI group against K2 was significantly different ($P <0.05$), as well as between the PI group and KII there were significant differences ($P <0.05$), and between the KI groups and KII there were significant differences ($P <0.05$). The degree of liver histopathology of the PI group was lower than that of the KI and KII groups and the liver histopathology level of the KI group was lower than the KII group.

Conclusion: The application of soursop leaf extract has an effect on the histopathological degree in wistar rats of hepatocellular carcinoma which received standard therapy sorafenib.

Key Words: Soursop leaf extract, histopathological degree, hepatocellular carcinoma, sorafenib, Diethylamine

PENDAHULUAN

Karsinoma hepatoseluler/*hepatocellular carcinoma* (HCC) merupakan penyakit neoplasma ganas primer hepar tersering yang terdiri dari sel menyerupai hepatosit dengan derajat diferensiasi bervariasi.¹ HCC sudah menjadi masalah kesehatan global, merupakan kanker kelima ter banyak di dunia, yaitu 5,4% dari semua jenis kanker, dan penyebab kematian ketiga ter tinggi akibat kanker.^{2,3} Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013, prevalensi kanker di Indonesia adalah 1,4 per 1000.⁴ Insidensi kanker di Indonesia

pada laki-laki adalah 11:100.000 dan pada wanita 3:100.000 penduduk.⁵ Tingkat insidens kanker hepar pada laki-laki tiga kali lebih tinggi daripada wanita dan dari tahun 2005-2009 angka insidensi meningkat menjadi 2,3% per tahun pada laki-laki dan 1,3% pada wanita.⁶

Sebagian besar HCC pada manusia muncul dengan latar belakang hepatitis kronis atau sirosis.¹ Negara-negara di kawasan Asia Tenggara dan Afrika yang termasuk dalam kategori wilayah endemik infeksi virus hepatitis B (HBV) memiliki angka kejadian tertinggi terhadap kanker hati.

Respons imun dalam tubuh yang teraktifasi ketika munculnya sel kanker diperankan oleh komponen imunitas seluler yaitu sel mononuklear, termasuk sel NK (*natural killer*) dan sel T sitotoksik (*CTL: cytotoxic T lymphocyte* atau sel T CD8⁺) yang menghasilkan perforin dan granzim, yang memacu apoptosis sehingga dapat berfungsi sebagai penghambat proses pertumbuhan tumor (fungsi efektor) dan fungsi *immunosurveillance*.^{3,7}

Terdapat lesi prekursor berupa foci displastik terdiri dari SCC dan LCC, nodul displastik berupa LGDN dan HGDN, dan HCC yang dibagi atas HCC awal dan progresif. Masing-masing memiliki derajat diferensiasi dan gambaran histologi berbeda dengan berbagai pulasan. Gambaran histopatologi pada HCC awal berbeda dengan gambaran pada HCC progresif. Batas HCC awal biasanya tidak jelas, sel tumor tumbuh menggantikan ikatan hepatosit non-neoplastik tanpa membentuk kapsul. Rata-rata ukuran HCC awal adalah 11,9 mm. HCC awal umumnya berdiferensiasi baik dan terdiri atas sel-sel neoplastik kecil (sitologik berkenaan dengan SCC) dengan peningkatan rasio N/C yang tersusun dalam pola trabekula tidak teratur dan tipis pada perbatasan tumor dan nontumor,

serta dengan atau tanpa struktur pseudoglandular. Densitas sel lebih dari dua kali dibanding parenkim hepar sekitar. Pemeriksaan teliti dengan kekuatan rendah pada bagian peningkatan densitas sel dapat membantu tidak melewatkan wilayah HCC berdiferensiasi baik.⁸ Sedangkan HCC progresif HCC progresif biasanya berdiferensiasi kurang baik dan sering membentuk subnodul dengan diferensiasi lebih buruk.⁸ HCC ini berbatas jelas, sering berkapsul, terdapat arteri nontriadal, serta memperlihatkan gambaran histologis tipikal. CD34 positif pada sinusoid dari tumor. Ada risiko kecil metastasis intrahepatik tumor dan invasi ke dalam vena porta.^{8,9}

Dewasa ini selama lebih dari 5 tahun terakhir terapi utama yang dipakai untuk HCC stadium lanjut adalah molekuler *targeted therapy*.¹⁰ Pengenalan sorafenib untuk pengobatan HCC telah menandai masuknya onkologi hepar ke dalam era yang ditargetkan. Pemberian sorafenib pada terapi HCC dikembangkan untuk melawan kinase onkogenik yang mampu memperpanjang kelangsungan hidup pasien HCC. Pada tumor HCC, aktivasi kinase C-RAF terlihat pada model xenograf tumor manusia, yang artinya bahwa sebagian besar khasiat sorafenib di HCC terjadi dari penghambatan kinase

selain RAF. Dalam pengerjaanya, sorafenib menghambat tirosin kinase reseptor untuk faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF), faktor pertumbuhan turunan trombosit β (PDGF- β), tirosin kinase FMS seperti (Flt3), FMS, atau c-kit. Oleh karena itu, penggunaan sorafenib di HCC menawarkan terapi bertarget untuk diidentifikasi.

Pengobatan kanker dengan mengangkat jaringan kanker dengan operasi atau dengan mematikan sel kanker tidak dapat meng-atasi kanker yang sudah mengalami metastasis. Pengangkatan jaringan kanker pada umumnya tidak bisa tuntas menghilangkan kanker karena kemungkinan ada jaringan yang masih tertinggal dan dapat tumbuh menjadi jaringan kanker baru. Terapi kemoterapi dan radioterapi kurang selektif dalam membunuh sel kanker, seringkali sel normal juga ikut rusak dan mati sehingga tidak aman untuk sel normal.¹¹ Oleh karena itu, pilihan pengobatan baru yang aman, efektif dan selektif untuk penyakit kanker sangat penting untuk diteliti.¹² Penemuan obat baru anti-kanker yang dilakukan dengan mengeksplorasi bahan alam sangat berpotensi untuk dikembangkan.¹³ Salah satunya adalah tanaman daun sirsak juga memiliki khasiat berupa antitumor, antiinflamasi,

antihiperlipidemik, antihiperqlikemik, serta antioksidan yang berasal dari senyawa aktif *acetogenins* yang dimilikinya.¹⁴ Daun sirsak mengandung hingga 17 senyawa *acetogenin* yang memiliki efek sitotoksik. Senyawa *acetogenins* pada daun sirsak mengandung beberapa komponen yang dapat menekan pertumbuhan kanker dan juga memiliki efek hepatoprotektif.¹⁵ Penelitian tersebut menunjukkan bahwa induksi apoptosis oleh *acetogenins* dapat secara selektif terhadap sel kanker tertentu. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk melihat pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak terhadap derajat histopatologi hepar pada tikus wistar karsinoma hepatoseluler yang mendapat terapi standar sorafenib.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian *true experimental* dengan desain *post test only control group design* pada tikus. Perlakuan yang diberikan yaitu dengan memberikan ekstrak daun sirsak, sedangkan keluarannya (*outcome*) adalah derajat histopatologi hepar tikus.

Besar sampel ditentukan berdasarkan kriteria WHO dalam *Research Guideline for Evaluating The Safety and Efficacy of Herbal Medicines*, yaitu minimal 5 ekor tiap kelompok.

Penelitian ini menggunakan 8 ekor tikus untuk setiap kelompok sebagai antisipasi apabila terjadi *drop out* saat adaptasi dan perlakuan. Terdapat dua kelompok kontrol dan satu kelompok perlakuan, sehingga berdasarkan ketentuan tersebut didapatkan jumlah sampel keseluruhan adalah 24 sampel.

Penelitian dilakukan selama 19 minggu (1 minggu adaptasi, 6x induksi karsinogen DEN dengan interval 1 minggu sampai minggu ke 7 dan dibiarkan hingga minggu ke 17, minggu ke 18 dan 19 pemberian ekstrak daun sirsak) menggunakan sampel penelitian 24 ekor tikus wistar jantan dengan usia 6-7 minggu dan berat badan minimal 140-170 gram. Sampel dibagi menjadi 3 kelompok secara *simple random sampling*, masing masing kelompok terdapat 8 ekor tikus. Variabel bebas dari penelitian ini adalah ekstrak daun sirsak, dan variabel terikatnya adalah derajat histopatolog. K1 : kelompok kontrol 1 dari randomisasi sampel, diinduksi DEN tanpa diberi ekstrak daun sirsak, diberi sorafenib mulai minggu ke 18 dilanjutkan sampai selama 2 minggu. K2 : kelompok kontrol 2 dari randomisasi sampel, diberi induksi DEN, tanpa ekstrak daun sirsak dan sorafenib. P1 : Kelompok perlakuan dari randomisasi sampel diinduksi DEN dan diberi ekstrak

daun sirsak dosis 100 mg/kgBB per oral/hari. Ekstrak daun sirsak diberikan bersama dengan Sorafenib mulai minggu ke 18, dan dilanjutkan sampai selama 2 minggu. Pada akhir minggu ke-19 dilakukan terminasi tikus lalu dilanjutkan pengambilan jaringan hepar dan pembuatan preparat. Derajat histopatologi diamati secara mikroskopis dengan pewarnaan H&E, dihitung jumlah skor nodul hiperplastik ditambah skor sel karsinoma hepatoseluler. Penghitungan dilakukan pada 5 lapangan pandang, dengan pembesaran 400x. Pembacaan preparat dilakukan oleh ahli patologi anatomi. Data yang didapatkan dilakukan uji normalitas data dengan uji Shapiro-Wilk untuk melihat sebaran distribusi data. Dari uji tersebut didapatkan data terdistribusi normal sehingga dapat dilakukan uji beda *One Way Anova* untuk menganalisis perbedaan antar kelompok yang dilanjutkan dengan uji *Post Hoc*.

HASIL PENELITIAN

Pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak terhadap derajat histopatologi pada tikus wistar karsinoma hepatoseluler yang mendapat terapi standar sorafenib dapat dilihat pada tabel di bawah ini. Data primer yang didapatkan dilakukan uji normalitas data untuk melihat sebaran

distribusi data menggunakan uji *Saphiro-Wilk*.

Tabel 1. Hasil uji *Saphiro-Wilk* berdasarkan kelompok perlakuan

Tests of Normality				
Data	Kelompok	Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.
	P1	.961	5	.814
	P2	.944	6	.692
	P3	.917	6	.487

a. Lilliefors Significance Correction

Kelompok	Mean ± SD	Median (min – max)	p [¶]
PI	2,88 ± 0,23	2,8 (2,6 – 3,2)	0,814**
KI	3,90 ± 0,52	3,8 (3,2 – 4,6)	0,692**
KII	6,00 ± 0,55	6,0 (5,2 – 6,6)	0,487**

Keterangan : ** Normal; [¶] *Shapiro-wilk*

Hasil uji *Saphiro Wilk* menunjukkan bahwa data yang diperoleh memiliki distribusi normal pada ketiga kelompok ($p > 0,05$) sehingga dilakukan uji statistik One Way Anova untuk melihat apakah terdapat perbedaan yang bermakna pada kelompok perlakuan.

Hasil uji *One way Anova* didapatkan hasil signifikan yang artinya terdapat perbedaan pada rerata skor derajat histopatologi hepar dari 3 kelompok yang diuji ($p < 0,05$) yaitu sekitar $< 0,001$. Untuk melihat pada kelompok mana terdapat perbedaan rerata skor derajat histopatologi hepar yang bermakna dilakukan uji *Post Hoc*.

Tabel 2. Hasil uji *Post Hoc* berdasarkan kelompok perlakuan

Kelompok	KI	KII
P1	0,003*	$< 0,001$ *
KI	–	$< 0,001$ *

Keterangan : * Signifikan

Hasil uji *Post Hoc* diperoleh hasil antara perlakuan K1 terhadap K2 didapatkan nilai $P = < 0,001$, K1 terhadap P1 nilai $P = < 0,003$ dan K2 terhadap P nilai $P = < 0,001$, sehingga dapat disimpulkan antara kelompok K1 terhadap K2 berbeda bermakna ($P < 0,05$), begitu juga antara kelompok K2 terhadap P berbeda bermakna ($P < 0,05$) dan antara kelompok K1 terhadap P1 terdapat perbedaan bermakna ($P < 0,05$).

PEMBAHASAN

Perbedaan gambaran mikroskopis hepar mencit antara kelompok Perlakuan 1 dan Kontrol II .

Hasil uji statistik pada penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antara kelompok KII, yaitu kelompok tikus wistar yang diinduksi DEN tanpa mendapat terapi standar sorafenib dan ekstrak daun sirsak dengan PI, yaitu kelompok tikus wistar yang diinduksi DEN dan mendapat terapi standar sorafenib dan ekstrak daun sirsak. Penelitian ini didapatkan skor kerusakan hepar tertinggi pada kelompok KII, sehingga tingkat kerusakan hepar lebih berat dibandingkan PI yang mana berdasarkan uji Post Hoc terdapat perbedaan bermakna antara KII dan PI ($p > 0,05$) sekitar $< 0,001$. Perbedaan bermakna pada skor derajat histopatologi hepar ini dinilai dengan metode modifikasi dari cara yang dilakukan oleh Abe et al (2012) dengan menjumlahkan skor nodul hiperplastik dan skor karsinoma hepatoseluler.⁴²

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa induksi DEN pada tikus wistar memacu kerusakan jaringan hepar yang ditandai dengan peningkatan derajat histopatologi hepar dan secara signifikan meningkatkan marker tumor.²² Lesi pada hepatokarsinogenesis dapat diamati secara

makroskopis dan mikroskopis pada jaringan hepar yang merupakan fokus preneoplastik dan noduk tumor pada tahap promosi.²³

Kelompok KII memiliki derajat histopatologi hepar dengan skor kerusakan yang lebih tinggi dibanding kerusakan pada derajat histopatologi kelompok PI. Skor nodul hiperplastik kelompok KII yang muncul mencapai kurang dari 25 % sedangkan pada kelompok PI skor nodul hiperplastik yang muncul mulai dari tanpa adanya nodul hingga kurang dari 25 %. Begitu pula dengan karsinoma hepatoseluler yang timbul pada kelompok KII mulai dari 25% sampai mencapai lebih dari 75 % sedangkan pada kelompok PI hasil yang diperoleh mulai dari tidak adanya HCC sampai timbulnya HCC kurang dari 25 %. Hal ini menunjukkan bahwa derajat histopatologi hepar dengan kelompok yang diberi ekstrak daun sirsak dan terapi sorafenib lebih rendah dibanding kelompok yang diinduksi DEN saja. Hasil ini menunjukkan bahwa ekstrak daun sirsak dapat menghambat proses hepatokarsinogenesis dan proses terbentuknya nodul hiperplastik. Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa kelompok yang diberi ekstrak daun sirsak 50-100mg/KgBB memiliki luas nodul yang lebih kecil

dibanding kelompok yang hanya diinduksi DEN.⁴³

Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyebutkan bahwa *Annona muricata* memiliki berbagai macam senyawa pada daunnya salah satunya adalah flavanoid. Senyawa flavanoid ini dapat berfungsi sebagai antioksidan untuk penyanyit kanker, anti mikroba, anti virus, pengatur fotosintesi dan pengatur tumbuh.³⁸ Hasil penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun sirsak secara peroral mampu memicu kematian sel melalui mekanisme apoptosis dengan perbedaan indeks apoptosis yang signifikan antara kontrol positif dengan kelompok perlakuan.⁴⁰

Perbedaan gambaran mikroskopis hepar mencit antara kelompok Kontrol I dan Kontrol II.

Hasil uji statistik menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antara kelompok KII dengan kelompok KI, dimana kelompok KII yang hanya diinduksi DEN memiliki tingkat kerusakan hepar yang lebih tinggi dibandingkan kelompok KI yang diinduksi DEN dan diberi terapi standar sorafenib. Berdasarkan uji Post Hoc antara KII dan KI diperoleh hasil signifikan yang artinya terdapat perbedaan bermakna ($p < 0,05$) sekitar

0,003. Derajat histopatologi pada kelompok KII lebih besar dibanding kelompok KI yang ditandai dengan persentase skor HCC pada kelompok KII dari 25% hingga mencapai lebih dari 75% sedangkan persentase skor HCC pada kelompok KI mulai dari 0% (tidak ada HCC) sampai 50%.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian sorafenib terhadap tikus wistar yang telah diinduksi DEN dapat menekan proses hepatokarsinogenik. Hal ini sesuai dengan penelitian yang menunjukkan manfaat kombinasi terapi kemoembolisasi transarterial dengan pemberian sorafenib dapat mencegah rekurensi karsinoma hepatoseluler.³⁴ Pemberian sorafenib pada model tikus dengan dosis 10mg/kgBB dapat menurunkan tingkat angiogenesis menjadi 49%, sedangkan pada manusia uji klinis dengan pemberian dosis oral 400 mg yg diberikan setiap 12 jam selama 4 minggu meningkatkan kelangsungan hidup hingga 9,2 bulan dengan menghambat proliferasi sel dan angiogenesis yang berperan dalam proses pertumbuhan kanker.³⁵

Perbedaan gambaran mikroskopis hepar mencit antara kelompok Perlakuan I dan Kontrol I.

Hasil uji statistik menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antara

kelompok KI yaitu kelompok yang diinduksi DEN dan diberi terapi standar sorafenib dengan kelompok PI yaitu kelompok yang diinduksi DEN dan diberi terapi standar sorafenib dan ekstrak daun sirsak. Kelompok KI memiliki tingkat kerusakan hepar yang sedikit lebih tinggi dibandingkan kelompok PI. Berdasarkan uji Post Hoc yang dilakukan antara KI dan PI diperoleh perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) sekitar $> 0,001$. Hasil derajat histopatologi yang dinilai secara mikroskopis dari 5 lapangan pandang pada kelompok KI diperoleh skor HCC sebesar 0 % (tidak ada HCC) sampai 50% sedangkan skor HCC pada kelompok PI diperoleh sebesar 0% (tidak ada HCC) sampai kurang dari 25%. Sementara itu, apabila dibandingkan dengan skor nodul antara kelompok KI dengan PI maka pada KI diperoleh hasil sebesar 0% (tidak ada nodul) sampai 50% sedangkan pada kelompok PI diperoleh skor sebesar 0% (tidak ada nodul) hingga kurang dari 25%.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa derajat histopatologi pada kelompok PI yang memperoleh terapi standar sorafenib dan ekstrak daun sirsak lebih rendah dibanding kelompok KI yang hanya memperoleh terapi standar sorafenib tanpa ekstrak daun sirsak. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh

Susilaningsih (2016) yang menunjukkan bahwa ekstrak daun sirsak (*A. muricata*) dapat menghambat hepatokarsinogenesis tikus wistar yang diinduksi diethylnitrosamine melalui jalur imunologis ditunjukkan dengan peningkatan jumlah sel mononuklear dan penurunan ekspresi VEGF sebagai indikator peningkatan apoptosis dan penurunan proliferasi sehingga derajat histopatologi hepar lebih baik.¹

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Terdapat pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak terhadap derajat histopatologi pada tikus wistar karsinoma hepatoseluler yang mendapat terapi standar sorafenib. Pengaruh pemberian 100 mg/kg BB ekstrak ekstrak daun sirsak terhadap derajat histopatologi pada tikus wistar karsinoma hepatoseluler yang mendapat terapi standar sorafenib, yaitu sebagai berikut : derajat histopatologi hepar tikus wistar yang diinduksi DEN kelompok yang diberi Sorafenib lebih rendah dibanding kelompok kontrol secara bermakna, derajat histopatologi hepar tikus wistar yang diinduksi DEN kelompok yang diberi Sorafenib dan Ekstrak daun sirsak 100 mg/kgBB lebih rendah dibanding kelompok kontrol secara bermakna, derajat

histopatologi hepar tikus wistar yang diinduksi DEN kelompok yang diberi Sorafenib dan Ekstrak daun sirsak 100 mg/kg BB lebih rendah dibanding kelompok yang diberi Sorafenib secara bermakna.

Saran

Penelitian ini dapat dikembangkan dengan penelitian selanjutnya dengan menilai pengaruh ekstrak daun sirsak terhadap angiogenesis dan proliferasi sel pada karsinoma hepatoseluler.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hamilton JP, Gurakar A, Koteish A, Li ZP, Mezey E. Liver Cancer: 39th Annual topics in gastroenterology and hepato-biliary update conference. US: Maryland; 2013
2. Roncalli M, Terracciano L, Tommaso LD, David E, Colombo M. Liver precancerous lesions and hepatocellular carcinoma: The histology report. Digestive and Liver Disease 2011;43S:361-72.
3. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN. Robbins basic pathology. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2007. p. 664-6.
4. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Penyajian pokok-pokok hasil riset ke-sehatan dasar 2013. 2013, diunduh dari <http://terbitan.litbang-depkes.go.id/penerbitan/index.php/blp/catalog/book/48>
5. Pfizer. Pfizer Fact: The burden of cancer in Asia.2013 diunduh dari http://www.-pfizer.com/-files/products/cancer_in_asia.pdf.
6. American Cancer Society. Cancer facts & figures 2013. 2013, di unduh dari <http://-www.cancer.org/research/cancerfactsfigures/cancerfactsfigures/cancer-facts-figures-2013>.
7. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Immunity to tumors. In: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, editors. Cellular and mollecular immunology. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012; 389-405.
8. Park YN. Update on precursor and early lesions of hepatocellular carcinomas. Arch Pathol Lab Med. 2011;135:704-15.
9. Park YN, Kojiro M, Tommaso LD, Dhillon AP, Kondo F, Nakano M, et al. Ductular reaction is helpful in defining early stromal invasion, small hepatocellular carcinomas, and dysplastic nodules. American Cancer Society 2007;109(5): 915-23.

10. Padzur R. FDA approval for sorafenib tosylate. 2012 Available at:<http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-sorafenib-tosylate> (accessed 28October 2016)
11. King RJB, Cancer biology, 2nd Ed., London: Pearson Education Limited; 2000.
12. Gibbs JB. Anticancer drug targets: growth factor and growth factor signaling. *Journal of Clinical Investigation* 2000;105 (1): 9-13
13. Walaszek Z, Hanausek M, dan Slaga TJ. Mechanisms of lung cancer chemoprevention by D-Glucarate, Supplement American College of Physicians 2004; 125:128-133.
14. Tropical plant database. Database file for: Graviola (*Annona muricata*). Rainforest database 2012 [updated 2012 Dec 28; cited 2016 Jun 29]; Available from: <http://rain-tree.com/graviola.html>.
15. Adewole SO, Ojewole JAO. Protective effects of *Annona muricata* linn. (*Annonaceae*) leaf aqueous extract on serum lipid profiles and oxidative stress in hepatocytes of streptozotocin-treated diabetic rats. *Afr. J. Trad. CAM* 2009;6(1):30 - 41.
16. de Pedro N, Cautain B, Melguizo A, Vicente F, Genilloud O, Palaez F, et al. Mitochondrial complex I inhibitors, acetogenins, induce HepG2 cell death through the induction of complete apoptotic mitochondrial pathway. *J Bioenerg Biomembr.* 2013;45(1-2):153-64.
17. Hamizah S, Roslida AH, Fezah O, Tan KL, Tor YS, Tan CI. Chemopreventive Potential of *Annona muricata* L Leaves on Chemically-Induced Skin Papillomagenesis in Mice. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2012;13:2533-9
18. Susilaningsih, N. Efek Ekstrak Daun Rirsak (*A.muricata*) dalam Menghambat Hepatokarsinogenesis Tikus Wistar yang Diinduksi DEN. (Disertasi). Semarang : Universitas Diponegoro. 2016
19. Dhanasekaran R, Limaye A, Cabrera R. Hepatocellular carcinoma: Current trend in worldwide epidemiology, risk factors, diagnosis, and therapeutics. *Hepatic Medicine: Evidence and Research* 2012;4:19-37.
20. Satir AA. An update on the pathogenesis and pathology of hepatocellular carcinoma. *Bahrain Medical Bulletin* 2007;29(2):1-8.
21. Okonkwo UC, Nwosu MN, Ukah C, Okpala OC, Ahaneku JI. The clinical and pathological features of

- hepatocellular carcinoma in Nnewi, Nigeria. *Niger J Med.* 2011 Jul-Sep;20(3):366-71.
22. Saxena R. *Practical hepatic Pathology : A Diagnostic Approach.* Philadelphia: Elsevier Saunders. 2011.
23. Law WY. *Hepatocellular Carcinoma.* Singapore: World Scientific Publishing. 2008.
24. Minshan C, Yaqi Z. *Karsinoma Hati Primer.* Desen W, editor. *Buku Ajar Onkologi Klinis Edisi 2.* Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 2008.
25. Janani P, Sivakumari K, Geetha A, Ravisankar B, Parthasarathy C. Chemopreventive effect of bacoside A on N-nitrosodiethylamine-induced hepatocarcinogenesis in rats. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010;136:759-70.
26. Ramakrishnan G, Augustine TA, Jagan S, Vinodhkumar R, Devaki T. Effect of silymarin on N-nitrosodiethylamine induced hepatocarcinogenesis in rats. *Exp Oncol.*2007;29(1):39-44. .
27. Jagan S, Ramakrishnan G. Antiproliferative potential of gallic acid against diethylnitrosamine-induced rat hepatocellular carcinoma. *Moll Cell Biochem.* 2008;319:51-9.
28. Bjorkhem-Bergman L, Ekstrom L, Eriksson LC. Exploring anticarcinogenic agents in a rat hepatocarcinogenesis model--focus on selenium and statins. *In Vivo.* 2012;26(4):527-35.
29. College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with hepatocellular carcinoma. *Gastrointestinal hepatocellular carcinomas* 2009:1-15
30. Berasain C, Castillo J, Perugorria MJ, Latasa MU, Prieto J, Avila MA. Inflammation and Liver Cancer New Molecular Links. *Steroid Enzymes and Cancer: Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2009;1155:206-21.
14. Brunt EM. Histopathologic features of hepatocellular carcinoma. *Clinical Liver Disease* 2012;1(6):194-9.
31. Cillo U, Vitale A, Grigoletto F. Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system. *J Hepatol* 2006; 44:723-731.
32. Smeltzer, Suzanne C., *Buku Ajar Keperawatan Medikal – Bedah* Brunner dan Suddarth, Edisi 8, Jakarta:EGC. 2001
33. European Association for The Study of the Liver, European Organisation for research and treatment of cancer.

- EASLEORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:908-43.
34. Bruix J, Raoul JL, Sherman M, Mazzaferro V, Bolondi L, Craxi A, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. *J Hepatol* 2012;57:821-9.
35. Zuhud EAM. *Bukti kedahsyatan sirsak menumpas kanker Jakarta: Agro Media Pustaka*. 2011
36. Adjie, S. *Dahsyatnya Sirsak Tumpas Penyakit*. Jakarta: Pustaka Bunda. 2011
37. Utari, K., Eka, N., Intan, S,A. *Kegunaan Daun Sirsak (Annona Muricata L) untuk Membunuh Sel Kanker dan Pengganti Kemotrapi*. STIKES Kusuma Husada Surakarta. 2013
38. Rachmani EPN, Suhesti TS, dan Adityono RW, The Breast of Anti Cancer From Leaf Extract of *Annona muricata* Against Cell Line in T47D, *Int J Appl Sci Tech*, 2012;2(1), 157-164.
39. Mohan S, Bustamam A, Ibrahim S, Al-Zubairi AS, Aspollah M, Abdullah R, Taha MM, Beng NK, dan Isa NM, Typhonium flagelliforme inhibits the proliferation of murine leukemia WEHI-3 cells in vitro and induces apoptosis in vivo, *Leuk Res*, 2010;34(11), 1483-92
40. Fan TJ, Han LH, Cong RS, dan Liang J, Caspase Family Proteases and Apoptosis, *Acta Biochim Biophys Sin*, 2005;37(11);719-27.
41. Abe R, Okano J-I, Imamoro R, Fujise Y, Murawaki Y, Sequential analysis of diethylnitrosamine-induced hepatocarcinogenesis in rats. *Experimental and therapeutic medicine* 2012;3:371-8
42. Susilaningsih N, Miranti IP, Riwanto I, Dharmana E, Mudigdo A, editors. *Berat liver relative dan luas nodul pra kanker hepatoseluler tikus wistar yang diinduksi diethylnitrosamine pada pemberian ekstrak daun sirsak*. Seminar Nasional Menuju Masyarakat Madani dan Lestari; 2014 11 Desember 2014; Yogyakarta. Direktorat Penelitian dan Pengabdian Masyarakat – Universitas Islam Indonesia.

