

**SYSTEMATIC REVIEW: PENGARUH DAUN SIRSAK  
(*Annona muricata*) TERHADAP JARINGAN  
HISTOPATOLOGIS ORGAN TUBUH YANG  
DIINDUKSI DIMETILBENZ(A)ANTRASENA  
(DMBA)**

**NASKAH PUBLIKASI**



**Disusun oleh :  
Rafiah  
1611304101**

**PROGRAM STUDI SARJANA TERAPAN  
TEKNOLOGI LABORATORIUM MEDIS  
FAKULTAS ILMU KESEHATAN  
UNIVERSITAS 'AISYIYAH  
YOGYAKARTA  
2020**

**SYSTEMATIC REVIEW: PENGARUH DAUN SIRSAK (ANNONA MURICATA) TERHADAP ORGAN TUBUH YANG DIINDUKSI DIMETILBENZ(A)ANTRASENA(DMBA)**

**NASKAH PUBLIKASI**

Disusun oleh:  
**RAFIAH**  
**1611304101**

Telah Memenuhi Persyaratan dan Disetujui Untuk Dipublikasikan

Program Studi Teknologi Laboratorium Medis  
Fakultas Ilmu Kesehatan  
di Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

Oleh:

Pembimbing : YUYUN NAILUFAR, S.Si, M.Biomed

30 November 2020 09:37:21



# **SYSTEMATIC REVIEW: PENGARUH DAUN SIRSAK (*Annona muricata*) TERHADAP JARINGAN HISTOPATOLOGIS ORGAN TUBUH YANG DIINDUKSI DIMETILBENZ(A)ANTRASENA (DMBA)**

Rafiah<sup>1</sup>, Yuyun Nailufar<sup>2</sup>

## **ABSTRAK**

**Latar Belakang:** Dampak kontaminasi lingkungan berbahaya dapat menimbulkan terjadinya tumor atau kanker. DMBA merupakan salah satu dari senyawa *polycyclic aromatic hydrocarbon* (PAH) yang berpotensi sebagai bahan sitotoksik, mutagenik, agen immunosupresif, dan karsinogen bersifat mutagenik. **Tujuan:** Mengetahui pengaruh daun sirsak (*Annona muricata*) pada jaringan histopatologis organ tubuh yang diinduksi DMBA. **Metode:** Jenis penelitian ini menggunakan *systematic review*. **Hasil:** Berdasarkan hasil *systematic review* dari keseluruhan jurnal terdapat pengaruh yang menimbulkan perubahan jumlah sel yang disebabkan oleh DMBA pada organ payudara, hepar, ginjal, paru-paru melalui penggunaan variasi dosis, terdapat pengaruh penurunan tingkat kerusakan jaringan sel oleh daun sirsak (*Annona muricata*) pada organ payudara, hepar, ginjal, paru-paru dengan menggunakan dosis bertingkat sehingga memperlihatkan efektivitas daun sirsak terhadap jaringan organ tubuh yang rusak oleh DMBA. **Kesimpulan:** Terdapat pengaruh perubahan jaringan sel secara bermakna pada masing-masing organ tubuh dengan dosis penginduksian DMBA secara bertingkat, terdapat pengaruh perbaikan jaringan sel yang ditimbulkan oleh daun sirsak (*Annona muricata*) terhadap masing-masing organ tubuh terutama pada dosis tertinggi 800 mg/kgBB memberikan pengaruh pada kerusakan jaringan sel secara signifikan. **Saran:** Perlu dilakukan penelitian pada organ lain dengan dosis daun sirsak yang bervariasi untuk mengetahui batas minimal dan maksimal pemberian dan efektivitasnya pada organ yang diinduksi DMBA.

Kata Kunci : Organ tubuh, Daun sirsak (*Annona muricata*), DMBA.

Kepustakaan : 1989-2020

Keterangan :

<sup>1</sup>) Judul skripsi

<sup>2</sup>) Nama mahasiswa

<sup>3</sup>) Nama dosen pembimbing

# SYSTEMATIC REVIEW: THE EFFECT OF SOURSOP LEAF (*Annona muricata*) ON DIMETHYLBENZ(A)ANTHRACENE (DMBA) INDUCED HISTOPATHOLOGICAL TISSUE

Rafiah<sup>1</sup>, Yuyun Nailufar<sup>2</sup>

## ABSTRACT

**Background:** The impact of hazardous environmental contamination can cause tumors or cancer. DMBA is one of the polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) which have the potential as a cytotoxic, mutagenic, immunosuppressive agent, and mutagenic carcinogens. **Objective:** This research aims to determine the effect of soursop leaves (*Annona muricata*) on the histopathological tissue of organs that are induced by DMBA. **Method:** This research was systematic review. **Results:** Based on the results of a systematic review of the entire journal, there was an effect that causes changes in the number of cells caused by DMBA in the organs of the breast, liver, kidney, and lungs with various doses. There was an effect of decreasing the level of cell tissue damage by soursop leaves (*Annona muricata*) in the organs of the breast, liver, kidneys, lungs with multilevel doses to show the effectiveness of soursop leaves against organ tissues damaged by DMBA. **Conclusion:** There is a significant effect of changes in cell tissue in each organ with a multilevel dose of DMBA induction. There is an effect of cell tissue repair caused by soursop (*Annona muricata*) leaves on each organ, especially at the highest dose of 800 mg/kgBW which have an effect on cell tissue damage significantly. **Suggestion:** It is necessary to do research on other organs with varying doses of soursop leaves to determine the minimum and maximum limits of administration and its effectiveness in DMBA-induced organs.

Keywords : Organs, Soursop Leaves (*Annona muricata*), DMBA.

References : 1989-2020

1) Title

2) Student of Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

3) Lecturer of Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

## LATAR BELAKANG

Perkembangan serta kemajuan teknologi dapat menimbulkan dampak terhadap lingkungan. Hasil limbah teknologi dan industri yang tidak ditangani dengan benar dapat menyebabkan terjadinya kontaminasi lingkungan, baik lingkungan air, udara dan tanah. Serta gaya hidup yang tidak lepas dari bahan biologi, polutan dan zat-zat kimia berbahaya (Zhang & Larry, 2006).

Kontaminasi lingkungan yang berbahaya yang menimbulkan keganasan dan secara tidak langsung akan menyebabkan terjadinya tumor atau kanker. Senyawa tersebut dapat terjadi akibat pengasapan makanan, zat kimia nitrosamin, zat fisik karena radiasi nuklir, atau zat biologi di alam seperti racun pada tembakau. (Andayani *et.al.*, 2008).

DMBA merupakan salah satu senyawa yang dihasilkan oleh *Polycyclic Aromatic Hidrocarbon* (PAH) (Silverman, 2000). PAH ini berpotensi sebagai karsinogenetik yang bersifat bahaya dan menyerang sel-sel normal menjadi sel kanker yang akan berkembangbiak dan tidak terkendalikan (Hartono, 2013).

Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa senyawa dalam tanaman dapat menghambat atau bahkan membunuh sel kanker sehingga berpotensi sebagai agen antikanker (Umadevi *et.al.*, 2013). Salah satu tanaman yang berpotensi sebagai agen antikanker adalah daun sirsak (*Annona muricata*) yang mengandung senyawa golongan

*acetogenin, coclaurine, minyak esensial, reticulen, loreximine, coclaurine, annomurine, dan higenamine*. Berdasarkan latar belakang di atas, maka telaah literatur mengenai pengaruh daun sirsak (*Annona muricata*) terhadap organ tubuh yang diinduksi DMBA penting untuk dilakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh daun sirsak (*Annona muricata*) terhadap organ tubuh yang diinduksi DMBA.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah jenis penelitian *systematic /literatur review* adalah cara yang dipakai untuk mengumpulkan data atau sumber yang berhubungan pada topik tertentu yang didapatkan melalui penelusuran jurnal ilmiah.

Penelitian dilakukan dengan menggunakan pola kerangka kerja PICO (*Population/Patient, Intervention, Comparison, Outcome*). Pola kerangka kerja tersebut digunakan dalam menentukan kata kunci saat melakukan pencarian pada *search engine*. Pencarian dapat dilakukan pada 3 database yaitu *PubMed, Google Scholar, Science, Direct* menggunakan metode PICO dan pencarian manual dan *Semantic Scholar*. Kemudian dilakukan pencarian judul secara menyeluruh dari *database* tersebut menggunakan kata kunci teridentifikasi. Kata kunci pada penelitian "Organ tubuh, daun sirsak (*Annona muricata*), DMBA, efek".

## HASIL PENELITIAN

Penelitian dilakukan berdasarkan jalannya penelitian yang sudah disiapkan. Jumlah jurnal yang digunakan disajikan pada tabel berikut ini, Hasil penelusuran *database PubMed* dan *Google*

*Scholar* menghasilkan jurnal dengan jumlah, total 10 jurnal yang telah diseleksi sesuai dengan kriteria sampel.

Tabel 4.1 Hasil Penelusuran Literatur

No	Database	Metode Penelusuran	Jumlah Jurnal yang Didapatkan	Jurnal yang Relevan
1.	Google Cendekia	Organ tubuh, daun sirsak ( <i>Annona muricata</i> ), DMBA, efek	500	9
2.	PupMed	Organ tubuh, daun sirsak ( <i>Annona muricata</i> ), DMBA, efek	19	0
3.	Science Direct	Organ tubuh, daun sirsak ( <i>Annona muricata</i> ), DMBA, efek	4	1

## PEMBAHASAN

1. Mengetahui Pengaruh DMBA Terhadap Jaringan Histopatologis Payudara, Hepar, Ginjal, Paru-paru.

Tabel 4.3 Dosis DMBA yang Digunakan

No	Peneliti	Dosis DMBA	Hasil Penelitian
1	Setiyadi <i>et.al.</i> , (2014)	20 mg/kgBB	2,2 ± 0,21 µg/mL
2	Bilqistiputri <i>at.al.</i> , (2014)	20 mg/kgBB	2,2 ± 0,21 µg/mL
3	Susantiningi, (2014)	20 mg/kgBB	563 ± 10,29 µg/mL
4	Nasution <i>et.al.</i> ,(2014)	100 mg/kgBB	20,0± 0,837 µg/mL
5	Minari, J,B & U. Okeke (2014)	20 mg/kgBB	2



No	Peneliti	Dosis DMBA	Hasil Penelitian
6	Supratanda <i>et.al.</i> , (2014)	75mg/KgBB	13,20±0,837 µg/mL
7	Adelina <i>et.al.</i> , (2014)	20 mg/kgBB	1.0000 ± 0.0000 µg/mL (HE)2.484 ± 0.2509 µg/mL (AgNO)
8	Adelina <i>et.al.</i> ,(2013)	20 mg/kgBB	-
9	Suharyadi <i>et.a.,l</i> (2014)	75 mg/KgBB	2,44±1,09 µg/mL
10	Susantingsih <i>et.al.</i> ,(2014)	20 mg/kgBB	31-60% >60%

Beberapa kumpulan jurnal diatas menjelaskan terdapat pengaruh daun sirsak pada organ tubuh yang telah diinduksi DMBA. Penelitian ini menggunakan 4 macam organ

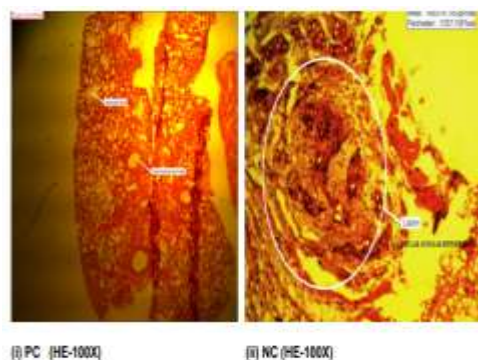
sebagai bahan untuk dilakukan *systematic review*.

#### a. Organ Payudara

Penginduksian DMBA pada organ payudara dalam pemeriksaan mikroskopis terdapat kerusakan pada bagian epitel duktus dengan adanya hiperlasia dimana terjadinya peningkatan jumlah sel yang diakibatkan peningkatan proses mitosis, salah satu efek pasca penginduksian DMBA terdapat kerusakan pada epitel duktus tersebut disebabkan oleh aktivitas karsinogenetik dari DMBA yang terjadi melalui sitokrom P450 yang dimana membentuk DMBA menjadi dua metabolit, salah satu dari metabolit DMBA membentuk DNA *adduct* (DNA yang mampu berikatan dengan senyawa karsinogenik) sehingga memudahkan karsinogen tersebut merusak jaringan sel pitel yang berada di jaringan organ payudara tersebut.

DMBA adalah karsinogen ampuh yang dapat digunakan.

Menginduksi karsinogenesis pada kelenjar susu tikus untuk bahan percobaan terlihat denadanya hiperplasia alveolar lobular akibat DMBA, dan hiperplasia fibunomatoid imbas DMBA pada bagian histologis jaringan payudara mencit yang diinduksi dengan DMBA.

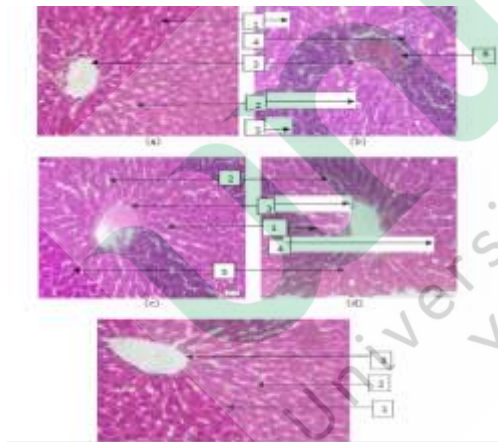


Gambar 4.1 Histopatologi organ payudara (Minari & U. Okeke 2014).

keterangan : (ii) Hiperplasia alveolar lobular.

#### a. Organ Hepar

Setelah dilakukan pengamatan terhadap gambar histopatologis hepar tikus terlihat kerusakan pada organ tikus yaitu berupa degenerasi bengkak keruh pada sel hepatosis, hal ini disebabkan oleh DMBA merupakan senyawa oksidan yang diaktifkan oleh enzim P450 di hati untuk menjadi aktif sehingga menjadi senyawa epoksid yang bersifat reaktif sehingga dapat berikatan dengan DNA, selain itu senyawa ini memberikan dampak seperti stres oksidatif yang memicu terjadinya peroksidasi membran lipid dan kerusakan pada sel.



Gambar 4.2 Histopatologis Hepar (Supratanda *et al.*, 2014).

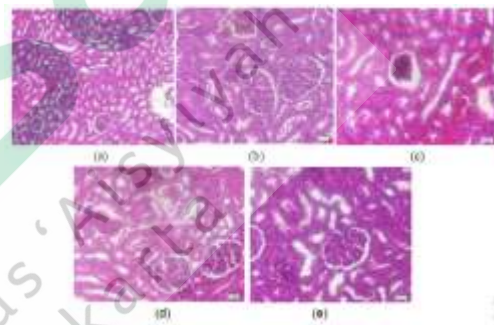
Keterangan : (b) Kelompok II degenerasi bengkak keruh.

#### c. Organ Ginjal

Pengaruh DMBA terhadap jaringan ginjal berupa perdarahan, dilatasi tubulus, dan kerusakan epitel, kerusakan ini

disebabkan akibat aktivitas DMBA yang menyerang DNA sehingga mengalami kerusakan. Hasil dari pembelahan metabolisme DMBA terdapat DNA *adduct* (DNA yang berikatan dengan senyawa karsinogen). Interaksi DNA *adduct* dapat menginduksi mutasi pada gen-gen penting sehingga menyebabkan kerusakan ginjal dan bahkan dapat memicu terjadinya kanker.

Berikut histopatologis ginjal tikus dengan perbesaran 400x, pewarnaan HE.



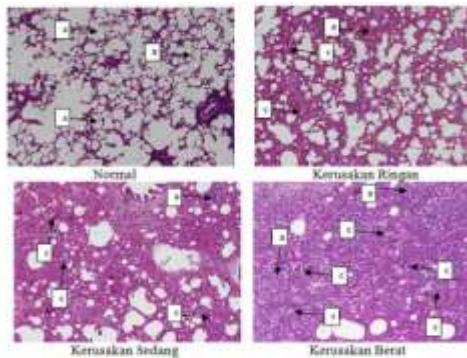
Gambar 4.6 Histopatologi ginjal tikus (Suharyadi *et al.*, 2014).

Keterangan : (b) Kelompok II DMBA 75 mg/kgBB Kerusakan epitel, dilatasi tubulus, perdarahan.

#### d. Organ Paru-paru

Pengaruh yang ditimbulkan DMBA berupa kerusakan alveolus dengan tingkatan kerusakan ringan, kerusakan sedang, kerusakan berat. Setelah didapatkan hasil organ yang diinduksi DMBA mengalami rusak sedang dan berat akibat membentuknya sel kanker paru yang telah diinduksi DMBA.





Gambar 4.7 Mikroskopis Jaringan Paru (Susantingsih *et.al.*,2014).

Keterangan :

- A gambaran alveolus normal
- B septum interalveolar normal
- C alveolus yang kolaps (atelektasis)
- D infiltrasi sel radang
- E oedema Paru-paru.

Berdasarkan 10 jurnal yang telah dilakukan *systematic review* dapat dijelaskan bahwa proses terjadinya kanker merupakan sekumpulan perubahan pada sejumlah gen yang terlibat dan berperan dalam *system* sinyal sel, dalam sel kanker tidak

terdapat sistem kontrol yang mencegah sel tumbuh berlebihan dan menyusup sel ke jaringan lain sehingga jika ingin memperbanyak diri jauh lebih cepat dibanding sel-sel normal, Sehingga banyak gen yang berbeda dan mengalami perubahan baik pada struktur atau jumlah dalam ratusan bahkan ribuan gen yang dapat diekspresikan secara berbeda, dasar perubahan tersebut yang menyebabkan terjadinya kanker (karsinogenesis) adalah adanya perubahan seluler yang menyebabkan adanya perubahan DNA (King, 2000).

Kesimpulan dari semua jurnal diatas bahwa terdapat pengaruh perubahan styang ditimbulkan oleh DMBA pada organ payudara, hepar, ginjal, paru-paru melalui penggunaan variasi dosis merupakan hal yang paling utama yang menentukan tingkat kerusakan pada masing-masing orga payudara, hepar, ginjal, paru-paru.

## 2. Pengaruh Daun Sirsak (*Annona muricata*) Terhadap Jaringan Histopatologis Payudara, Hepar, Ginjal, Paru-paru.

Tabel 4.4 Dosis Daun Sirsak (*Annona muricata*)

No	Peneliti	Dosis daun sirsak	Hasil penelitian
1	Setiyadi <i>et al.</i> ,(2014)	40mg/kgBB	0,7 ± 0,10 µg/mL
		0,2 gr/ml sekali sehari	1,03 ± 0,15 µg/mL
2	Bilqistiputri <i>et al.</i> ,(2014)	0,1 gr/1ml	0,6 ± 0,12 µg/mL
		0,2gr/2ml sekali sehari	1,03 ± 0,15 µg/mL
3	Susantingsih, T. (2014)	20 mg/kgBB	523± 8,48 µg/mL
		40 mg/kgBB	492±12,14 µg/mL

No	Peneliti	Dosis daun sirsak	Hasil penelitian
4	Nasution <i>et al.</i> , (2014)	100 mg/kgBB 200 mg/kgBB 400 mg/kgBB	19,6 ± 0,837 μ 8,20 ± 1,643 6,40 ± 1,140 μg/MI
5	Minari, J,B & U. Okeke (2014)	200 mg/kgBB 100mg/kgBB 50 mg/kgBB	1
6	Supratanda <i>et al.</i> , (2014)	100 mg/kgBB 200 mg/kgBB 400 mg/kgBB	11,80±0,837 10,80±1,643 10,40±1,140 μg/mL
7	Adelina <i>et al.</i> , (2014)	100mg/kgBB 200mg/kgBB 400 mg/kgBB	0.8400 ± 0.0894 0.5600 ± 0.0548 0.3400 ± 0.0548 μg/mL
8	Adelina <i>et.al.</i> , (2013)	200mg/kgBB 400mg/kgBB 800 mg/kgBB	-
9	Suharyadi <i>et.al.</i> , (2014)	100 mg/kgBB 200 mg/kgBB 400 mg/kgBB	2,24±0,83 1,96±0,83 1,48±0,54 μg/mL
10	Susantingsih <i>et. al.</i> , (2014)	20 mg/kgBB 40 mg/kgBB	kerusakan ringan 0-30%, kerusakan sedang 31- 60%. kerusakan ringan 0-30%, kerusakan sedang 31-60%.

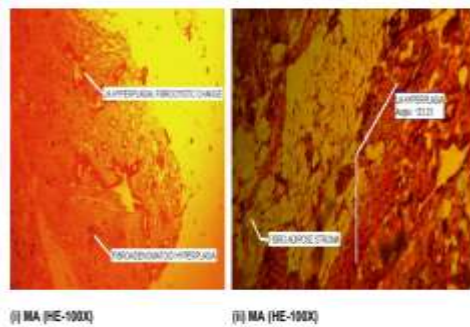
Beberapa kumpulan jurnal diatas menjelaskan terdapat pengaruh daun sirsak pada organ tubuh yang telah diinduksi daun sirsak (*Annona*

#### a. Organ Payudara

Penggunaan daun sirsak dapat menggunakan analisis DNA untuk melihat pengaruh setelah pemberian daun sirsak dengan dosis paling tinggi didapatkan hasil tidak terlihat noda pada DNA Efek pencegahan dari ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*) terhadap kerusakan DNA yang diinduksi DMBA dapat

*muricata*). Penelitian ini menggunakan 4 macam organ sebagai bahan untuk dilakukan *systematic review*

disebabkan oleh dari kandungan pada daun sirsak itu sendiri seperti *tannin* , *triterpenoid*.



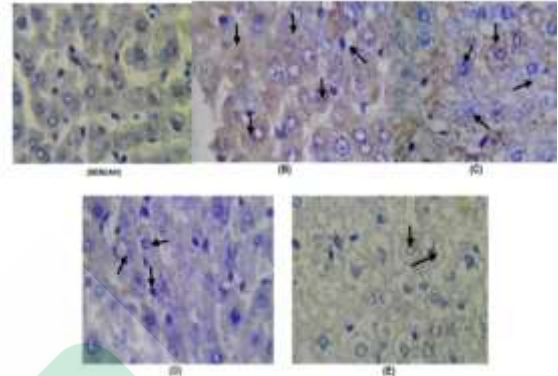
Gambar 4.9 Histopatologi organ payudara (Minari & U. Okeke 2014).

Keterangan : Bagian histologis jaringan payudara pada proliferasi sel yang diinduksi ekstrak daun sirsak dosis 200 mg/ml. Hiperplasia fibroidenomatoid pada (i) dan stroma adiposa bulu pada (ii).

#### b. Organ Hepar

Ekstrak daun sirsak dengan melihat reaksi protein p53 terhadap reaksi ekspresi yang diperlihatkan untuk menghambat karsinogenesis protein p53 adalah protein multifungsi yang mengatur pembelahan sel dan mengaktifkan apoptosis. digunakan pewarnaan anti p53 untuk melihat intensitas warna sitoplasma, karena anti-p53 diekspresikan dalam sel sitoplasma, ekspresi p53 terjadi pada sel inti. Setelah diamati gambar histopatologis terlihat ekspresi p53 menurun pada kelompok yang diinduksi ekstrak daun sirsak dengan kata lain bahwa ekstrak daun sirsak mampu menghambat kerja karsinogenesis dengan melalui ekspresi p53. Hasil didapatkan bahwa ekstrak daun sirsak mampu menghambat perkembangan kanker

melalui jalur apoptosis yang mengaktifkan p53.

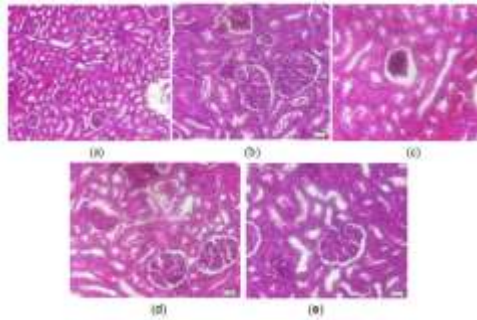


Gambar 4.14 Histopatologi organ hepar (Adelina *et.al.*, 2013).

Keterangan : (A) menurunkan ekspresi anti-p53 pada sel hati pada 7,12-dimethylbenz [a]antrasena yang diinduksi pada tikus. Dosis 200, 400, 800 mg/kgBB.

#### c. Organ Ginjal

Menggunakan daun sirsak untuk mengetahui efek protektif organ ginjal yang diinduksi DMBA. Terlihat pada gambar histopatologis organ yang mendapatkan perlakuan daun sirsak mengalami derajat kerusakan yang menurun. Selain menjadi anti inflamasi daun sirsak merupakan antioksidan yang bermanfaat untuk menghambat kerusakan lebih lanjut pada jaringan organ ginjal.



Gambar 4.15 Histopatologi ginjal (Suharyadi *et al.*, 2014).

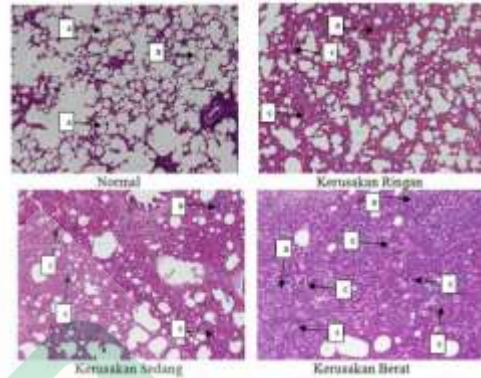
Keterangan : (c) Kelompok III; (d)Kelompok IV; (e) kelompok V. Dosis 100, 200, 400 mg/kgBB.

#### d. Organ Paru-paru

Menggunakan daun sirsak sebagai pembanding dalam penelitian ini menggunakan dosis bertingkat untuk diberikan pada organ paru yang diinduksi DMBA. Kandungan senyawa yang ada pada daun sirsak mampu memberi pengaruh terhadap organ paru yang diinduksi DMBA sehingga menunjukkan perubahan yang signifikan diperlihatkan melalui gambar histopatologis paru. Aktivitas *acetogenin* mampu menyebabkan *adenosin triphospat* (ATP), penurunan jumlah ATP membantu agar tidak terjadinya sel kanker.

Kandungan senyawa yang aktif daun sirsak dapat dijadikan sebagai antioksidan untuk penyakit kanker terutama pada jaringan organ paru, selain kandungan dari daun sirsak, pemberian dosis dapat memberi besar kecilnya pengaruh perbaikan

sel yang rusak pada organ yang mengalami kerusakan sel kanker



Gambar 4.16 Mikroskopis Jaringan Paru Tikus dengan Pewarnaan *Hematoxylin-Eosin* Perbesaran 100x. (Susantingsih *et al.*, 2014).

Keterangan :

- (i) Kelompok III : kerusakan sedang 20 mg/kgBB daun sirsak
- (ii) Kelompok IV : kerusakan ringan 40 mg/kgBB daun sirsak.

Berdasarkan 10 jurnal diatas telah dilakukan *systematic review* terdapat pengaruh daun sirsak (*Annona muricata*) pada organ payudara, hepar, ginjal, paru-paru. Hasil penelitian dari masing-masing jurnal sama-sama memperlihatkan keefektivitasan daun sirsak terhadap jaringan organ tubuh yang rusak oleh DMBA, dan menunjukkan bahwa semakin tinggi dosis yang gunakan maka semakin bagus pengaruh yang diperlihatkan pada setiap organ. Akan tetapi ada beberapa jurnal yang melakukan pembuktian cara yang lebih efektif dalam mengolahan daun sirsak hingga dapat diinduksikan



pada tikus sehingga memberikan hasil yang berbeda.

## SIMPULAN

Terdapat pengaruh perubahan jaringan sel secara bermakna pada masing-masing organ tubuh dengan dosis penginduksian DMBA secara bertingkat, terdapat pengaruh perbaikan jaringan sel yang ditimbulkan oleh daun sirsak (*Annona muricata*) terhadap masing-masing organ tubuh terutama pada dosis tertinggi 800 mg/kgBB memberikan pengaruh pada kerusakan jaringan sel secara signifikan.

## SARAN

Perlu dilakukan penelitian tentang dampak DMBA pada organ tubuh lain dengan organ spesifik menggunakan dosis yang bervariasi untuk mengetahui batas minimal dan maksimal pemberian dan efektivitasnya pada organ yang diinduksi DMBA.

## DAFTAR PUSTAKA

- Adelina, R., Intan, S., & Inta, R.P. (2013). *Annona muricata's* Leaves Ethanolic Extract Enhance p53 Expression in Rat Hepatic Cells Induced by Dimethylbenz(a)anthracene (DMBA). *Indonesia Journal Of Cancer Chemoprevention*. 1(4), 438-487.
- Adelina, R., Oktoberia, I.S., & Intan, P.R. (2014). Ekstrak Daun (*Annona muricata*. Linn) Sebagai Antiproliferasi Terhadap Sel Hepar Tikus Terinduksi 7,12 Dimetilbenz(a)anthracene (DMBA). *Jurnal Kefarmasian Indonesia*. 1(4), 1-12.
- Andayani, R., Lisawati, Y., & Maimunah. (2008). Adelina, R., Febriyanti, R., Oktoberia, I.S., & Intan, P.R. (2014). Ekstrak Daun (*Annona muricata*. Linn) sebagai Antiproliferasi terhadap Sel Hepar Tikus Terinduksi 7,12 Dimetilbenz [a] anthracene (DMBA). *Jurnal Kefarmasian Indonesia*. 1(4), 1-12.
- Bilqistiputri, F., Susantiningsih, T., Mustofa, S., & Windarti, I. (2014). Kemopreventif Pemberian Infusa Daun Sirsak (*Annona muricata* L) pada Epitel Duktus Jaringan Payudara Tikus Putih Betina Galur *Sprague Dawley* yang Diinduksi Senyawa 7,12 Dimethylbenz(a)anthracene (DMBA). *Medical Journal Of Lampung University*. 2(3), 74-82.
- Hartono, I. A. (2013). Pengaruh Pemberian Ekstrak Metanol Daun Kelor (*Moringa oleifera*) Terhadap Jumlah Cancer Stem Cells (CSC) Pada Tikus (*Rattus Norvegicus*) yang Diinduksi 7,12 Dimetilbenz[a]anthracene (DMBA). *Skripsi*. Malang: Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
- Minari, J.B., & Okeke, U. (2014). Ekstrak Daun (*Annona muricata*. Linn) sebagai



- Antiproliferasi terhadap Sel Hepar Tikus Terinduksi 7,12 Dimetilbenz (a)anthracene (DMBA) 4(15). *Jurnal Kefarmasian Indonesia*. 4(15), 327-334.
- Nasution, S.H., Muhartono., & windarti, I. (2014). Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata*. Linn) Terhadap Gambaran Histopatologi Payudara Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Betina Galur Sprague dawley Yang Diinduksi DMBA Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. *Medical journal of lampung university*. 3(3), 24-34.
- Pertiwi, A.S., Susantiningsih, T., Fiana, D.N., & Carolia, N. (2014) Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata*. Linn) terhadap Gambaran Histopatologi Jaringan Paru Tikus Putih Betina yang Diinduksi Karsinogen 7,12 Dimethylbenz[ $\alpha$ ]anthracene (DMBA). *Medical Journal Of Lampung University*. 3(3), 9-17.
- Putri, F.M.S. (2018). Urgensi Etika medis dalam penanganan mencit pada penelitian farmakologi. *jurnal kesehatan medani medikal*. 2(9), 51-61.
- Silverman, B.D. (2000). *Polycyclic Aromatic Hydrocarbon Carcinogenesis: Structure-Activity Relationship*. 156-166.
- Suharyadi, A., Sukohar, A & Muhartono. (2014). Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Sirsak Terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Yang Diinduksi DMBA. *Medical Journal Of Lampung University*. 3(4), 27-34.
- Supratanda, F.E., Carolia, N., & Muhartono .(2014). Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata*. Linn) Terhadap Gambaran Histopatologi Sel Hepar Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur *Sprague dawley* yang Diinduksi DMBA. *Medical Journal Of Lampung University*. 4(3).
- Supratanda, F.E., Carolia, N., & Muhartono. (2014) The Influence Of Giving Ethanol Extract Of Soursop Leaves (*Annona muricata*. Linn) Against 7,12 Dymethylbenz(a)anthracene (DMBA) Induced Appearance Of Hepar Hithopatology. *Medical Journal Of Lampung University*. 4(3), 76-84.
- Umadevi, S., Kumar, S., Joseph, N.M., Easow, J.M., Kandhakumari, G., Srirangaraj, S., Raj, S., & Stephen, S. (2011). Microbiological Study Of Diabetic Foot Infections. *Journal Of Medical Specialities*. 2(1), 12–17.
- Zhang, J., & Larry, K. (2006). Regulation With Anticipated Learning About Environmental Damages.

*Journal Of Environmental  
Economics And  
Management. 51(3), 1-8.*

