

**Pengaruh Ekstrak Ethanol Buah Okra (*Abelmoschus esculentus*) terhadap  
Ekspresi Caspase-3 dan Indeks Apoptosis (Model Tikus Adenokarsinoma  
Mammae yang Diberi Regimen Kemoterapi *Adriamycin-Cyclophosphamide*)**



**Tesis**

**Untuk memenuhi sebagian persyaratan**

**Mencapai derajat sarjana S2**

**Magister ilmu biomedik**

**Satrio Putra Prawiro**

**220101200420024**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO**

**SEMARANG**

**2022**

## LEMBAR PENGESAHAN

**Pengaruh Ekstrak Ethanol Buah Okra (*Abelmoschus esculentus*) terhadap Ekspresi Caspase-3 dan Indeks Apoptosis (Model Tikus Adenokarsinoma Mammae yang Diberi Regimen Kemoterapi *Adriamycin-Cyclophosphamide*)**

Disusun oleh:

Satrio Putra Prawiro  
220101200420024

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji

Pada tanggal 25 Oktober 2022

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui

Pembimbing I

Pembimbing II

Dr.dr. Selamat Budijitno, M.Si.Med,  
Sp.B.Subsp.Onk(K)  
NIP 197108072008121001

Penguji Ketua

Dr.dr. Trilaksana Nugroho, M.Kes, Sp.M (K)  
NIP 197101271999031001

Penguji Anggota

Dr. Nani Maharani, M.Si.Med, Ph.D  
NIP. 198111122008122003

Dr. dr. Eriawan Agung Nugroho, Sp.U., Mh.  
NIP. 197411022008011009

Mengetahui,

Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik

Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Dr.dr. Yan Wisnu Prajoko, M.Kes, Sp.B.Subsp.Onk(K)  
NIP. 197501242008011006

## **PERNYATAAN**

Dengan ini saya menyatakan bahwa proposal ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi atau lembaga pendidikan lainnya, serta tidak terdapat unsur-unsur yang tergolong Plagiarism sebagaimana dimaksud dalam Permendiknas No. 17 tahun 2010. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum/tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, 25 Oktober 2022

dr. Satrio Putra Prawiro

22010120420024

## RIWAYAT HIDUP

### I. Identitas

Nama : dr. Satrio Putra Prawiro  
NIM : 220101200420024  
Tempat / Tanggal Lahir : Jember/ 20 September 1993  
Agama : Islam  
Jenis Kelamin : Laki-laki

### II. Riwayat Pendidikan

1. SD Negeri Teladan Bandar Lampung : lulus tahun 2005
2. SMP Negeri 51 Jakarta : lulus tahun 2008
3. SMA Negeri 54 Jakarta : lulus tahun 2011
4. FK Universitas Kristen Indonesia Jakarta : lulus tahun 2015
5. Magister Ilmu Biomedik FK UNDIP : 2021 – sekarang
6. PPDS I Ilmu Bedah FK UNDIP : 2021 – sekarang

### III. Riwayat Pekerjaan

Dokter Internship Rumah Sakit Islam Kota Gorontalo : tahun 2018-2019  
Dokter Internship Puskesmas Kota Utara Gorontalo : tahun 2018-2019

### IV. Riwayat Keluarga

1. Nama Orang Tua  
Ayah : Irjen. Pol. Drs. H. Andjar Dewanto, SH, MBA  
Ibu : Hj. Elok Widiyastuti
2. Nama Istri : dr. Resita Indah Sukraputri
3. Nama Anak : Serafina Putri Arsyadita

## KATA PENGANTAR

Puji Syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat dan berkah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “Pengaruh Ekstrak Ethanol Buah Okra (*Abelmoschus esculentus*) terhadap Ekspresi Caspase-3 dan Indeks Apoptosis (Model Tikus Adenokarsinoma Mammae yang Diberi Regimen Kemoterapi *Adriamycin-Cyclophosphamide*)”. Penelitian ini diajukan sebagai salah satu syarat tugas akhir untuk memperoleh gelar derajat sarjana S-2 Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang. Tesis ini diharapkan dapat memberikan kontribusi terhadap perkembangan ilmu di bidang biomedik dan onkologi.

Pada kesempatan ini, penulis menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. dr. Dwi Pudjonarko, M.Kes, Sp.S(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
2. Dr. dr. Yan Wisnu Prajoko, M.Kes, Sp.B, Sp.B(K)Onk selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro (2017- sekarang).
3. Dr. dr. Selamat Budijitno, Msi.Med, Sp.B, Sp.B(K)Onk pengajar sekaligus pembimbing I dalam penelitian ini.
4. Dr. dr. Trilaksana Nugroho. M.Kes, Sp.M(K) pengajar sekaligus pembimbing II dalam penelitian ini.
5. Segenap staf pengajar Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberi pengetahuan dan

bimbingan kepada kami serta memberikan motivasi selama mengikuti program pendidikan magister dan penyusunan tesis ini.

6. Keluarga penulis yang telah memberikan dukungan dan semangat untuk membantu penulis dalam penelitian, pencarian sumber pustaka hingga membantu penyusunan tesis.
7. Segenap teman-teman mahasiswa Ilmu Biomedik Januari 2021, khususnya teman-teman PPDS Bedah angkatan 74, yang telah membantu penulis dalam penelitian, pencarian sumber pustaka hingga membantu penyusunan tesis.
8. Segenap staf administrasi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah membantu penulis dalam menempuh pendidikan.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu, penulis mengharapkan saran dan kritik untuk kesempurnaan tesis ini. Akhir kata, penulis memohon maaf sebesar-besarnya atas kesalahan dan kekhilafan, sengaja maupun tidak sengaja baik itu perkataan atau perbuatan yang penulis lakukan selama dalam penyelesaian tesis ini.

Semarang, 18 Oktober 2022

Dr. Satrio Putra Prawiro

## ABSTRACT

**Background:** Breast cancer is the highest incidence cancer found in women. According to GLOBOCAN, in 2020, 2.3 million new cases were reported with a mortality rate of 6.9% globally. In Indonesia, 65.858 cases (16.6%) are breast cancers out of 396.914 cancers diagnosed. Adriamycin-Cyclophosphamide (AC) chemotherapy is a therapy modality with good efficacy, however, the effectivity is not yet maximized. Okra extract is known to have anti-cancerous effects derived from lectin substances; therefore, it can be used as a complementary therapy to increase the effectiveness of chemotherapy while having minimal side effects. The aim of this research is to compare the anti-cancerous effect between Okra extract, AC chemotherapy, and the combination of both on breast cancer.

**Methods:** In vivo laboratory-based experimental post-test-only group design research was done. *Sprague Dawley* female 4-weeks-old rats are inducted with DMBA to form breast adenocarcinoma. Then, the rats were divided into 4 groups; K: no intervention; P1: AC chemotherapy only (Combination of Adriamycin 1,5 mg and Cyclophosphamide 15 mg); P2: Okra extract only (150mg/kg weight/day); P3: combination of both.

**Result:** Highest caspase-3 level ( $39,66 \pm 1,78$ ) and apoptosis index ( $20,93 \pm 1,67$ ) were found in P3 group. Administering Okra extract elevates the anti-cancerous effect by raising the apoptosis index and level of caspase-3 significantly ( $p < 0.05$ ). There is significant relation between apoptosis index and caspase-3 level ( $p < 0,001$ ,  $r = 0,987$ ).

**Conclusion:** Administering Okra extract help in suppressing cell proliferation from chemotherapy by increasing apoptosis and expression of caspase-3 in rats with breast adenocarcinoma.

**Keywords:** Okra, breast adenocarcinoma, caspase-3, apoptosis.

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** Kanker payudara merupakan kanker pada wanita dengan insidensi tertinggi. berdasarkan data GLOBOCAN (*Global Cancer Statistics*) tahun 2020, jumlah kasus baru dunia 2.3 juta dan mortalitas 6.9%. Di Indonesia kanker payudara sebesar 65.858 kasus (16,6%) dari total 396.914 kasus kanker. Kemoterapi adriamisin-siklofosfamid (AC) merupakan terapi kanker payudara dengan efikasi yang baik, namun efektivitasnya belum maksimal. Ekstrak buah okra diketahui memiliki efek anti kanker dari zat lektin sehingga dapat digunakan sebagai terapi komplementer kemoterapi untuk meningkatkan efektivitas dengan efek samping minimal. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan efek anti kanker ekstrak buah okra hijau, kemoterapi AC, dan kombinasinya pada kanker payudara.

**Metode:** Penelitian eksperimental laboratorik *in vivo* dengan desain "*Post test only control group design*". Tikus *Sprague dawley* betina, usia 4 minggu, diinduksi DMBA untuk membentuk sel adenokarsinoma mammae. Dibagi menjadi kelompok; kontrol (K): tanpa perlakuan, perlakuan 1 (P1): kemoterapi AC (adriamisin 1,5 mg/kali dan siklofosfamid 15 mg/kali), perlakuan 2 (P2): ekstrak okra hijau 150 mg/kgBB/hari, dan perlakuan 3 (P3): kombinasi AC dan ekstrak okra hijau.

**Hasil:** Kadar tertinggi caspase-3 dan indeks apoptosis didapatkan pada kelompok P3 masing-masing  $39,66 \pm 1,78$  dan  $20,93 \pm 1,67$ . Pemberian ekstrak okra hijau pada agen kemoterapi dapat meningkatkan efek anti kanker dengan meningkatkan indeks apoptosis dan kadar caspase-3 secara signifikan ( $p < 0,05$ ) dibandingkan kelompok lainnya. Terdapat hubungan bermakna yang sangat kuat antara indeks apoptosis dan caspase-3 ( $p < 0,001$ ,  $r = 0,987$ ).

**Kesimpulan:** Pemberian ekstrak buah okra hijau membantu menekan proliferasi sel dari kemoterapi dengan meningkatkan apoptosis dan ekspresi caspase-3 pada tikus adenokarsinoma mammae.

**Kata kunci:** Okra, adenokarsinoma mammae, caspase-3, apoptosis.

## DAFTAR ISI

JUDUL .....	i
LEMBAR PENGESAHAN .....	ii
LEMBAR PERNYATAAN .....	iv
RIWAYAT HIDUP .....	v
KATA PENGANTAR .....	vi
PERNYATAAN.....	iii
ABSTRAK .....	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL .....	xiii
DAFTAR GAMBAR .....	xiv
DAFTAR SINGKATAN .....	xvi
BAB I. PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	5
1.2.1 Masalah Umum .....	5
1.2.2 Masalah Khusus .....	5
1.3 Tujuan Penelitian .....	6
1.3.1 Tujuan Umum .....	6
1.3.2 Tujuan Khusus.....	6
1.4 Manfaat Penelitian .....	7



1.5 Keaslian Penelitian.....	8
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA .....	12
2.1 Payudara.....	12
2.2 Adenokarsinoma Mammarum .....	16
2.2.1 Epidemiologi .....	16
2.2.2 Faktor Risiko .....	17
2.2.3 Karsinogenesis .....	22
2.2.4 Jenis dan Subtipe Kanker Payudara .....	26
2.2.5 Stadium Kanker Payudara .....	28
2.2.6 Diagnosis Kanker Payudara .....	31
2.2.7 Tatalaksana Kanker Payudara .....	37
2.3 Adriamisin.....	43
2.4 Siklofosfamid.....	46
2.5 Apoptosis .....	48
2.6 Caspase-3 .....	53
2.7 <i>Abelmoschus Esculentus</i> .....	58
2.8 7,12-Dimethylbenz (a) Antrasena (DMBA) .....	64
BAB III. KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESIS.....	66
3.1 Kerangka Teori .....	66
3.2 Kerangka Konsep.....	66
3.3 Hipotesis .....	67
3.3.1 Hipotesis Mayor .....	67

3.3.2 Hipotesis Minor.....	67
BAB IV. METODE PENELITIAN .....	68
4.1 Ruang Lingkup Penelitian.....	68
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	68
4.3 Jenis dan Rancangan Penelitian .....	68
4.4 Sampel Penelitian.....	69
4.4.1 Sampel Penelitian.....	69
4.4.2 Kriteria Inklusi .....	70
4.4.3 Kriteria Eksklusi.....	70
4.4.4 Besar Sampel.....	70
4.5 Variabel Penelitian.....	71
4.5.1 Variabel Bebas .....	71
4.5.2 Variabel Terikat.....	71
4.6 Definisi Operasional .....	71
4.7 Alat dan Bahan Penelitian.....	72
4.7.1 Alat Pembuatan Sediaan Penelitian Dengan Pewarnaan HE .....	72
4.7.2 Alat Untuk Dokumentasi.....	72
4.7.3 Bahan Penelitian.....	72
4.7.4 Bahan Pemeriksaan Histopatologi .....	74
4.7.5 Bahan Tambahan Untuk Pewarnaan Immunohistokimia.....	74
4.7.6 Bahan Untuk Pembuatan Larutan DMBA .....	75
4.7.7 Bahan Untuk Induksi DMBA.....	75

4.8 Cara Pengumpulan Data .....	75
4.9 Alur Penelitian .....	77
4.10 Analisis Data.....	78
4.11 Etika Penelitian.....	78
4.12 Jadwal Penelitian .....	79
BAB V. HASIL PENELITIAN .....	80
5.1 Caspase-3 .....	81
5.1.1 Analisa Deskriptif dan Uji Normalitas caspase-3 .....	81
5.1.2 Analisa Bivariat Kadar Caspase-3.....	82
5.2 Indeks Apoptosis.....	84
5.2.1 Analisa Deskriptif Indeks Apoptosis.....	84
5.2.2 Analisa Bivariat Indeks Apoptosis .....	85
5.3 Korelasi Caspase-3 dengan Indeks Apoptosis .....	86
BAB VI. PEMBAHASAN.....	88
6.1 Efek Kemoterapi AC dan Ekstrak Okra Hijau Terhadap Indeks Apoptosis.....	89
6.2 Efek kemoterapi AC dan Ekstrak okra Hijau Terhadap Caspase-3 .....	91
6.3 Korelasi Indeks Apoptosis dan Caspase-3 .....	93
BAB VII. SIMPULAN DAN SARAN .....	94
7.1 Simpulan .....	94
7.2 Saran.....	94
DAFTAR PUSTAKA .....	96
LAMPIRAN.....	101

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Orisinalitas penelitian. ....	8
Tabel 2. Subtipe intrinsik kanker payudara .....	27
Tabel 3. Stadium kanker payudara.....	28
Tabel 4. Panduan stadium TNM kanker payudara.....	29
Tabel 5. Skala performa karnofsky .....	32
Tabel 6. BI-RADS.....	34
Tabel 7. Daftar obat hormonal untuk kanker payudara.....	42
Tabel 8. Berbagai fitokimia dan fungsinya pada okra berdasarkan bagiannya.....	60
Tabel 9. Komponen bioaktif dari okra dan mekanismenya sebagai antikanker .....	63
Tabel 10. Definisi operasional .....	71
Tabel 11. Jadwal penelitian.....	79
Tabel 12. Hasil deskriptif dan uji normalitas <i>Shapiro Wilk</i> caspase-3 .....	81
Tabel 13. Hasil uji <i>One Way Anova</i> caspase-3 .....	82
Tabel 14. Hasil uji <i>Post Hoc</i> LSD caspase-3 .....	83
Tabel 15. Hasil deskriptif dan uji normalitas <i>Shapiro Wilk</i> indeks apoptosis .....	84
Tabel 16. Hasil uji <i>One Way Anova</i> indeks apoptosis .....	85
Tabel 17. Hasil uji <i>Post Hoc</i> LSD indeks apoptosis .....	85
Tabel 18. Data deskriptif dan uji normalitas <i>Shapiro Wilk</i> caspase-3 dan indeks apoptosis pada kelompok P3 .....	86
Tabel 19. Uji korelasi Pearson caspase3 terhadap indeks apoptosis pada kelompok P3	87

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Anatomi payudara .....	13
Gambar 2. Distribusi arteri payudara .....	14
Gambar 3. Drainase limfatik payudara .....	15
Gambar 4. Jalur persinyalan ER.....	23
Gambar 5. Jalur persinyalan HER2.....	24
Gambar 6. Jalur persinyalan kanonikal Wnt/ $\beta$ -catenin .....	26
Gambar 7. Mammografi normal .....	34
Gambar 8. USG normal payudara.....	35
Gambar 9. MRI payudara.....	36
Gambar 10. Hasil gambaran histologi kanker payudara .....	37
Gambar 11. Struktur kimia <i>Adriamycin</i> (doxorubicin).....	44
Gambar 12. Mekanisme <i>Adriamycin</i> (doxorubicin).....	46
Gambar 13. Struktur kimia siklofosamid.....	47
Gambar 14. Jalur apoptosis .....	52
Gambar 15. Sel yang mengalami apoptosis tampak berwarna coklat pada pemeriksaan dengan metode TUNEL .....	53
Gambar 16. Diagram aktivasi caspase-3 yang menyebabkan apoptosis.....	56
Gambar 17. Pewarnaan immunohistokimia caspase-3 .....	57
Gambar 18. Tanaman okra.....	58
Gambar 19. Jalur molekular lektin tanaman pada proses apoptosis sel kanker .....	62

Gambar 20. Kerangka teori.....	66
Gambar 21. Kerangka konsep.....	66
Gambar 22. Skema rancangan penelitian.....	69
Gambar 23. Alur Penelitian.....	76
Gambar 24. Hasil nodul mammae yang terbentuk paska induksi DMBA.....	80
Gambar 25. Grafik <i>box plot</i> kadar caspase-3 .....	82
Gambar 26. Gambar patologi anatomi caspase-3 .....	83
Gambar 27. Grafik <i>box plot</i> indeks apoptosis.....	84
Gambar 28. Gambaran patologi anatomi indeks apoptosis.....	86
Gambar 29. Grafik <i>scatter</i> hubungan caspase-3 terhadap indeks apoptosis.....	87

## DAFTAR SINGKATAN

GLOBOCAN	: <i>Glocal Cancer Statistics</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
E2	: Estradiol
ADR	: <i>Adriamycin</i>
5-FU	: 5-Fluorouracyl
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
RNA	: <i>Ribonucleic acid</i>
DMBA	: 7,12-Dimetilbenz( $\alpha$ )antrasen
AC	: <i>Adriamycin-Ciclophosphamide</i>
BRCA1	: <i>BReasr Cancer gene 1</i>
BRCA2	: <i>BReasr Cancer gene 2</i>
Kemenkes	: Kementrian Kesehatan
ER	: <i>Esterogen Receptor</i>
PR	: <i>Progesterone Receptor</i>
HER2	: <i>Human Epidermal Growth Receptor-2</i>
RR	: <i>Relative Risk</i>
CI	: <i>Confidence Interval</i>
PCB	: <i>Polychlorinated Biphenyls</i>
DDT	: <i>Dichlorodiphenyl-Trichlorethane</i>
Wnt	: <i>Wingless related integration site</i>

ERE	: Elemen Reseptor Esterogen
CDK	: <i>Cyclin-Dependent Kinase</i>
EGFR	: <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
PI3K	: fosfatidilinositol 4,5-bifosfat 3-kinase
LRP	: <i>Low-Density Lipoprotein Receptor-Released Protein</i>
GSK	: Glikogen Sintase Kinase
LEF	: <i>Lymphoid Enhancing Factor</i>
FRP1	: <i>Frizzled-Related Protein 1</i>
DKK1	: <i>Dickkopf 1</i>
APC	: <i>Antigen presenting cell</i>
NOS	: <i>Not Otherwise Specified</i>
TNM	: <i>Tumor Node Metastasis</i>
AJCC	: <i>American Joint Committee on Cancer</i>
DCIS	: <i>Ductal carcinoma in situ</i>
LCIS	: <i>Lobular carcinoma in situ</i>
KGB	: Kelenjar getah bening
RT-PCR	: <i>Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction</i>
BI-RADS	: <i>Breast Imaging Reporting And Database System</i>
ACR	: <i>American College of Radiology</i>
USG	: Ultrasonografi
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>



CT-scan	: <i>Computerized Tomography Scan</i>
FNAB	: <i>Fine Needle Aspiration Biopsy</i>
BCT	: <i>Breast Conserving Therapy</i>
MRM	: Mastektomi Radikal Modifikasi
MRK	: Mastektomi Radikal Klasik
TRAM	: <i>Transverse Rectus Abdominis Myocutaneous</i>
TCH	: Docetaxel-Carboplatin-Trastuzumab
AC-TH	: Antracycline, Cyclophosphamide-Taxane-Trastuzumab
THP	: Docetaxel-Trastuzumab-Pertuzumab
FEC	: 5FU-Epirubicin-Cyclophosphamide
TCHP	: Docetaxel-Carboplatin-Trastuzumba-Pertuzumab
OFS	: <i>Ovarian Function Suppresision</i>
SERM	: <i>Selective estrogen receptor modulator</i>
DOX	: Doxorubicin
CHF	: Gagal jantung kongestif
PARP-1	: <i>Polynuclear ADP Ribose Polimerase-1</i>
TAD	: <i>Transactivation Domain</i>
TET	: Tetramerisasi Domain
PUMA	: <i>P53 Upregulated Modulator of Apoptosis</i>
FDXR	: Ferredoksi Reduktase
PRKAB1	: Protein kinase AMP- <i>activated non-catalytic</i> subunit beta 1
SENS1	: Sestrin 1

GOF	: <i>Gain of function</i>
DR	: <i>Death Receptor</i>
DAB	: <i>Diaminobenzidine</i>
PUFA	: <i>Polyunsaturated Fatty Acid</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>