



**PEMANFAATAN TEPUNG TEMPE KEDELAI UNTUK PENGHAMBATAN  
KANKER KELENJAR MAMMAE PADA MENCIT STRAIN C3H**

**Skripsi**

Oleh

**MAYA INDAH OKTAVIANTI  
NIM 101810401033**

**JURUSAN BIOLOGI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS JEMBER  
2015**



**PEMANFAATAN TEPUNG TEMPE KEDELAI UNTUK PENGHAMBATAN  
KANKER KELENJAR MAMMAE PADA MENCIT STRAIN C3H**

**Skripsi**

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat  
untuk menyelesaikan Program Studi Biologi (S1)  
dan mencapai gelar Sarjana Sains

Oleh

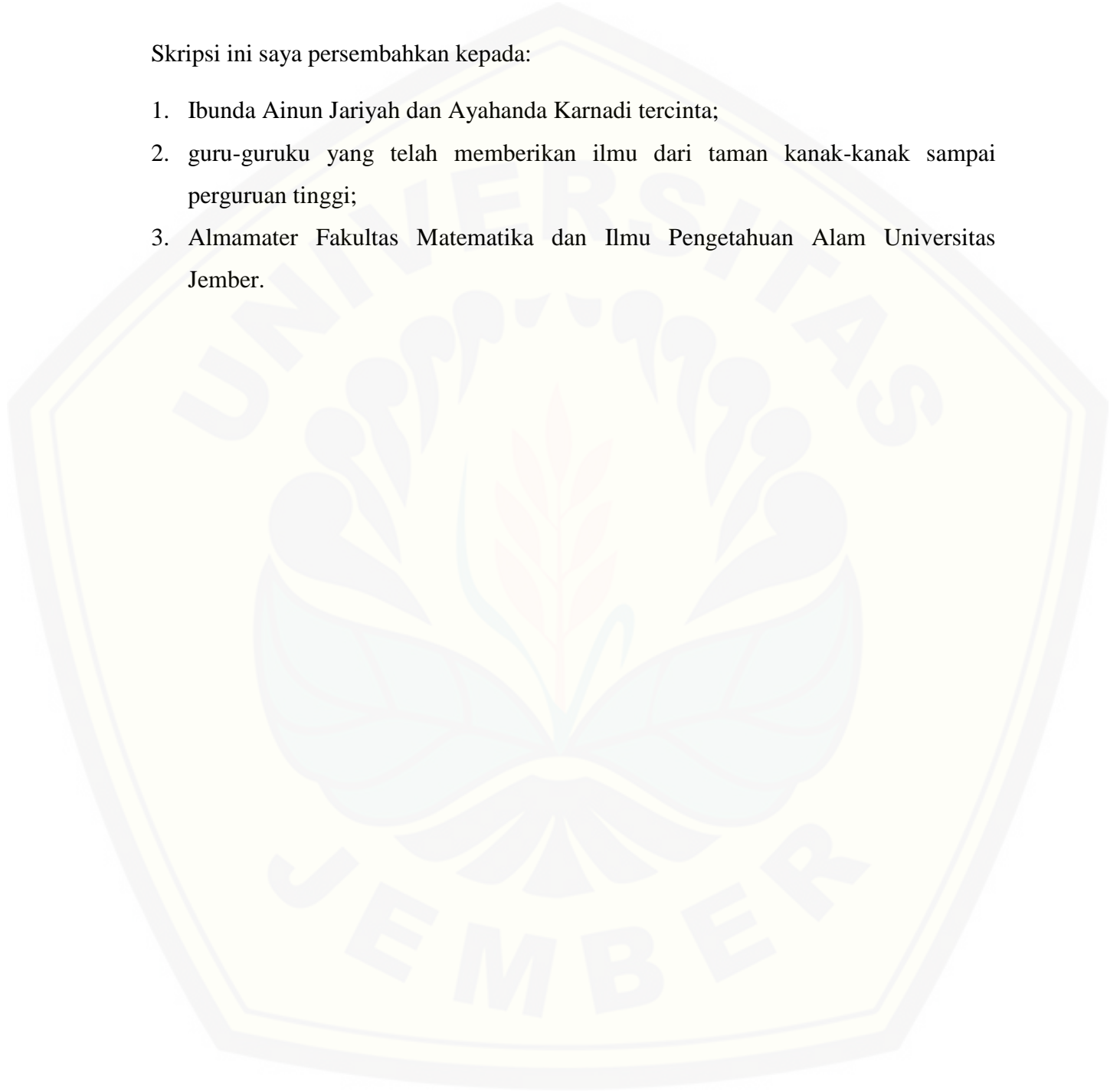
**MAYA INDAH OKTAVIANTI  
NIM 101810401033**

**JURUSAN BIOLOGI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS JEMBER  
2015**

**PERSEMBAHAN**

Skripsi ini saya persembahkan kepada:

1. Ibunda Ainun Jariyah dan Ayahanda Karnadi tercinta;
2. guru-guruku yang telah memberikan ilmu dari taman kanak-kanak sampai perguruan tinggi;
3. Almamater Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Jember.



**MOTTO**

*“Allah akan mengangkat (derajat) orang-orang yang beriman di antaramu dan orang-orang yang diberi ilmu beberapa derajat. Dan Allah Maha Teliti apa yang kamu kerjakan”*

(QS.al-Mujaadalah: 11) <sup>\*)</sup>

*“Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya”*

(QS.al-Baqarah: 286) <sup>\*)</sup>

---

<sup>\*)</sup> : Departemen Agama Republik Indonesia. 2008. Al-Hikmah Al Qur'an dan Terjemahnya. Bandung: Penerbit Diponegoro.

**PERNYATAAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Maya Indah Oktavianti

NIM : 101810401033

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul : “Pemanfaatan Tepung Tempe Kedelai Untuk Penghambatan Kanker Kelenjar Mammae Pada Mencit Strain C3H ” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali jika dalam pengutipan substansi disebutkan sumbernya, dan belum pernah diajukan pada institusi mana pun, serta bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi. Penelitian ini merupakan bagian dari penelitian Dra. Mahriani, M.Si. dengan sumber dana Dikti melalui skim Hibah Bersaing.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa adanya tekanan dan paksaan dari pihak mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, Juni 2015

Yang menyatakan,

Maya Indah Oktavianti

NIM 101810401033

**SKRIPSI**

**PEMANFAATAN TEPUNG TEMPE KEDELAI UNTUK PENGHAMBATAN  
KANKER KELENJAR MAMMAE PADA MENCIT STRAIN C3H**

Oleh:

Maya Indah Oktavianti

NIM 101810401033

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Dra. Mahriani, M.Si

Dosen Pembimbing Anggota : Eva Tyas Utami, S.Si, M.Si

**PENGESAHAN**

Skripsi berjudul “Pemanfaatan Tepung Tempe Kedelai Untuk Penghambatan Kanker Kelenjar Mammae Pada Mencit Strain C3H ” telah diuji dan disahkan pada:

Hari :

Tanggal :

Tempat : Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Jember

Tim Penguji

Ketua,

Sekretaris,

Dra. Mahriani, M.Si  
NIP. 195703151987022001

Eva Tyas Utami, S.Si, M.Si  
NIP. 197306012000032001

Anggota I,

Anggota II,

Dr. Hidayat Teguh Wiyono, M.Pd  
NIP. 195805281988021002

Sri Mumpuni W.W, S.Pd, M.Si  
NIP. 197105101999032002

Mengesahkan,  
Dekan

Prof. Drs. Kusno, DEA., Ph.D  
NIP. 196101081986021001

## RINGKASAN

**Pemanfaatan Tepung Tempe Kedelai Untuk Penghambatan Kanker Kelenjar Mammae Pada Mencit Strain C3H;** Maya Indah Oktavianti, 101810401033; 2015; 44 Halaman; Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Jember.

Kanker payudara atau kanker kelenjar mammae merupakan tumor ganas pada jaringan payudara atau mammae, yang terjadi akibat pertumbuhan sel kelenjar payudara yang tidak terkontrol karena terjadi perubahan abnormal pada gen yang berperan dalam pembelahan sel. Upaya pengobatan medis yang telah dilakukan antara lain berupa tindakan pembedahan, radioterapi, dan kemoterapi belum cukup efektif untuk mengurangi insidensi kanker payudara. Salah satu upaya yang dapat dilakukan untuk menghambat pertumbuhan kanker payudara adalah dengan menggunakan bahan-bahan alami yang memiliki sifat antikanker dan nontoksik. Bahan alami yang dapat digunakan dalam upaya penghambatan kanker payudara antara lain tempe kedelai. Dalam tempe kedelai terdapat senyawa aktif isoflavon khususnya genistein, yang memiliki struktur kimia serupa dengan estradiol, sehingga dapat berikatan dengan reseptor estrogen. Genistein diketahui berpotensi menghambat aktivitas senyawa promotor terbentuknya tumor, sehingga dapat menghambat perkembangan sel kanker payudara. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian secara *in vivo* tentang pemanfaatan tepung tempe kedelai untuk penghambatan kanker kelenjar mammae pada mencit strain C3H. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian tepung tempe kedelai yang efektif dalam menghambat kanker payudara atau kanker kelenjar mammae pada mencit C3H.

Penelitian ini menggunakan pola Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan perlakuan variasi lima dosis tepung tempe kedelai yaitu kontrol (0 gram); 0,8 gram; 1,6 gram; 2,4 gram, dan 3,2 gram yang masing-masing kelompok terdiri atas mencit



C3H betina umur 5 minggu. Tepung tempe kedelai diberikan secara *gavage* selama 16 hari, kemudian dilakukan inokulasi bubur tumor pada hari ke-17. Setelah itu dilakukan palpasi setiap hari untuk mengetahui munculnya tumor. Setelah muncul tumor dilakukan pengamatan diameter tumor dengan mengukur diameter tumor menggunakan kaliper pada hari ke-1 tumbuh tumor, hari ke-10, 20, dan 30 setelah tumbuh tumor (STT). Selain itu dilakukan pengamatan berat badan yang dilakukan dengan cara menimbang mencit pada saat awal *gavage*, saat inokulasi bubur tumor, dan setelah tumbuh tumor pengamatan dilakukan pada hari ke-1 tumbuh tumor, hari ke-10, 20, dan 30 STT.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian tepung tempe kedelai sampai dengan dosis perlakuan 3,2 gram tidak berpengaruh dalam menghambat pertumbuhan kanker kelenjar mammae pada mencit C3H yang diinokulasi sel *adenocarcinoma mammae*. Namun pemberian tepung tempe kedelai cenderung menghambat pertumbuhan kanker yang ditunjukkan dengan ukuran diameter tumor yang lebih kecil dibandingkan dengan kontrol (tanpa diberi perlakuan tepung tempe). Belum diketahui dosis yang efektif untuk menghambat pertumbuhan kanker kelenjar mammae.

## PRAKATA

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Pemanfaatan Tepung Tempe Kedelai Untuk Penghambatan Kanker Kelenjar Mammae Pada Mencit Strain C3H” sebagai salah satu persyaratan akademis dalam rangka menyelesaikan program pendidikan strata satu (S1) pada Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Jember.

Dalam penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak, oleh karena itu penulis juga ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Dra. Mahriani, M.Si selaku Dosen Pembimbing Utama, dan Eva Tyas Utami, S.Si, M.Si selaku Dosen Pembimbing Anggota yang telah bersedia membiayai penelitian ini serta meluangkan waktu dan pikiran dalam penulisan skripsi dari awal hingga selesai;
2. Dr. Hidayat Teguh Wiyono, M.Pd dan Sri Mumpuni W.W, S.Pd, M.Si selaku penguji yang memberikan arahan serta bimbingan dalam penulisan skripsi;
3. ayah, ibu, dan kakak tercinta yang memberikan doa, semangat dan dorongan demi terselesainya skripsi ini;
4. dosen dan seluruh staf di Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Jember yang telah membantu selama masa perkuliahan;
5. Lembaga Penelitian dan Pengujian terpadu (LPPT) Unit 4 Universitas Gajah Mada yang telah memberi kesempatan untuk melakukan penelitian;
6. Sutari dan Wasino yang telah membantu dan membimbing dalam melakukan penelitian;
7. mama Lastri Komari Hidayati, dan Edo Rahardian Mahardika yang telah memberi semangat, doa dan bantuan selama di Jember;
8. sahabat-sahabat terbaik Chintia Dwi Ratna Kusumadewi, Elisa Nurma Riana, dan Uly Zulfa yang memberi dukungan dan semangat luar biasa;

9. teman-teman seperjuangan biologi 2010, mbak Dewi, mbak Gusti, adik angkatan 2011, terimakasih atas kebersamaan dan persaudaraan dan tempat berbagi suka duka;
10. semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Penulis menerima segala kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

Jember, 29 Juni 2015

Penulis



**DAFTAR ISI**

<b>HALAMAN SAMPUL</b> .....	<b>i</b>
<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN</b> .....	<b>iii</b>
<b>HALAMAN MOTTO</b> .....	<b>iv</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN</b> .....	<b>v</b>
<b>HALAMAN PEMBIMBINGAN</b> .....	<b>vi</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	<b>vii</b>
<b>RINGKASAN</b> .....	<b>viii</b>
<b>PRAKATA</b> .....	<b>x</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>xii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>xiv</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>xv</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	<b>xvi</b>
<b>BAB 1. PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1. Latar Belakang</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2. Rumusan Masalah</b> .....	<b>2</b>
<b>1.3. Tujuan</b> .....	<b>3</b>
<b>1.4. Manfaat</b> .....	<b>3</b>
<b>BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>4</b>
<b>2.1. Tempe Kedelai dan Kandungan Isoflavon Tempe Kedelai</b> .....	<b>4</b>
<b>2.2. Proses Perkembangan dan Pertumbuhan Sel Normal</b> .....	<b>7</b>
<b>2.3. Mekanisme Pembentukan Kanker Payudara</b> .....	<b>8</b>
<b>2.4. Peranan Isoflavon Terhadap Kanker Payudara</b> .....	<b>11</b>
<b>2.5. Hipotesis.</b> .....	<b>13</b>
<b>BAB 3. METODE PENELITIAN</b> .....	<b>14</b>
<b>3.1 Lokasi dan Waktu Penelitian</b> .....	<b>14</b>
<b>3.2 Alat dan Bahan</b> .....	<b>14</b>

<b>3.3 Rancangan Penelitian.....</b>	<b>14</b>
<b>3.4 Tahapan Penelitian .....</b>	<b>15</b>
3.4.1 Pemeliharaan Hewan Uji.....	15
3.4.2 Pembuatan Tepung Tempe Kedelai .....	16
3.4.3 Penentuan Dosis dan Aplikasi Perlakuan Tepung Tempe Kedelai .....	17
3.4.4 Pembuatan Bubur Tumor .....	17
3.4.5 Inokulasi Bubur Tumor Pada Hewan Uji.....	18
3.4.6 Parameter Pengamatan.....	19
<b>3.5 Analisis Data.....</b>	<b>19</b>
<b>BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>20</b>
<b>4.1 Pengaruh Pemberian Tepung Tempe Kedelai Terhadap         Perkembangan Tumor Kelenjar Mammae mencit C3H.....</b>	<b>20</b>
<b>4.2 Perkembangan Berat Badan Mencit Akibat Pemberian         Tepung Tempe Kedelai dan Inokulasi Tumor .....</b>	<b>26</b>
<b>BAB 5. PENUTUP.....</b>	<b>30</b>
<b>5.1 Kesimpulan.....</b>	<b>30</b>
<b>5.2 Saran.....</b>	<b>30</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>31</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>36</b>

**DAFTAR GAMBAR**

	Halaman
Gambar 2.1 Tempe Kedelai .....	4
Gambar 2.2 Struktur Kimia Isoflavon dan Estradiol .....	5
Gambar 2.3 Struktur Kimia senyawa Isoflavon .....	6
Gambar 2.4 Siklus Sel .....	7
Gambar 2.5 Perubahan Sel Normal Menjadi Kanker .....	9
Gambar 3.1 Pemeliharaan Hewan Uji .....	16
Gambar 3.2 Tahap Pembuatan Tepung Tempe Kedelai .....	16
Gambar 3.3 Tahap Pembuatan Bubur Tumor .....	18
Gambar 3.4 Tahap Inokulasi Sel Kanker .....	18
Gambar 3.5 Pengukuran Diameter Tumor dan Berat Badan .....	19
Gambar 4.1 Diameter Tumor .....	22
Gambar 4.2 Pertambahan Diameter Tumor .....	23
Gambar 4.3 Grafik Perkembangan Berat Badan Mencit .....	28

**DAFTAR TABEL**

	Halaman
Tabel 2.1 Hasil Analisis Senyawa Isoflavon Tepung Tempe Kedelai .....	6
Tabel 4.1 Rata-rata Diameter Tumor Pada Pengukuran Hari Ke-1 Tumbuh Tumor, Hari Ke-10, 20, dan 30 Setelah Tumbuh Tumor.....	20
Tabel 4.2 Rata-rata Pertambahan Diameter Tumor 10 Hari Pertama, 10 Hari Kedua, dan 10 Hari Ketiga.....	24
Tabel 4.3 Rata-rata Berat Mencit Saat Awal Gavage dan Pada Saat Inokulasi Bubur Tumor .....	26
Tabel 4. 4 Rata-rata Berat Badan Hari Ke-1 Tumbuh Tumor, Hari ke-10, Hari Ke-20, dan Hari Ke-30 Setelah Tumbuh Tumor.....	27

**DAFTAR LAMPIRAN**

	Halaman
A. Penentuan Dosis .....	36
B. Tabel Data Diameter Tumor .....	37
C. Hasil Uji Statistik <i>One Way</i> ANOVA Pengaruh Tepung Tempe Kedelai Terhadap Diameter Tumor .....	38
D. Hasil Uji Statistik <i>One Way</i> ANOVA Pengaruh Tepung Tempe Kedelai Terhadap Pertambahan Diameter Tumor.....	39
E. Tabel Data Berat Badan Mencit .....	41
F. Hasil Uji Statistik <i>One Way</i> ANOVA Pengaruh Tepung Tempe Kedelai Terhadap Berat Badan Mencit .....	42



## BAB 1. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kanker payudara atau kanker kelenjar mammae merupakan tumor ganas pada jaringan payudara atau mammae, yang terjadi akibat pertumbuhan sel kelenjar payudara yang tidak terkontrol karena terjadi perubahan abnormal pada gen yang berperan dalam pembelahan sel (Kresno, 2011). Pada kurun waktu 5 tahun terakhir sebanyak 6,3 juta wanita di dunia telah terkena kanker payudara. Sejak tahun 2008 diperkirakan insidensi kanker payudara meningkat lebih dari 20% dengan angka kematian meningkat sebesar 14% (*International Agency for Research on Cancer*, 2013). Di negara maju insidensi kanker payudara lebih tinggi dibandingkan dengan negara berkembang, akan tetapi tingkat kematian relatif jauh lebih tinggi di negara berkembang karena kurangnya deteksi dini dan akses ke fasilitas pengobatan (Rahmawati *et al.*, 2006). Di Indonesia, kanker payudara merupakan penyebab kematian terbesar kedua pada wanita setelah kanker serviks (Satuman dan Fatmawati, 2009).

Berbagai upaya pengobatan kanker payudara yang telah dilakukan antara lain berupa tindakan pembedahan, radioterapi, dan kemoterapi belum cukup efektif untuk mengurangi insidensi kanker payudara. Selain itu tindakan pengobatan medis masih menimbulkan efek samping dan komplikasi pasca terapi (Rita dan Damayanti, 2005), seperti mual, muntah, diare, rambut rontok, dan alopesia (Rahmawati *et al.*, 2006). Sampai saat ini, biaya pengobatan yang relatif mahal dan hasil pengobatan yang belum memuaskan masih menjadi kendala dalam proses pengobatan kanker payudara.

Salah satu upaya yang dapat dilakukan untuk menghambat kanker payudara adalah dengan menggunakan bahan-bahan alami yang memiliki sifat antikanker dan

nontoksik (Demeule *et al.*, 2002). Bahan alami digunakan karena lebih murah, cukup tersedia, dan aman dikonsumsi (Satuman dan Fatmawati, 2009). Salah satu bahan alami yang dapat digunakan dalam upaya penghambatan kanker payudara adalah tempe kedelai. Tempe merupakan salah satu produk olahan kedelai yang telah dikenal oleh masyarakat Indonesia. Dalam tempe kedelai terdapat senyawa aktif isoflavon yang berperan penting untuk menghambat kanker payudara (Allred *et al.*, 2004). Senyawa isoflavon yang terdapat pada tempe kedelai yaitu sekitar 901,24 mg/kg (Safrida, 2008).

Senyawa isoflavon pada tempe kedelai terdiri atas daidzein, genistein, dan glisitein (Eldridge dan Kwolek, 1983). Genistein diketahui dapat berikatan lebih kuat dengan reseptor estrogen apabila dibandingkan dengan jenis isoflavon yang lain (Constatinou *et al.*, 2005). Genistein terbukti memiliki efek hormonal khususnya efek estrogenik. Aktivitas estrogenik tersebut terkait dengan struktur kimia isoflavon yang serupa dengan estradiol, sehingga dapat berikatan dengan reseptor estrogen (Eldridge dan Kwolek, 1983).

Santellet *al.* (2000) menyebutkan bahwa genistein yang terdapat pada kedelai terbukti dapat menghambat proliferasi pada pertumbuhan sel kultur kanker payudara manusia. Dilaporkan pula oleh Mahriani dan Utami (2014) bahwa genistein pada konsentrasi 208,31  $\mu\text{g/ml}$  dapat menyebabkan kematian sel kultur kanker MCF-7 sebesar 50% ( $\text{LC}_{50}$ ). Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian secara *in vivo* tentang pemanfaatan tepung tempe kedelai dengan variasi dosis yang berbeda untuk penghambatan kanker payudara pada mencit strain C3H.

## 1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dari penelitian ini adalah:

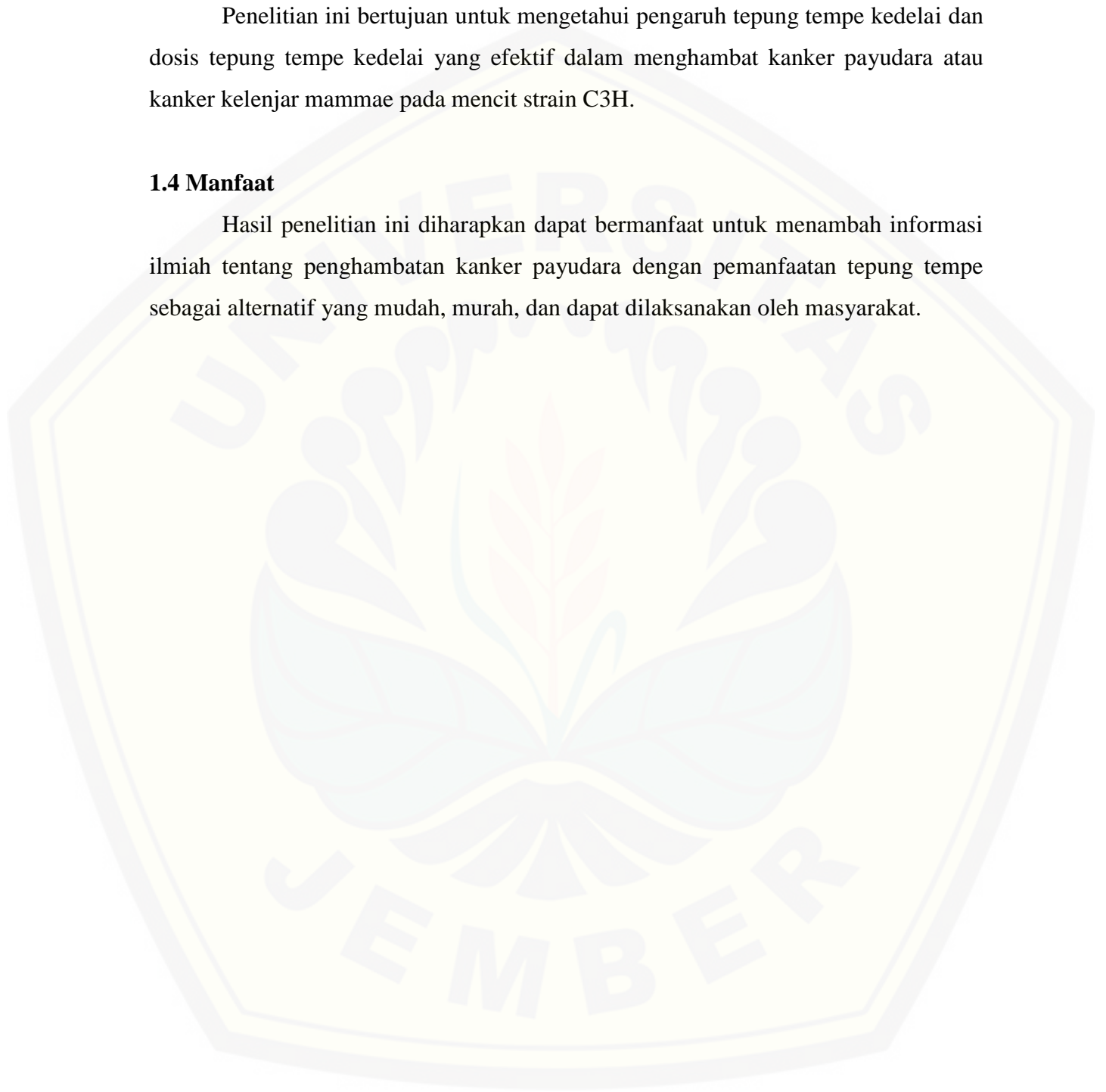
- a. Apakah pemberian tepung tempe kedelai mampu menghambat kanker kelenjar mammae pada mencit strain C3H?
- b. Berapakah dosis tepung tempe kedelai yang efektif untuk menghambat kanker kelenjar mammae pada mencit strain C3H?

### **1.3 Tujuan**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh tepung tempe kedelai dan dosis tepung tempe kedelai yang efektif dalam menghambat kanker payudara atau kanker kelenjar mammae pada mencit strain C3H.

### **1.4 Manfaat**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat untuk menambah informasi ilmiah tentang penghambatan kanker payudara dengan pemanfaatan tepung tempe sebagai alternatif yang mudah, murah, dan dapat dilaksanakan oleh masyarakat.



## BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Tempe Kedelai dan Kandungan Isoflavon Tempe Kedelai

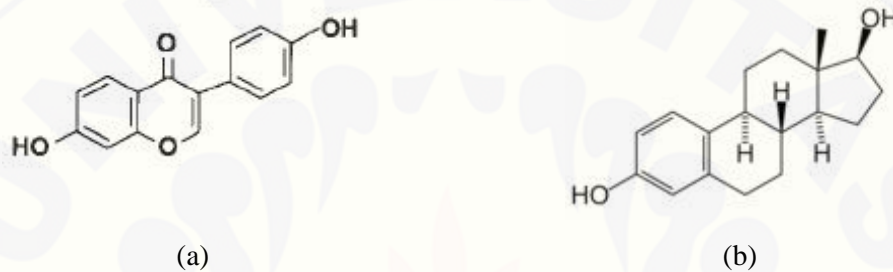
Kedelai merupakan salah satu komoditi pangan utama yang memiliki kandungan nutrisi tinggi. Biji kedelai mengandung protein, karbohidrat, lemak serta bahan gizi penting lainnya, seperti vitamin A, vitamin B1, zat besi, dan fosfor (Cahyadi, 2007). Tempe merupakan salah satu makanan olahan dari kedelai hasil fermentasi oleh kapang *Rhizopus oligosporus* (Utari *et al.*, 2010). Dengan adanya proses fermentasi, tempe memiliki kadar protein tinggi sekitar 20%, mengandung lemak berkadar rendah dan lebih mudah dicerna (Safrida, 2008).

Tempe dengan kualitas baik mempunyai ciri-ciri berwarna putih karena adanya miselium kapang yang tumbuh pada permukaan biji kedelai (Gambar 2.1). Selain itu tempe harus memiliki tekstur yang kompak karena adanya miselium kapang yang menghubungkan antar biji kedelai, tidak berlendir, mudah diiris dan tidak bernoda hitam akibat adanya spora (Istiani, 2010).



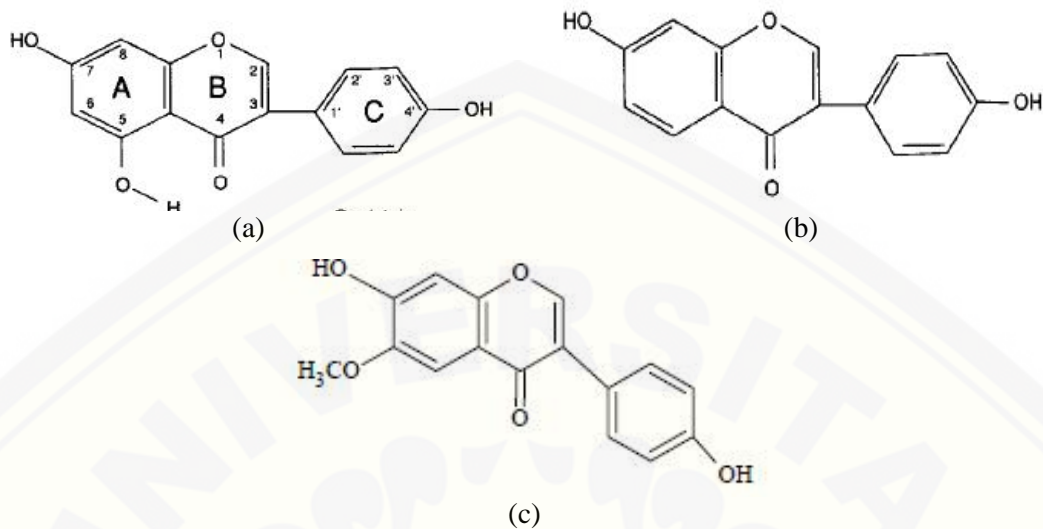
Gambar 2.1 Tempe kedelai (Sumber: Dokumentasi pribadi)

Tempe mengandung senyawa aktif isoflavon yang berperan penting untuk menghambat kanker payudara (Allred *et al.*, 2004). Isoflavon tergolong dalam kelompok flavonoid yang merupakan senyawa metabolit sekunder yang banyak disintesis tanaman (Boker *et al.*, 2004). Kandungan isoflavon banyak ditemukan pada tanaman golongan *Leguminoceae*, khususnya pada tanaman kedelai. Isoflavon merupakan salah satu jenis fitoestrogen yang mempunyai struktur kimia serupa dengan estradiol (Achadiat, 2003), seperti dapat dilihat pada Gambar 2.2.



Gambar 2.2 Struktur kimia (a) isoflavon dan (b) estradiol (Sumber: Barlow *et al.*, 2007; Guyton, 1996)

Secara alami isoflavon pada kedelai hampir seluruhnya dalam bentuk - glikosida (glikon). Jenis utama glikon adalah genistin, daidzin, dan glisitin. Melalui proses fermentasi oleh kapang *Rhizopus oligosporus*, glikon pada kedelai akan terhidrolisis oleh enzim -glikosidase menjadi aglikon (Utari *et al.*, 2010). Proses hidrolisis glikon menjadi aglikon dengan cara melepaskan gugus glukosa dari bentuk glikosida (glikon) sehingga dapat diperoleh senyawa isoflavon bebas yang disebut aglikon, yaitu genistein (4',5,7-tri-hidroksiisoflavon), daidzein (4',7-dihidroksiisoflavon), dan glisitein yang selanjutnya dapat diabsorpsi tubuh. Senyawa aglikon yang terbentuk ini memiliki aktifitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan senyawa glikon (Purbowatiningrum *et al.*, 2004). Struktur kimia isoflavon dapat dilihat pada Gambar 2.3.



Gambar 2.3 Struktur kimia senyawa isoflavon. (a) genistein, (b) daidzein dan (c) glisitein (Sumber: Polkowski dan Mazurek, 2000; Ariani dan Hastuti, 2009)

Hasil analisis senyawa isoflavon yang dilakukan Safrida (2008) pada tepung tempe kedelai tampak pada Tabel 2.1.

Tabel 2.1. Hasil analisis senyawa isoflavon tepung tempe kedelai

Komponen	Kandungan Isoflavon Dalam Tepung Tempe Kedelai (mg/kg bk)
Genistein	250,65
Daidzein	555,55
Glisitein	95,04
Total isoflavon	901,24

Keterangan: bk = berat kering (Safrida, 2008).

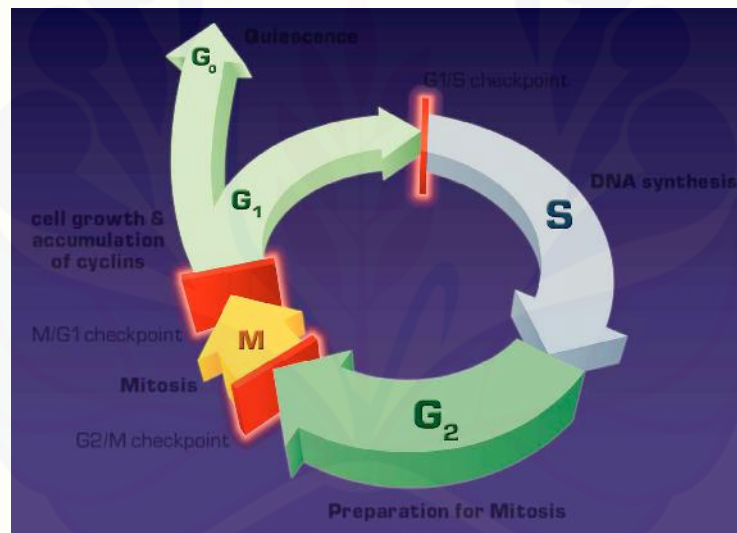
Isoflavon aglikon dapat berikatan dengan reseptor spesifik estrogen dan dapat memberikan respon menyerupai hormon estrogen endogen (Allred *et al.*, 2004). Namun afinitas isoflavon terhadap reseptor estrogen sangat rendah bila dibandingkan dengan estrogen endogen sehingga diperlukan dalam jumlah yang sangat besar untuk memperoleh efek yang menyerupai seperti estrogen endogen (Tsourounis, 2004).

Kandungan isoflavon pada tempe kedelai memiliki potensi sebagai antikanker terutama pada penyakit kanker kandung kemih (Polkowski dan Mazurek, 2000), dan kanker payudara (Duffy *et al.*, 2007). Selain itu isoflavon juga berfungsi untuk

menurunkan resiko terkena penyakit jantung, diabetes, ginjal, dan membantu menurunkan osteoporosis (Koswara, 2006).

## 2.2 Proses Perkembangan dan Pertumbuhan Sel Normal

Siklus sel merupakan proses pembelahan sel menjadi dua sel identik yang terjadi secara terus menerus. Proses proliferasi sel dirangsang oleh beberapa faktor seperti kematian sel, faktor pertumbuhan eksternal, dan kerusakan jaringan. Proliferasi sel normal berlangsung melalui suatu siklus sel yang terdiri atas fase pertumbuhan prasintesis 1 (G<sub>1</sub>), fase sintesis DNA (S), fase pertumbuhan pramitosis 2 (G<sub>2</sub>), dan fase mitosis (M). Pada siklus sel terdapat pula fase istirahat (G<sub>0</sub>) (Kresno, 2011).



Gambar2.4 Siklus sel (Sumber: Hartwell,2007)

Fase G<sub>1</sub> merupakan fase pertumbuhan sel anakan hasil mitosis. Pada fase ini sel melakukan metabolismebahan-bahan penyusun sel, tetapi sel tidak membelah. Setelah fase G<sub>1</sub> berakhir maka sel akan melanjutkan ke fase sintesis DNA (S), namun terlebih dahulu dilakukan pengecekan untuk menentukan sel dapat melanjutkan ke fase S atau harus berhenti berkembang dan memasuki fase G<sub>0</sub> (Gambar 2.4). Fase S merupakan fase replikasi DNA dengan bantuan enzim DNA polimerase. Selanjutnya

sel memasuki fase G2 yang merupakan fase persiapan sebelum sel memasuki fase mitosis. Pada fase G2 terjadi metabolisme RNA, protein dan enzim. Setelah bahan penyusun sel dan DNA terreplikasi dengan sempurna maka sel akan memasuki fase mitosis. Fase mitosis merupakan fase pembelahan dari satu sel induk menghasilkan dua sel anak yang identik (Hartwell, 2007).

Perkembangan sel melalui siklus sel dikendalikan oleh aktivitas protein yang disebut siklin. Siklin menjalankan fungsi regulasi melalui pembentukan kompleks dengan protein yang disintesis secara konstitutif yaitu CDK (*Cyclin-Dependent Kinases*). Kompleks siklin-CDK sangat penting dalam pengaturan cek poin pada siklus sel dengan cara memfosforilasi protein tertentu yang mengatur transisi ke fase siklus sel selanjutnya. Siklin hanya disintesis pada tahapan tertentu siklus sel dan didegradasi secara cepat saat sel memasuki fase berikutnya. Saat siklin sudah didegradasi maka CDK (*Cyclin-Dependent Kinases*) yang sesuai akan inaktif (Robbins *et al.*, 2007).

Apabila terjadi kerusakan DNA pada sel maka akan mengaktifkan gen penekan tumor (p53) yang berikatan dengan DNA sehingga akan menstimulasi transkripsi inhibitor CDK yaitu P21. Inhibitor ini akan menahan masuknya sel ke fase siklus sel berikutnya dengan cara berikatan dengan siklin sampai kerusakan DNA dapat diperbaiki. Kegagalan pemeriksaan DNA akan menyebabkan akumulasi mutasi dan memicu timbulnya keganasan (Hartwell, 2007).

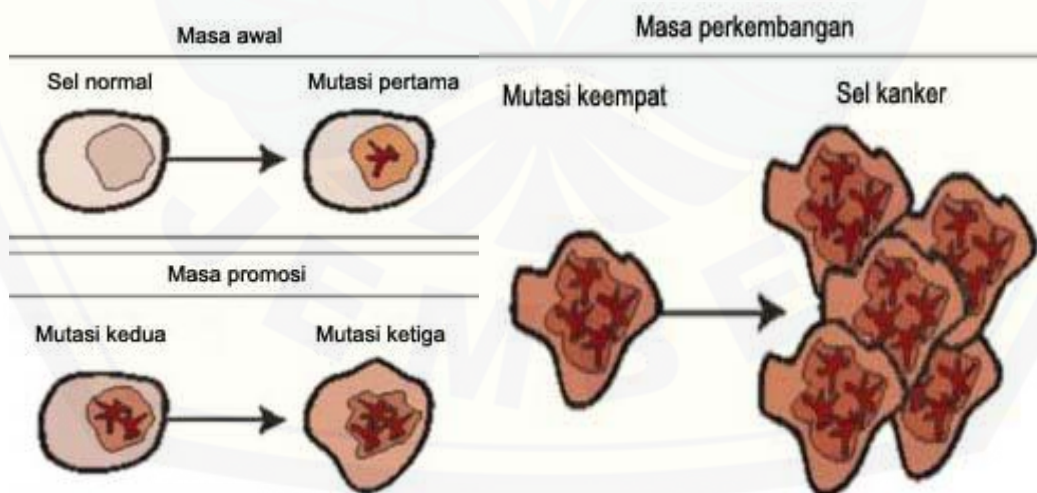
### **2.3 Mekanisme Pembentukan Kanker Payudara**

Kanker dapat disebabkan oleh dua faktor yaitu faktor eksternal dan faktor internal. Faktor eksternal antara lain virus, radiasi, dan senyawa kimia karsinogen. Faktor internal bisa berupa enzim tertentu, gen, dan hormon. Mutasi gen yang disebabkan karena faktor eksternal terjadi pada sel somatik yang sering mengalami pergantian sel atau berfungsi melakukan sekresi seperti rahim atau payudara (Zakaria, 2001).



Estrogen merupakan hormon yang berperan pada proses proliferasi sel pada kelenjar mammae. Selain itu estrogen juga berperan pada pertumbuhan jaringan organ-organ kelamin dan jaringan lain yang berkaitan dengan reproduksi pada betina seperti: perilaku persiapan kawin, dan mempersiapkan uterus untuk implantasi. Estrogen merupakan hormon steroid yang disekresikan sel teka interna dan sel granulosa folikel ovarium, plasenta, korpus luteum (Guyton, 1994). Estrogen akan berikatan dengan reseptor estrogen sehingga akan mengaktifasi reseptor tirosin kinase yang berperan pada proses transduksi sinyal untuk proliferasi sel (Rochima, 2012).

Sel-sel kanker terbentuk dari sel-sel normal melalui beberapa tahap yaitu inisiasi, promosi, dan progresi yang terlihat pada Gambar 2.5. Tahap inisiasi merupakan tahap terjadinya mutasi DNA yang disebabkan oleh faktor eksternal maupun internal. Karsinogen yang masuk ke dalam tubuh akan berikatan dengan DNA sehingga DNA mengalami mutasi (Zakaria, 2001). Mutasi sering terjadi pada protoonkogen dan gen penekan tumor (Robbinset *al.*, 2007). Pada akhir tahap inisiasi belum terlihat perubahan histologis dan biokimiawi, hanya terlihat nekrosis sel dan meningkatnya proliferasi (Kartawiguna, 2001).



Gambar 2.5 Perubahan sel normal menjadi sel kanker (Sumber: Medicastore, 2006)

Pada tahap promosi, sel yang telah mengalami mutasi akan berkembang menjadi sel neoplasma, sedangkan sel yang belum melalui tahap inisiasi tidak akan terpengaruh dengan tahap promosi (Khoiri, 2009). Neoplasma merupakan massa abnormal jaringan yang pertumbuhannya berlebihan dan tidak terkoordinasi dengan pertumbuhan jaringan normal (Robbins *et al.*, 2007).

Sel neoplasma yang telah terbentuk akan masuk ke tahap progresi yang menyebabkan sel neoplasma menjadi kurang responsif terhadap sinyal penghambatan pertumbuhan dan menurunkan kebutuhan akan faktor pertumbuhan (Satuman dan Fatmawati, 2009). Terdapat enam ciri utama yang menandai adanya kanker yaitu:

1. Menghasilkan sinyal pertumbuhan sendiri
2. Insensitivitas terhadap sinyal penghambatan pertumbuhan
3. Menghindari apoptosis
4. Invasi pada jaringan setempat, dan metastasis (penyebaran) ke bagian tubuh lain
5. Potensi proliferasi tanpa batas
6. Memicu pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis) secara berkelanjutan untuk mensuplai nutrisi pertumbuhan sel kanker (Robbins *et al.*, 2007).

Pertumbuhan payudara normal dikendalikan oleh keseimbangan antara proliferasi dan apoptosis sel (Nurfaiziyah *et al.*, 2011). Ketidakseimbangan pengaturan ini akan menyebabkan pertumbuhan sel kelenjar payudara yang tidak terkontrol sehingga dapat memicu munculnya kanker (Kresno, 2011). Kanker payudara ditandai dengan adanya benjolan, rasa sakit di daerah payudara, perbedaan ukuran payudara, dan terjadi pengencangan atau pelonggaran payudara. Kanker dapat menyebar ke bagian tubuh lain melalui kelenjar getah bening dan aliran darah. Kanker payudara terbagi menjadi empat stadium mulai dari stadium satu hingga stadium empat. Klasifikasi kanker payudara berdasarkan kondisi kulit yang menutupi kanker, banyaknya nodul kanker, metastasis, dan diameter kanker (Tambunan, 1995).

Proses regulasi antara proliferasi sel dan apoptosis sel berlangsung di bawah pengaruh protoonkogen dan gen penekan tumor (Kresno, 2011). Terganggunya sistem yang mengontrol siklus sel akan menyebabkan sel yang mengalami kerusakan

tidak dapat keluar dari siklus sel, sehingga sel yang rusak akan terus berproliferasi sehingga memicu terbentuk kanker (Rochima, 2012). Pada prinsipnya keganasan terjadi karena sel mengalami proliferasi yang tidak terkontrol, demikian juga dengan mekanisme yang menjalankan program kematian sel yaitu apoptosis tidak berlangsung secara normal (Kresno, 2011).

Terdapat dua kelompok gen regulatorik normal yang sering mengalami mutasi pada kanker yaitu protoonkogen dan gen penekan tumor. Protoonkogen secara normal berperan sebagai pemicu terjadinya proliferasi sel dengan cara mengirim sinyal ke inti sel untuk merangsang pembelahan sel. Apabila terjadi mutasi gen yang disebabkan oleh faktor eksternal maupun faktor internal maka akan menyebabkan mutasi protoonkogen menjadi onkogen. Mutasi protoonkogen sering terjadi pada sel yang aktif berproliferasi atau berfungsi melakukan sekresi seperti payudara. Gen penekan tumor (tumor *suppressor gen*) merupakan gen yang berperan menghambat proliferasi sel. Mutasi yang terjadi pada gen ini akan menyebabkan hilangnya kemampuan menghambat proliferasi sel, sehingga sel akan berproliferasi secara berlebihan dan tidak terkontrol (Kresno, 2011).

## **2. 4 Peranan Isoflavon Terhadap Kanker Payudara**

Tempe kedelai mengandung isoflavon khususnya genistein yang memiliki potensi sebagai anti-tumor/anti-kanker (Istiani, 2010). Hasil penelitian menunjukkan bahwa wanita yang mengkonsumsi tempe kedelai sekali dalam satu minggu selama prepubertas menunjukkan hasil yang signifikan untuk mengurangi insidensi kanker payudara (Allred *et al.*, 2004). Disebutkan pula oleh Yamamoto *et al.* (2003) bahwa konsumsi sup miso berbahan kedelai, dapat menekan insidensi kanker payudara pada wanita Jepang.

Aktivitas estrogenik isoflavon terkait dengan struktur kimianya yang menyerupai estradiol. Genistein isoflavon yang terdapat pada kedelai ternyata dapat menghambat proliferasi sel kultur dengan cara menghambat kerja tirosin kinase (Polkowski dan Mazurek, 2000). Pemberian senyawa flavonoid yang terkandung

dalam ekstrak sarang semut sebanyak 8 mg/hari selama 21 hari dapat menurunkan aktifitas proliferasi sel kanker kelenjar mammae pada mencit C3H (Sumarno, 2011).

Genistein dapat berikatan dengan reseptor estrogen pada sel-sel duktus kelenjar mammae. Jika sebagian besar reseptor estrogen berikatan dengan genistein, maka estrogen endogen memiliki peluang lebih kecil untuk dapat berikatan dengan reseptor estrogen pada sel-sel duktus kelenjar mammae (Safrida, 2008). Genistein terbukti dapat menghambat aktivitas senyawa promotor terbentuknya tumor. Potensi tersebut antara lain dapat menghambat perkembangan sel kanker payudara dan sel kanker hati (Istiani, 2010). Secara *in vivo* pemberian genistein 50 mg/kg setiap hari selama 20 hari pada mencit menunjukkan adanya potensi penghambatan pertumbuhan sel kanker hati (Wolfe, 2012). Efek anti proliferasi berupa berkurangnya ukuran tumor kandung kemih juga terlihat pada mencit yang diinokulasikan sel kanker kandung kemih secara subkutan dan diberikan genistein 50mg/ kg BB/hari, (Polkowski dan Mazurek, 2000). Pemberian genistein 250 µg/ml dapat menghambat terbentuknya tumor kelenjar mammae pada mencit yang dipapar DMBA (Jin dan McDonald, 2002).

Pertumbuhan dan perkembangan sel kanker maupun sel normal sangat tergantung pada aktifitas reseptor tirosin kinase yaitu EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*). Reseptor tirosin kinase teraktivasi karena adanya ikatan antara estrogen dengan reseptor estrogen. Genistein diketahui dapat menghambat kerja tirosin kinase, khususnya pada proses fosforilasi dan aktivasi EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) yang penting dalam mengatur proses apoptosis dan proliferasi sel (Duffy *et al.*, 2007).

Duffy *et al.* (2007) menyebutkan bahwa isoflavon yang dikonsumsi di negara-negara dengan asupan kedelai tinggi menunjukkan insidensi terhadap kanker payudara yang rendah. Hal ini telah dibuktikan dengan penelitian pada hewan secara *in vivo* dan *in vitro* yang menunjukkan bahwa fitoestrogen memiliki potensi untuk mencegah perkembangan kanker payudara.

Genistein mempunyai struktur kimia serupa estrogen endogen dalam tubuh, sehingga dapat berikatan dengan kedua reseptor estrogen yaitu reseptor estrogen dan reseptor estrogen (Handayani *et al.*, 2010). Genistein memiliki afinitas 20-30 kali lebih besar terhadap reseptor estrogen daripada reseptor estrogen. Reseptor estrogen diketahui berkaitan dengan respon antiproliferasi pada jaringan mammae (Saxena *et al.*, 2014). Afinitas genistein terhadap reseptor estrogen sebesar 36% jika dibandingkan dengan estrogen endogen, walaupun demikian paparan berulang genistein mampu menghasilkan aktivitas biologis yang potensial (Tsourounis, 2004).

## 2.5 Hipotesis

Hipotesis dari penelitian ini adalah:

- a. Tepung tempe kedelai mampu menghambat kanker kelenjar mammae pada mencit strain C3H.
- b. Pemberian tepung tempe pada dosis tinggi dapat menghambat kanker kelenjar mammae pada mencit strain C3H.

## **BAB 3. METODE PENELITIAN**

### **3.1 Lokasi dan Waktu Penelitian**

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Biokimia Jurusan Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Jember dan dilanjutkan di Lembaga Penelitian dan Pengujian Terpadu (LPPT) Unit 4 Universitas Gadjah Mada pada bulan Oktober 2014 sampai bulan Februari 2015.

### **3.2 Alat dan Bahan**

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah kandang plastik berukuran 30x20x15 cm<sup>3</sup> dengan tutup terbuat dari kawat ram, termometer, hygrometer, grinder, ayakan (70 mesh), spatula, sonde, papan dan alat seksi, jarum suntik ukuran 18Gx1½'', cawan petri, neraca, kamera digital, gelas ukur, tabung ukur, kaliper.

Bahan yang diperlukan dalam penelitian ini meliputi mencit C3H betina donor, 15 ekor mencit C3H resipien umur 5 minggu dengan berat badan sekitar  $\pm$  15 gram yang diperoleh dari Lembaga Penelitian dan Pengujian Terpadu (LPPT) unit 4 Universitas Gadjah Mada, pellet AD II, aquadest, sekam, tempe kedelai yang diperoleh dari tempat produksi tempe berkualitas tinggi di Jember, chloroform, buffer phosphate pH 7, es, dan kertas label.

### **3.3 Rancangan Penelitian**

Penelitian ini menggunakan penelitian eksperimental dengan pola Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan perlakuan variasi lima dosis tepung tempe kedelai yaitu kontrol (0 gram), 0,8 gram, 1,6 gram, 2,4 gram, dan 3,2 gram yang masing-masing kelompok terdiri dari tiga ulangan. Mencit dikelompokkan dengan perlakuan sebagai berikut:

- A. Kelompok kontrol, yaitu mencit yang tidak diberikan perlakuan tepung tempe kedelai dan diinokulasi bubur tumor.
- B. Kelompok mencit yang diberi perlakuan tepung tempe kedelai 0,8 gram dan diinokulasi bubur tumor.
- C. Kelompok mencit yang diberi perlakuan tepung tempe kedelai 1,6 gram dan diinokulasi bubur tumor.
- D. Kelompok mencit yang diberi perlakuan tepung tempe kedelai 2,4 gram dan diinokulasi bubur tumor.
- E. Kelompok mencit yang diberi perlakuan tepung tempe kedelai 3,2 gram dan diinokulasi bubur tumor.

## 3.4 Tahapan Penelitian

### 3.4.1 Pemeliharaan Mencit Uji

Hewan uji yang digunakan pada penelitian ini adalah mencit C3H betina umur 5 minggu (pre-pubertas) dengan berat badan berkisar antara  $\pm 15$  gram. Mencit C3H sering digunakan sebagai hewan uji pada penelitian kanker secara *in vivo*, khususnya pada penyakit kanker mammae (*mammary carcinoma*). Tumor kelenjar mammae mencit C3H dapat ditransplantasikan kepada strain yang sama (*isogenic*), dan tumor hasil transplantasi akan tumbuh (Bittner, 1940).

Dalam penelitian ini mencit dibagi menjadi lima kelompok, masing-masing kelompok terdiri atas tiga ekor. Tiap kelompok mencit ditempatkan pada kandang plastik berukuran  $30 \times 20 \times 15$  cm<sup>3</sup> dan dialasi sekam yang diganti setiap satu minggu sekali. Semua mencit dipelihara dengan diberi pakan berupa pellet AD II sebanyak  $\pm 25$  gram per hari dan air minum yang diberikan secara *ad libitum*. Kandang dikondisikan tidak lembab dengan ventilasi yang cukup dengan temperatur 27-30°C dan kelembaban 75-90%. Kondisi ini disesuaikan dengan lingkungan hidup mencit secara alami. Mencit percobaan terlebih dahulu diadaptasikan dalam kandang uji selama 7 hari dan dalam masa adaptasi mencit dihindarkan dari kondisi stress. Proses pemeliharaan mencit uji dapat dilihat pada Gambar 3.1.



(a) (b)  
Gambar 3.1 Pemeliharaan hewan uji (a) mencit C3H, (b) kandang uji  
(Sumber: Dokumentasi pribadi)

#### 3.4.2. Pembuatan Tepung Tempe Kedelai

Tempe yang digunakan adalah tempe kedelai dengan lama fermentasi 48 jam kemudian dipotong dadu berukuran  $0,5 \times 0,5 \text{ cm}^2$  dan dikeringkan menggunakan oven pada suhu  $45^\circ\text{C}$  selama 24 jam. Tempe yang sudah kering selanjutnya dihaluskan menggunakan grinder dan dilakukan pengayakan (70 mesh). Proses pembuatan tepung dilakukan dapat dilihat terlihat pada Gambar 3.2



(a) (b) (c) (d)  
Gambar 3.2 Tahap pembuatan tepung tempe kedelai meliputi (a) pengeringan tempe kedelai, (b) penghalusan menggunakan grinder, (c) pengayakan (70 mesh), (d) tepung tempe (Sumber: Dokumentasi pribadi)



### 3.4.3 Penentuan Dosis dan Aplikasi Perlakuan Tepung Tempe Kedelai

Dosis yang digunakan pada penelitian ini mengacu pada penelitian Mahriani dan Utami (2014) bahwa dosis genistein 208,31  $\mu\text{g/ml}$  dapat menyebabkan kematian 50% sel kanker MCF-7  $\text{LC}_{50}$  secara *in vitro*. Dengan demikian dosis tepung tempe yang digunakan pada penelitian ini yaitu 0,8 gram tepung tempe kedelai, 1,6 gram tepung tempe kedelai, 2,4 gram tepung tempe kedelai, dan 3,2 gram tepung tempe kedelai (Lampiran A).

Masing-masing dosis tepung tempe dilarutkan menggunakan aquades hingga volume 16 ml, dan diberikan secara *gavage* dengan volume pemberian sebanyak 1ml/hari. Setelah tahap pemberian tepung tempe kedelai semua mencit diinokulasi bubur tumor.

### 3.4.4. Pembuatan Bubur Tumor

Mencit C3H donor dimatikan dengan menggunakan chloroform, kemudian diletakkan secara terlentang pada papan fiksasi. Selanjutnya dibuat sayatan tipis menggunakan gunting pada kulit kelenjar mammae yang mengandung jaringan kanker, yang juga digunakan untuk mengambil jaringan kanker tersebut. Jaringan kanker diletakkan pada cawan petri diatas es. Semua jaringan tumor diambil pada bagian yang tidak mengalami nekrosis dengan ciri-ciri warna sel kemerahan dan sel tidak membengkak (biasanya terdapat pada bagian tepi jika tumor besar). Jaringan tumor dibersihkan dari jaringan ikat dan darah kemudian dicacah sampai halus menggunakan gunting steril sambil ditambahkan larutan PBS, kemudian diaduk hingga homogen. Homogenisasi dilakukan sampai terbentuk bubur tumor yang dapat melewati jarum inokulasi. Pembuatan bubur tumor dilakukan seperti Gambar 3.3.



(a) (b) (c) (d)  
Gambar 3.3 Tahap pembuatan bubur tumor meliputi (a) mencit donor, (b) pengambilan jaringan kanker, (c) jaringan kanker (d) homogenisasi (Sumber: Dokumentasi pribadi)

#### 3.4.5 Inokulasi Bubur Tumor Pada Hewan Uji

Setelah mencit C3H diberi perlakuan tepung tempe secara *gavage* selama 16 hari, dilakukan inokulasi bubur tumor pada hari ke-17 di bagian aksila kanan secara subkutan. Proses inokulasi dilakukan menggunakan jarum suntik ukuran 18Gx1½". Volume bubur tumor yang diinokulasikan adalah 0,2 ml untuk setiap ekor mencit. Proses inokulasi bubur tumor dilakukan seperti Gambar 3.4.



(a) (b) (c)  
Gambar 3.4 Tahap inokulasi sel kanker (a) mencit resipien, (b) bubur tumor, (c) inokulasi sel kanker (Sumber: Dokumentasi pribadi)

## 3.4.6 Parameter Pengamatan

Pengamatan dilakukan selama 6 minggu dimulai sejak inokulasi bubur tumor pada masing-masing kelompok. Proses pengamatan dilakukan seperti Gambar

## 3.5. Parameter pengamatan pada masing-masing kelompok dengan melihat:

### a. Diameter tumor

Pengukuran diameter tumor dilakukan secara visual dan perabaan dengan mengukur tumor sebanyak tiga kali kemudian diambil rata-rata. Pengukuran dilakukan dengan menggunakan kaliper setiap 10 hari sekali.

### b. Berat badan

Penimbangan berat badan dilakukan pada awal tahap *gavage* dan pada saat inokulasi bubur tumor. Setelah tumor mulai tumbuh penimbangan berat badan dilakukan setiap 10 hari sekali.



(a)



(b)

Gambar 3.5. Pengukuran (a) diameter tumor, dan (b) berat badan (Sumber: Dokumentasi pribadi)

## 3.5 Analisis Data

Seluruh data hasil pengamatan dianalisis menggunakan *One way* Anova untuk mengetahui pengaruh perlakuan terhadap parameter yang diamati, kemudian dilanjutkan dengan Uji Duncan untuk melihat perlakuan yang memberikan perbedaan nyata dengan taraf kepercayaan 95% ( $\alpha = 0,05$ ) (Sugiyono, 2010).

## BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

### 4.1 Pengaruh Pemberian Tepung Tempe Kedelai Terhadap Perkembangan Tumor Kelenjar Mammae Mencit C3H

Perkembangan tumor diamati dengan cara perabaan atau palpasi dan pengamatan diameter tumor, yang dimulai sehari setelah mencit diinokulasi dengan sel *adenocarcinoma mammae*. Palpasi dilakukan setiap hari sampai tumor dapat teraba. Awal tumor dapat teraba ditetapkan sebagai hari ke-1 tumbuh tumor dan pengamatan diameter tumor dilakukan setiap 10 hari hingga hari ke-30 setelah tumbuh tumor (STT).

Hasil pengamatan perkembangan tumor berdasarkan hasil palpasi, tumor mulai teraba pada hari ke-13 setelah inokulasi bubur tumor pada semua kelompok perlakuan. Hal ini menunjukkan bahwa massa laten pada semua kelompok perlakuan yang diuji tidak berbeda yaitu 13 hari. Perkembangan tumor diamati melalui pengukuran diameter tumor. Diameter tumor setiap 10 hari, sampai hari ke-30 STT seperti pada Tabel 4.1

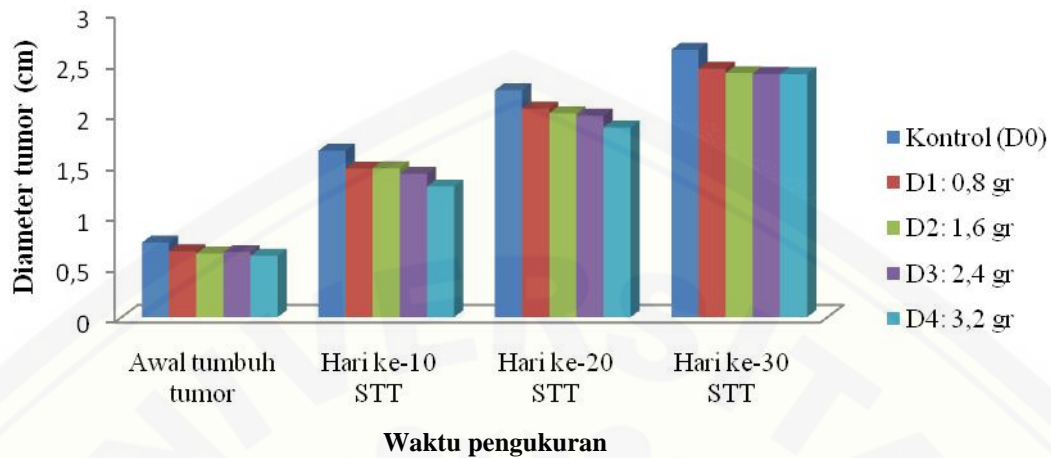
Tabel 4.1 Rata-rata diameter tumor pada hari ke-1 tumbuh tumor, hari ke-10, 20, dan 30 setelah tumbuh tumor (STT).

Perlakuan	Rata-Rata Diameter Tumor $\pm$ SD (cm)			
	Hari Ke-1 Tumbuh Tumor	Hari Ke-10 STT	Hari ke-20 STT	Hari ke-30 STT
D0	0,74 $\pm$ 0,15 <sup>a</sup>	1,64 $\pm$ 0,11 <sup>b</sup>	2,24 $\pm$ 0,12 <sup>b</sup>	2,64 $\pm$ 0,15 <sup>a</sup>
D1	0,65 $\pm$ 0,50 <sup>a</sup>	1,47 $\pm$ 0,17 <sup>ab</sup>	2,06 $\pm$ 0,18 <sup>ab</sup>	2,45 $\pm$ 0,17 <sup>a</sup>
D2	0,63 $\pm$ 0,62 <sup>a</sup>	1,47 $\pm$ 0,13 <sup>ab</sup>	2,01 $\pm$ 0,20 <sup>ab</sup>	2,41 $\pm$ 0,33 <sup>a</sup>
D3	0,64 $\pm$ 0,21 <sup>a</sup>	1,42 $\pm$ 0,15 <sup>ab</sup>	1,99 $\pm$ 0,14 <sup>ab</sup>	2,40 $\pm$ 0,30 <sup>a</sup>
D4	0,61 $\pm$ 0,49 <sup>a</sup>	1,29 $\pm$ 0,28 <sup>a</sup>	1,87 $\pm$ 0,14 <sup>a</sup>	2,40 $\pm$ 0,08 <sup>a</sup>

Keterangan: angka yang diikuti huruf berbeda menunjukkan berbeda nyata pada  $p < 0,05$ . D0: kontrol, D1: Dosis 0,8 gram, D2: Dosis 1,6 gram, D3: Dosis 2,4 gram dan D4: Dosis 3,2 gram.

Tabel 4.1 menunjukkan bahwa rata-rata diameter tumor hari ke-1 tumbuh tumor pada kelompok D0 ( $0,74 \pm 0,15$ ) cm; D1 ( $0,65 \pm 0,50$ ) cm; D2 ( $0,63 \pm 0,62$ ) cm; D3 ( $0,64 \pm 0,21$ ) cm; dan D4 ( $0,61 \pm 0,49$ ) cm. Hasil uji anova menunjukkan bahwa pemberian tepung tempe kedelai terhadap diameter tumor tidak berbeda nyata ( $p=0,404$ ) (Lampiran C). Walaupun demikian data memperlihatkan bahwa tepung tempe kedelai cenderung dapat menghambat diameter tumor yang ditunjukkan pada kelompok kontrol memiliki rerata diameter tumor yang lebih besar dibandingkan dengan kelompok uji, sehingga semakin tinggi dosis tepung tempe kedelai cenderung menyebabkan diameter tumor yang semakin kecil.

Data rata-rata diameter tumor hari ke-10 setelah tumbuh tumor pada kelompok D0 ( $1,64 \pm 0,11$ ) cm; D1 ( $1,47 \pm 0,17$ ) cm; D2 ( $1,47 \pm 0,13$ ) cm; D3 ( $1,42 \pm 0,15$ ) cm; dan D4 ( $1,29 \pm 0,28$ ) cm. Data pengamatan diameter tumor hari ke-20 setelah tumbuh tumor pada kelompok D0 ( $2,24 \pm 0,12$ ) cm; D1 ( $2,06 \pm 0,18$ ) cm; D2 ( $2,01 \pm 0,20$ ) cm; D3 ( $1,99 \pm 0,14$ ) cm; D4 ( $1,87 \pm 0,14$ ) cm. Sedangkan data pengamatan diameter tumor hari ke-30 setelah tumbuh tumor pada kelompok D0 ( $2,64 \pm 0,15$ ) cm; D1 ( $2,45 \pm 0,17$ ) cm; D2 ( $2,41 \pm 0,33$ ) cm; D3 ( $2,40 \pm 0,30$ ) cm; dan D4 ( $2,40 \pm 0,08$ ) cm. Hasil uji anova menunjukkan bahwa pemberian tepung tempe kedelai terhadap pertumbuhan tumor tidak berbeda nyata pada hari ke-10 ( $p=0,266$ ), hari ke-20 ( $p=0,155$ ), dan hari ke-30 ( $p=0,665$ ) (Lampiran C). Hal ini diduga karena genistein yang terkandung dalam tepung tempe kedelai pada dosis perlakuan yang diuji belum efektif untuk menghambat perkembangan tumor. Pengaruh tepung tempe kedelai terhadap diameter tumor dapat dilihat pada Gambar 4.1.



Gambar 4.1 Diameter tumor

Gambar 4.1 menunjukkan bahwa diameter tumor pada hari ke-10 mempunyai ukuran dua kali lebih besar dibandingkan ukuran diameter awal tumbuh tumor. Hal ini menunjukkan terjadi penambahan masa tumor akibat proliferasi sel. Pada hari ke-20 dan ke-30 STT, diameter tumor mengalami peningkatan ukuran yang lebih rendah.

Secara statistik pemberian tepung tempe kedelai tidak berpengaruh nyata, tetapi terlihat adanya kecenderungan dapat menghambat perkembangan tumor, yang ditunjukkan dengan diameter tumor pada kelompok kontrol lebih besar dibandingkan dengan kelompok uji pada masing-masing waktu pengukuran. Semakin tinggi dosis tepung tempe kedelai cenderung menyebabkan diameter tumor yang semakin kecil pada hari ke-10, hari ke-20, dan hari ke-30 STT. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian tepung tempe kedelai dapat menghambat perkembangan diameter tumor, karena dalam tepung tempe kedelai mengandung senyawa yang mampu menghambat pertumbuhan tumor. Hal ini sesuai dengan pernyataan Kwon (2014) bahwa di dalam tepung tempe kedelai terdapat senyawa isoflavon yang mampu berikatan dengan reseptor estrogen pada sel-sel duktus kelenjar mammae. Isoflavon utama pada kedelai yang berperan sebagai agen kemopreventif adalah genistein. Genistein memiliki afinitas 20-30 kali lebih besar terhadap reseptor estrogen daripada reseptor estrogen. Reseptor estrogen diketahui berkaitan dengan respon antiproliferasi pada

jaringan mammae (Saxena *et al.*, 2014). Interaksi genistein dengan reseptor estrogen dapat menghambat tirosin kinase (Polkowski dan Mazurek, 2000), dan mengganggu metabolisme sel tumor (Murakami *et al.*, 1996).

Pertumbuhan sel tumor tergantung pada penghantaran sinyal oleh protein tirosin kinase sebagai komponen pengendali biologis yang mengatur pertumbuhan sel. Reseptor tirosin kinase memiliki peran penting dalam transduksi sinyal dari lingkungan luar sel ke bagian dalam sel (Saxena *et al.*, 2014). Reseptor tirosin kinase diaktifkan oleh beberapa faktor pertumbuhan seperti EGF (*Epidermal Growth Factor*), IGF (*Insulin Like Growth Factor*) (Polkowski dan Mazurek, 2000). Genistein diketahui dapat menghambat tirosin kinase, khususnya pada proses fosforilasi dan aktivasi EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) yang penting dalam mengatur proses apoptosis dan proliferasi sel (Duffy *et al.*, 2007). Genistein yang terdapat pada tepung tempe mampu menghambat pertumbuhan sel kanker dengan cara menduduki tempat pengikatan ATP protein tirosin kinase. Semakin banyak genistein yang berikatan dengan protein tirosin kinase maka aktifitas protein tirosin kinase juga akan mengalami penurunan. Dengan demikian semakin banyak genistein yang diberikan akan semakin menurunkan kecepatan siklus perbanyakan sel tumor (Polkowski dan Mazurek, 2000).

Gangguan metabolisme sel tumor dapat berpengaruh pada proses proliferasi sel tumor. Isoflavon yang terdapat pada tepung tempe kedelai diduga juga dapat meningkatkan ekspresi gen penekan tumor p53 dan dapat menghambat induksi siklus sel pada fase G1. Gen penekan tumor P53 merupakan fosfoprotein yang berfungsi sebagai penekan keganasan pada sel tumor. Apabila terjadi mutasi DNA maka ekspresi gen penekan tumor P53 dalam sel meningkat sehingga akan menghentikan siklus sel pada fase G1, dan memberi kesempatan sel untuk melakukan perbaikan DNA dengan cara meningkatkan transkripsi gen inhibitor kinase dependen-siklin (p21). Dengan demikian gen penekan tumor p53 berperan penting dalam proses penghambatan proliferasi sel tumor (Robbins *et al.*, 2007).

Peningkatan ukuran diameter tumor menunjukkan adanya proliferasi sel tumor pada kelenjar mammae mencit C3H. Rata-rata pertambahan diameter tumor pada 10 hari pertama, 10 hari kedua, dan 10 hari ketiga dapat dilihat pada Tabel 4.2

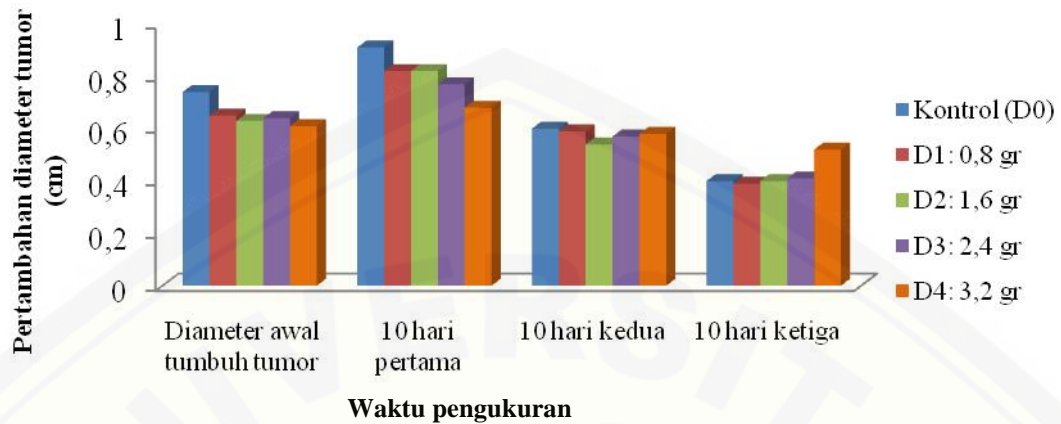
Tabel 4.2 Rata-rata pertambahan diameter tumor 10 hari pertama, 10 hari kedua, dan 10 hari ketiga.

Perlakuan	Rata-Rata Pertambahan Diameter Tumor $\pm$ SD (cm)		
	10 Hari Pertama	10 Hari Kedua	10 Hari Ketiga
D0	0,91 $\pm$ 0,21 <sup>a</sup>	0,60 $\pm$ 0,01 <sup>a</sup>	0,40 $\pm$ 0,03 <sup>a</sup>
D1	0,82 $\pm$ 0,21 <sup>a</sup>	0,59 $\pm$ 0,05 <sup>a</sup>	0,39 $\pm$ 0,03 <sup>a</sup>
D2	0,82 $\pm$ 0,50 <sup>a</sup>	0,54 $\pm$ 0,07 <sup>a</sup>	0,40 $\pm$ 0,14 <sup>a</sup>
D3	0,78 $\pm$ 0,16 <sup>a</sup>	0,57 $\pm$ 0,03 <sup>a</sup>	0,41 $\pm$ 0,17 <sup>a</sup>
D4	0,68 $\pm$ 0,25 <sup>a</sup>	0,58 $\pm$ 0,13 <sup>a</sup>	0,52 $\pm$ 0,15 <sup>a</sup>

Keterangan: angka yang diikuti huruf berbeda menunjukkan berbeda nyata pada  $p < 0,05$ .  
 D0: kontrol D1: Dosis 0,8 gram, D2: Dosis 1,6 gram, D3: Dosis 2,4 gram dan D4: Dosis 3,2 gram.

Tabel 4.2 menunjukkan bahwa rata-rata pertambahan diameter tumor 10 hari pertama pada kelompok D0 (0,91 $\pm$ 0,2) cm; D1 (0,82 $\pm$ 0,2) cm; D2 (0,82 $\pm$ 0,50) cm; D3 (0,78 $\pm$ 0,16) cm; dan D4 (0,68 $\pm$ 0,25) cm. Rata-rata pertambahan diameter tumor 10 hari kedua pada kelompok D0 (0,60 $\pm$ 0,01) cm; D1 (0,59 $\pm$ 0,05) cm ; D2 (0,54 $\pm$ 0,07) cm; D3 (0,57 $\pm$ 0,03) cm; D4 (0,58 $\pm$ 0,13)cm. Sedangkan untuk rata-rata pertambahan diameter tumor 10 hari ketiga pada kelompok D0 (0,40 $\pm$ 0,03) cm; D1 (0,39 $\pm$ 0,03) cm; D2 (0,40 $\pm$ 0,14) cm; D3 (0,41 $\pm$ 0,17) cm; D4 (0,52 $\pm$ 0,15) cm. Hasil uji anova menunjukkan bahwa pemberian tepung tempe kedelai terhadap pertambahan diameter tumor tidak berbeda nyata pada 10 hari pertama ( $p = 0,701$ ), 10 hari kedua ( $p = 0,903$ ), dan 10 hari ketiga ( $p = 0,648$ ) (Lampiran D). Hal ini diduga karena genistein yang terdapat dalam tepung tempe kedelai pada dosis perlakuan yang diuji belum efektif untuk menghambat pertambahan diameter tumor. Pertambahan diameter tumor dapat dilihat pada Gambar 4.2.





Gambar 4.2 Pertambahan diameter tumor (cm)

Pada Gambar 4.2 terlihat bahwa secara umum pertambahan diameter tumor menurun seiring dengan lama waktu pengamatan. Walaupun berdasarkan uji statistik pemberian tepung tempe berpengaruh tidak nyata terhadap pertambahan diameter tumor pada setiap waktu pengukuran, tetapi terlihat bahwa pertambahan diameter tumor tertinggi terjadi pada 10 hari pertama, kemudian terjadi penurunan pertambahan diameter pada 10 hari kedua dan 10 hari ketiga. Hal ini sesuai dengan pernyataan Utami (2008) bahwa sel kanker tumbuh biner, secara eksponensial ( $2^n$  sel) hingga terbentuk gerombolan sel berupa tumor. Semakin besar ukuran tumor maka pertumbuhan sel tumor menjadi lambat karena keterbatasan pasokan darah, dan ruang tempat tumbuh.

#### 4.2 Perkembangan Berat Badan Mencit Akibat Pemberian Tepung Tempe Kedelai dan Inokulasi Tumor

Hasil pengamatan berat badan mencit pada saat awal mulai diberi perlakuan tepung tempe kedelai dan pada saat inokulasi bubur tumor terlihat pada Tabel 4.3

Tabel 4.3 Rata-rata berat mencit pada saat awal gavage dan saat inokulasi bubur tumor

Perlakuan	Rata-Rata Berat Badan $\pm$ SD (gram)	
	Awal Gavage	Saat Inokulasi
D0	15,97 $\pm$ 0,30 <sup>a</sup>	16,13 $\pm$ 0,49 <sup>c</sup>
D1	15,60 $\pm$ 0,65 <sup>a</sup>	15,43 $\pm$ 1,07 <sup>bc</sup>
D2	15,07 $\pm$ 1,54 <sup>a</sup>	14,33 $\pm$ 0,99 <sup>ab</sup>
D3	15,55 $\pm$ 1,61 <sup>a</sup>	14,57 $\pm$ 0,40 <sup>abc</sup>
D4	14,13 $\pm$ 0,66 <sup>a</sup>	13,13 $\pm$ 1,27 <sup>a</sup>

Keterangan: angka yang diikuti huruf berbeda menunjukkan berbeda nyata pada  $p < 0,05$ . D0: kontrol; D1: Dosis 0,8 gram, D2: Dosis 1,6 gram, D3: Dosis 2,4 gram dan D4: Dosis 3,2 gram.

Tabel 4.3 menunjukkan bahwa rata-rata berat badan mencit saat awal *gavage* pada kelompok D0 (15,97 $\pm$ 0,30) gram; D2(15,60 $\pm$ 0,65) gram, D3 (15,55 $\pm$ 1,61) gram, dan D4 (14,13 $\pm$ 0,66) gram. Hasil uji anovamenunjukkan bahwa berat badan pada masing-masing kelompok tidak menunjukkan perbedaan yang nyata ( $p=0,344$ ) (Lampiran F).

Data rata-rata berat badan mencit saat inokulasi bubur tumor pada kelompok D0 (16,13 $\pm$ 0,49) gram; D1 (15,43 $\pm$ 1,07) gram; D2 (14,33 $\pm$ 0,99) gram; D3 (14,57 $\pm$ 0,40) gram; D4 (13,13 $\pm$ 1,27) gram. Hasil uji anova menunjukkan bahwa pemberian tepung tempe kedelai berpengaruh terhadap berat badan mencit pada saat diinokulasi ( $p = 0,021$ ). Kelompok D0 secara nyata lebih besar dibandingkan dengan dosis 2 dan dosis 4, akan tetapi tidak berbeda secara nyata dengan dosis 1, dan dosis 3. Sedangkan dosis 4 menunjukkan berat badan yang secara nyata lebih kecil dibandingkan dengan dosis 1 dan kelompok kontrol (Lampiran F).

Secara umum penurunan berat badan hewan uji pada kelompok D1, D2, D3, dan D4 pada saat gavage sampai inokulasi bubur tumor dikarenakan serat pangan

dapat menghalangi penyerapan zat gizi seperti gula, protein, dan lemak (Muchtadi, 2001). Oleh karena itu berat badan mencit D4 lebih rendah dibandingkan dengan berat badan D0 (kontrol). Sedangkan kelompok D0 (kontrol) memiliki berat badan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok perlakuan.

Pengamatan berat mencit juga dilakukan pada hari ke-1 tumbuh tumor, hari ke-10, hari ke-20, dan hari ke-30 setelah tumbuh tumor. Hasil pengamatan berat badan mencit pada hari ke-1 tumbuh tumor, hari ke-10, hari ke-20, dan hari ke-30 setelah tumbuh tumor terlihat seperti Tabel 4.4.

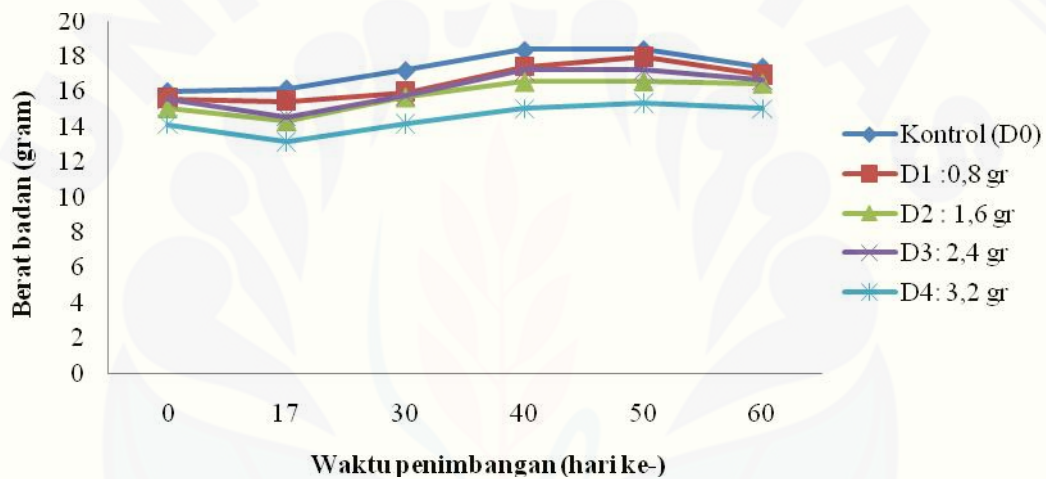
Tabel 4.4 Rata-rata berat badan hari ke-1 tumbuh tumor, hari ke-10, hari ke-20, dan hari ke-30 setelah tumbuh tumor (STT)

Perlakuan	Rata-Rata Berat Badan $\pm$ SD (gram)				Pertambahan Berat Badan
	Hari Ke-1 Muncul Tumor	Hari Ke-10 STT	Hari Ke-20 STT	Hari Ke-30 STT	
D0	17,17 $\pm$ 0,25 <sup>b</sup>	18,33 $\pm$ 0,21 <sup>b</sup>	18,37 $\pm$ 0,91 <sup>b</sup>	17,37 $\pm$ 0,55 <sup>b</sup>	0,20
D1	15,97 $\pm$ 1,46 <sup>ab</sup>	17,40 $\pm$ 1,64 <sup>ab</sup>	17,97 $\pm$ 1,26 <sup>b</sup>	16,93 $\pm$ 1,01 <sup>ab</sup>	0,96
D2	15,67 $\pm$ 1,04 <sup>ab</sup>	16,53 $\pm$ 1,55 <sup>ab</sup>	16,57 $\pm$ 0,95 <sup>ab</sup>	16,43 $\pm$ 0,68 <sup>ab</sup>	0,76
D3	15,77 $\pm$ 0,75 <sup>ab</sup>	17,17 $\pm$ 0,65 <sup>ab</sup>	17,20 $\pm$ 1,23 <sup>ab</sup>	16,63 $\pm$ 1,39 <sup>ab</sup>	0,86
D4	14,17 $\pm$ 1,26 <sup>a</sup>	15,03 $\pm$ 1,50 <sup>a</sup>	15,37 $\pm$ 1,86 <sup>a</sup>	15,03 $\pm$ 1,70 <sup>a</sup>	0,86

Keterangan: angka yang diikuti huruf berbeda menunjukkan berbeda nyata pada  $< 0,05$ . D0: kontrol, D1: Dosis 0,8 gram, D2: Dosis 1,6 gram, D3: Dosis 2,4 gram dan D4: Dosis 3,2 gram.

Tabel 4.4 menunjukkan data rata-rata berat mencit pada hari ke-1 tumbuh tumor pada kelompok D0 (17,17 $\pm$ 0,25) gram; D1 (15,97 $\pm$ 1,46) gram; D2 (15,67 $\pm$ 1,04) gram; D3 (15,77 $\pm$ 0,75) gram; D4 (14,17 $\pm$ 1,26) gram. Data rata-rata berat badan mencit hari ke-10 STT pada kelompok D0 (18,33 $\pm$ 0,21) gram; D1 (17,40 $\pm$ 1,64) gram; D2 (16,53 $\pm$ 1,55) gram; D3 (17,17 $\pm$ 0,65) gram; D4 (15,03 $\pm$ 1,50) gram. Data rata-rata berat badan mencit hari ke-20 STT pada kelompok D0 (18,37 $\pm$ 0,91) gram; D1 (17,97 $\pm$ 1,26) gram; D2 (16,57 $\pm$ 0,95) gram; D3 sebesar 17,20 $\pm$ 1,23) gram; D4 (15,37 $\pm$ 1,86) gram. Data rata-rata berat badan mencit hari ke-30 STT pada kelompok D0 (17,37 $\pm$ 0,55) gram; D1 (16,93 $\pm$ 1,01) gram; D2

(16,43±0,68) gram; D3 (6,63±1,39) gram; D4 (15,03±1,70) gram. Hasil uji anova menunjukkan bahwa berat badan mencit pada hari ke-1 tumbuh tumor ( $p = 0,064$ ), hari ke-10 STT ( $p = 0,08$ ), hari ke-20 STT ( $p = 0,104$ ), dan hari ke-30 STT ( $p = 0,212$ ) tidak berbeda secara nyata (Lampiran F). Dengan demikian tidak terdapat pengaruh pemberian tepung tempe terhadap berat mencit setelah tumbuh tumor. Grafik perkembangan berat badan pada semua kelompok mencit dapat dilihat pada Gambar 4.3



Keterangan : 0 = berat badan tahap awal gavage  
 17 = berat badan tahap inokulasi bubuk tumor  
 30 = berat badan awal tumbuh tumor  
 40 = berat badan 10 hari setelah tumbuh tumor  
 50 = berat badan 20 hari setelah tumbuh tumor  
 60 = berat badan 30 hari setelah tumbuh tumor

Gambar 4.3 Grafik perkembangan berat badan mencit

Pada Gambar 4.3 terlihat bahwa setelah perlakuan pemberian tepung tempe secara *gavage* berat badan mencit turun, kemudian setelah diinokulasi bubuk tumor sampai tumor tumbuh dan 10 hari setelah tumor tumbuh cenderung naik, selanjutnya sedikit meningkat pada hari ke-20 setelah tumor tumbuh, kemudian turun sampai hari ke-30 setelah tumbuh tumor. Pertambahan berat badan mencit kelompok perlakuan mengalami pertambahan berat badan yang lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol.

Pada Tabel 4.4 tampak bahwa penambahan berat badan yang meningkat tersebut diduga akibat pertumbuhan massa tumor. Menurut Tjarta (1989) pada sel kanker terjadi perubahan sifat, sehingga sebagian besar energi digunakan untuk proliferasi sel kanker. Sel kanker lebih aktif melakukan proliferasi sel kanker daripada aktifitas sel lainnya. Untuk melakukan proliferasi sel kanker membutuhkan lebih banyak asam amino dibandingkan dengan sel normal, sehingga jaringan lainnya mengalami kekurangan. Dengan demikian ukuran tumor pada kontrol yang cenderung lebih besar dari kelompok perlakuan diduga menyebabkan penambahan berat badan mencit kontrol cenderung lebih kecil dibandingkan dengan kelompok perlakuan.

## BAB 5. PENUTUP

### 5.1 Kesimpulan

Pada penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa pemberian tepung tempe kedelai sampai dengan dosis perlakuan 3,2 gram tidak berpengaruh dalam menghambat pertumbuhan kanker kelenjar mammae pada mencit C3H yang diinokulasi sel *adenocarcinoma mammae*. Namun pemberian tepung tempe kedelai cenderung menghambat pertumbuhan kanker yang ditunjukkan dengan ukuran diameter tumor yang lebih kecil. Belum diketahui dosis yang efektif untuk menghambat pertumbuhan kanker kelenjar mammae.

### 5.2 Saran

Perlu dilakukan ekstraksi tepung tempe kedelai untuk mengetahui efek isoflavon dalam menghambat pertumbuhan kanker kelenjar mammae.

**DAFTAR PUSTAKA**

- Achadiat, C.M. 2003. *Fitoestrogen untuk Wanita Menopause*. Online. <http://www.situs.kesrepro.info/aging/jul/2003/ag01.html>. [Diakses 15 Maret 2014].
- Allred, C.D., Allred K.F., Ju, Y.H., Goepfing, T.S., Doerge, D.R. dan Helferich, W.G. 2004. Soy Processing Influences Growth of Estrogen-Dependent Breast Cancer Tumors. *Carcinogenesis*.25(9): 1649-1657.
- Ariani, S.R.D., dan Hastuti, W. 2009. Analisis Isoflavon dan Uji Aktivitas Antioksidan pada Tempe dengan Variasi Lama Waktu Fermentasi dan Metode Ekstraksi. *Prosiding Kimia Organik, Bahan Alam, dan Biokimia*. FKIP UNS Surakarta.
- Barlow, J., Jo, A.P., Johnson, dan Lacie, S. 2007. Fact Sheet on the Phytoestrogen Genistein. *Breast Cancer & The Environment Research Centers*. 47-55.
- Boker, L.K., Schouw, Y.T.D., Grobbee, D.E., dan Peeters, H.M. 2004. Dietary Phytoestrogens and Breast Cancer Risk. *Am J Clin Nutr*. 79: 282-288.
- Bittner, J.J. 1940. Breast cancer in Mice as Influenced by nursing. *Journal of the National Cancer Institute*. 1(2): 155-168.
- Cahyadi, W. 2007. *Kedelai Khasiat dan Teknologi*. Jakarta: Bumi Aksara.
- Constantinou, A., Bethany, E.P., White, Debra, T., Yanan, Y., Wenzhong, L., Wenkui, L., Richard, B., dan Van, B. 2005. The Soy Isoflavone Daidzein Improves the Capacity of Tamoxifen to Prevent Mammary Tumours. *European Journal of Cancer*. 41: 647-654.
- Demeule, M., Levesque, J.M., Annabi, B., Gingras, D., Boivin, D., dan Jodoin, J. 2002. Green Tea Catechins as Novel Antitumor and Antiangiogenic Compounds. *Curr. Med. Chem-Anticancer Agents*. 2: 441-463.

- Duffy, C., Kimberly, P., dan Ann, P. 2007. Implications of Phytoestrogen Intake for Breast Cancer. *A Cancer Journal for Clinicians*. 57(5): 260-277.
- Eldridge, A.C., dan Kwolek, W.F. 1983. Soybean Isoflavones: Effect of Environment and Variety on Composition. *J Agric Food Chem*. 31(2): 394-396.
- Guyton, A.C. 1994. *Fisiologi Kedokteran bagian III*. Edisi ke-20. Jakarta: Buku Kedokteran EGC.
- Guyton, A.C. 1996. *Fisiologi Manusia dan Mekanisme Penyakit*. Edisi Ke-3. Jakarta: Buku Kedokteran EGC.
- Handayani, V., Tatit, N., dan Sutrisno. 2010. Perbandingan Ekspresi Reseptor Estrogen dengan Penambahan Berbagai Dosis Genistein pada Sel Endotel HUVEC yang Mengalami Stres Oksidatif. *Indones J Obstet Gynecol*. 34(1): 24-30.
- Hartwell, L. 2007. *Cell Biology and Cancer, Rediscovering Biology Molecular to Global perspectives*. Online. <http://www.learner.org/channel>. [Diakses 23 Mei 2015].
- International Agency for Research on Cancer. 2013. *Globocan 2012 Cancer Incidence and Mortality Worldwide, IARC CancerBase No. 11*. Online. <http://globocan.iarc.fr>. [Diakses 15 Maret 2014].
- Istiani, Y. 2010. Karakterisasi Senyawa Bioaktif Isoflavon dan Uji Aktivitas Antioksidan dari Ekstrak Etanol Tempe Berbahan Baku Koro Pedang (*Canavalia ensiformis*). *Tesis*. Surakarta: Universitas Sebelas Maret.
- Jin, Z., dan McDonald, R.S. 2002. Soy Isoflavones Increase Latency of Spontaneous Mammary Tumors in Mice. *J Nutr*. 132:3186-3190.
- Kartawiguna, E. 2001. Faktor-Faktor Yang Berperan Pada Karsinogenesis. *Jurnal Kedokteran Trisakti*. 20 (1): 16-26.
- Khoiri, M. 2009. Aktivitas Anti Tumor Ekstrak Etanol Selaginella Pada Sel Tumor Kelenjar Mamari Mencit (*Mus musculus*) C3H. *Tesis*. Bogor: Institut Pertanian Bogor.



- Koswara, S. 2006. *Isoflavon Senyawa Multi-Manfaat dalam Kedelai*. Bogor: Departemen Ilmu dan Teknologi Pangan, Fakultas Teknologi Pertanian, Institut Pertanian Bogor.
- Kresno, S.B. 2011. *Ilmu Dasar Onkologi Edisi 2*. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Kwon, Y. 2014. Effect of Soy Isoflavones on the Growth of Human Breast Tumors; Findings From Preclinical Studies. *Food Science & nutrition*. 2 (6): 613-622.
- Mahriani, dan Utami, E.T. 2014. Uji Sitotoksis Senyawa Genistein Terhadap Sel Kanker Payudara MCF-7 Secara In Vitro. *Laporan Penelitian Hibah Bersaing 2014*. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Jember: 18-30.
- Muchtadi, A. 2001. Sayuran Sebagai Sumber Serat Pangan Untuk Mencegah Timbulnya Penyakit Degeneratif. *J Teknol & Industri Pangan*. 12(1): 61-71.
- Murakami, A., Ohogashi, A., dan Koshimazu, K. 1996. Antitumor Promotion With Food Phytochemicals: A Strategy for Cancer Chemoprevention. *J Perfumer & Florist*. 9: 27-29.
- Medicastore. 2006. *Obat Kanker*. Online. [http://www.medicastore.com/apotik\\_online/kemoterapi\\_antimikroba/obat\\_kanker.htm](http://www.medicastore.com/apotik_online/kemoterapi_antimikroba/obat_kanker.htm). [Diakses tanggal 15 Agustus 2014].
- Nurfaiziyah, A., Novrial, D., dan Wijayana, K.A. 2011. Efek Pemberian Ekstrak tempe Kedelai (*Glycine max*) Terhadap Ekspresi Caspase-3 Mencit Galur C3H Model Karsinogenesis Payudara. *Mandala of Health*. 5(2): 1-7.
- Purbowatiningrum, RS., Hasim, dan Dyah, I. 2004. Pengembangan Metode Penentuan Isoflavon Kadar Rendah dalam Limbah Cair Tahu Menggunakan Enzim NADH Oksidase. *JKSA*. 7(1): 18-23.
- Polkowski, K., dan Mazurek A.P. 2000. Biological Properties of Genistein. A Review of In Vitro and In Vivo Data. *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research*. 57(2): 135-155.

- Rahmawati, E., Hedi, Dewoto, dan Wuyung, E.P. 2006. Anticancer Activity Study of Ethanol Extract of Mahkota Dewa Fruit Pulp (*Phaleria Macrocarpa* (Scheff.)Boerl.)in C3H Mouse Mammary Tumor Induced by Transplantation. *Med J Indonesia*.15(4) : 217-222.
- Rita, Y.L., dan Damayanti, M.S., 2005. *Evaluasi Penatalaksanaan Kasus Mual dan Muntah pasca Kemoterapi Kanker Payudara dan Servik di Rumah Sakit X Yogyakarta Periode 2004-2005*. Online. [www.usd.ac.id/06/publ\\_dosen/far/rita.pdf](http://www.usd.ac.id/06/publ_dosen/far/rita.pdf). [Diakses 15 Maret 2014].
- Rochima, E. 2012. *Aktivitas Antikanker Bubuk Gel Daun Cincau Hijau (Premna oblongifolia Merr) Melalui Jalur Apoptosis dan Antiproliferasi Pada Mencit C3H yang Ditransplantasi Sel Kanker Payudara*. *Disertasi*: Bogor: institut Pertanian Bogor.
- Robbins, S.L., Kumar, V., dan Cotran, R.Z. 2007. *Buku Ajar Patologi Edisi 7*. Jakarta: Buku Kedokteran EGC.
- Safrida. 2008. *Perubahan Kadar Hormon Estrogen pada Tikus yang Diberi Tepung Kedelai dan Tepung Tempe*. *Tesis*. Bogor: Institut Pertanian Bogor.
- Santell, R.C., Kieu, N., dan Helferich, W.G. 2000. Genistein Inhibits Growth of Estrogen-Independent Human Breast Cancer Cells in Culture But Not in Athymic Mice. *J Nutr*. 130: 1665–1669.
- Satuman dan Fatmawati, H. 2009. *Sel Punca Kanker Payudara dan Upaya Pengendaliannya Dengan Bahan Alami*. Malang: Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
- Saxena, S., Jyoti., dan Archana, S. 2014. Soybean Seeds-An Approach to Treatment of Breast Cancer. *World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*. Vol 3 (8): 1972-1982.
- Sugiyono. 2010. *Statistika Untuk Penelitian*. Bandung: Alfabeta.
- Sumarno. 2011. Pengaruh Ekstrak Sarang Semut (*Myrmecodia Pendens* Merr. & Perry) Terhadap Aktifitas Proliferasi Sel dan Indeks Apoptosis Kanker Payudara Mencit C3H. *Prosiding Semnas Herbs For Cancer*. FK Unissula Semarang.

- Tsourounis, C. 2004. Clinical Effect of Fitoestrogens. *Clinical Obstetric and Gynecology*. 44 (4): 42-836.
- Tambunan, G.W. 1995. *Diagnosis dan Tatalaksana Sepuluh Jenis Kanker Terbanyak Di Indonesia*. Jakarta: Buku Kedokteran EGC.
- Tjarta, H.A. 1989. *Neoplasma*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI.
- Utari, D.M., Rimbawan, Riyadi, H., Muhilal, dan Purwatyastuti. 2010. Pengaruh Pengolahan Kedelai Menjadi Tempe dan Pemasakan Tempe Terhadap Kadar Isoflavon. *Panel Gizi Makan*. 33 (2): 148-153.
- Utami, S.A. 2008. Efek Cyclophosphamid-Transfer Faktor Terhadap Proliferasi Sel (AgNOR) dan Volume Tumor Adeno Ca Mammae Mencit. *Tesis*. Semarang: Universitas Diponegoro.
- Wolfe, B. 2012. Roles of Resveratrol and Genistein in Invasion and Metastasis of Breast Cancer. *College of Science and Health Theses and Dissertations*. Chicago: DePaul University.
- Yamamoto, S., Sobue, T., Kobayashi, M., Sasaki, S., dan Tsugane S. 2003. Soy, Isoflavon and Breast Cancer Risk in Japan. *J Natl Cancer Inst*. 95: 906-913.
- Zakaria, F.R. 2001. Pangan dan Pencegahan Kanker. *J Teknol dan Industri Pangan*. 12 (2): 171-177.

**LAMPIRAN**

**A. Penentuan Dosis**

- LC<sub>50</sub> pada sel MCF-7 secara in vitro yaitu sebesar 208,31 µg/ml (Mahriani dan Utami, 2014).
- Berdasarkan hasil HPLC pada tepung tempe kedelai terdapat genistein sebesar 250.65 mg/kg berat kering (Safrida, 2007).

$$\text{Setara dengan tepung tempe kedelai} = \frac{0,00020831 \text{ gr/ml}}{0,00025065 \text{ gr/ml}} = 0.8 \text{ gram/ml}$$

- Jadi dosis LC<sub>50</sub> pada sel MCF-7 secara in vitro setara dengan 0,8 gram tepung tempe.

1. Tabel pemberian perlakuan tepung tempe pada mencit C3H

<b>LC<sub>50</sub></b>	<b>Dosis</b>	<b>Volume Total</b>	<b>Volume Oral</b>	<b>Lama pemberian</b>
1	0.8 gr	16 ml	1 ml/hari	16 hari
2	1.6 gr	16 ml	1 ml/hari	16 hari
3	2.4 gr	16 ml	1 ml/hari	16 hari
4	3.2 gr	16 ml	1 ml/hari	16 hari

**B. Tabel Data Diameter Tumor**

H ari	Kontrol			Dosis 1			Dosis 2			Dosis 3			Dosis 4		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1	0,5 60	0,8 50	0,8 00	0,6 00	0,6 50	0,7 00	0,6 00	0,5 85	0,7 50	0,6 60	0,6 20	0,6 50	0,6 30	0,5 50	0,6 40
10	1,7 00	1,7 10	1,5 20	1,5 00	1,6 20	1,2 80	1,4 30	1,3 60	1,6 20	1,4 60	1,5 40	1,2 50	1,6 00	1,0 75	1,2 00
20	2,3 00	2,3 20	2,1 00	2,0 30	2,2 50	1,9 00	2,0 00	1,8 20	2,2 20	2,0 00	2,1 30	1,8 40	2,0 35	1,7 60	1,8 30
30	2,7 10	2,7 45	2,4 75	2,4 65	2,6 25	2,2 85	2,3 00	2,1 50	2,7 85	2,5 20	2,6 30	2,0 60	2,4 00	2,3 20	2,4 85

**C. Hasil Uji Statistik *Oneway* ANOVA Pengaruh Tepung Tempe Kedelai Terhadap Diameter Tumor**

**Descriptives**

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
						Lower Bound	Upper Bound		
						Diameter awal	Kontrol		
	D1	3	.6500	.05000	.02887	.5258	.7742	.60	.70
	D2	3	.6283	.06252	.03609	.4730	.7836	.59	.70
	D3	3	.6433	.02082	.01202	.5916	.6950	.62	.66
	D4	3	.6067	.04933	.02848	.4841	.7292	.55	.64
	Total	15	.6530	.08289	.02140	.6071	.6989	.55	.85
Diameter 10	Kontrol	3	1.6433	.10693	.06173	1.3777	1.9090	1.52	1.71
	D1	3	1.4667	.17243	.09955	1.0383	1.8950	1.28	1.62
	D2	3	1.4700	.13454	.07767	1.1358	1.8042	1.36	1.62
	D3	3	1.4167	.14978	.08647	1.0446	1.7887	1.25	1.54
	D4	3	1.2900	.27622	.15948	.6038	1.9762	1.07	1.60
	Total	15	1.4573	.19077	.04926	1.3517	1.5630	1.07	1.71
Diameter 20	Kontrol	3	2.2400	.12166	.07024	1.9378	2.5422	2.10	2.32
	D1	3	2.0600	.17692	.10214	1.6205	2.4995	1.90	2.25
	D2	3	2.0133	.20033	.11566	1.5157	2.5110	1.82	2.22
	D3	3	1.9900	.14526	.08386	1.6292	2.3508	1.84	2.13
	D4	3	1.8733	.14012	.08090	1.5253	2.2214	1.76	2.03
	Total	15	2.0353	.18279	.04720	1.9341	2.1366	1.76	2.32
Diameter 30	Kontrol	3	2.6400	.14799	.08544	2.2724	3.0076	2.47	2.74
	D1	3	2.4533	.17010	.09821	2.0308	2.8759	2.28	2.62
	D2	3	2.4100	.32909	.19000	1.5925	3.2275	2.15	2.78
	D3	3	2.4033	.30238	.17458	1.6522	3.1545	2.06	2.63
	D4	3	2.4000	.08000	.04619	2.2013	2.5987	2.32	2.48
	Total	15	2.4613	.21367	.05517	2.3430	2.5797	2.06	2.78

**ANOVA**

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Diameter awal	Between Groups	.030	4	.007	1.110	.404
	Within Groups	.067	10	.007		
	Total	.096	14			
Diameter 10	Between Groups	.193	4	.048	1.531	.266
	Within Groups	.316	10	.032		
	Total	.509	14			
Diameter 20	Between Groups	.214	4	.053	2.105	.155
	Within Groups	.254	10	.025		
	Total	.468	14			
Diameter 30	Between Groups	.125	4	.031	.609	.665
	Within Groups	.514	10	.051		
	Total	.639	14			

**D. Hasil Uji Statistik *One Way* ANOVA Pengaruh Tepung Tempe Kedelai Terhadap Pertambahan Diameter Tumor**

**Descriptives**

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum	
					Lower Bound	Upper Bound			
					Pertambahan 10.1	Kontrol			3
	D1	3	.8167	.20793	.12005	.3001	1.3332	.58	.97
	D2	3	.8233	.05033	.02906	.6983	.9484	.77	.87
	D3	3	.7733	.16166	.09333	.3718	1.1749	.60	.92
	D4	3	.6833	.24906	.14380	.0646	1.3020	.52	.97
	Total	15	.8007	.17706	.04572	.7026	.8987	.52	1.14

Pertambahan 10.2	Kontrol	3	.5967	.01528	.00882	.5587	.6346	.58	.61
	D1	3	.5933	.05508	.03180	.4565	.7301	.53	.63
	D2	3	.5433	.07371	.04256	.3602	.7264	.46	.60
	D3	3	.5733	.02887	.01667	.5016	.6450	.54	.59
	D4	3	.5800	.13229	.07638	.2514	.9086	.43	.68
	Total	15	.5773	.06519	.01683	.5412	.6134	.43	.68
Pertambahan 10.3	Kontrol	3	.4000	.02646	.01528	.3343	.4657	.37	.42
	D1	3	.3933	.03215	.01856	.3135	.4732	.37	.43
	D2	3	.3967	.14224	.08212	.0433	.7500	.30	.56
	D3	3	.4133	.16773	.09684	-.0033	.8300	.22	.52
	D4	3	.5233	.14844	.08570	.1546	.8921	.36	.65
	Total	15	.4253	.11370	.02936	.3624	.4883	.22	.65

### ANOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Pertambahan 10.1	Between Groups	.080	4	.020	.554	.701
	Within Groups	.359	10	.036		
	Total	.439	14			
Pertambahan 10.2	Between Groups	.005	4	.001	.251	.903
	Within Groups	.054	10	.005		
	Total	.059	14			
Pertambahan 10.3	Between Groups	.037	4	.009	.636	.648
	Within Groups	.144	10	.014		
	Total	.181	14			



**E. Tabel Data Berat Badan Mencit**

H ari	KONTROL			DOSIS 1			DOSIS 2			DOSIS 3			DOSIS 4		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1	15,90	16,30	15,70	15,00	16,30	15,50	16,10	13,30	15,80	14,14	17,30	15,20	13,40	14,70	14,30
17	15,80	16,70	15,90	14,20	16,10	16,00	15,00	13,20	14,80	14,50	15,00	14,20	12,40	14,60	12,40
30	16,90	17,40	17,20	14,30	17,00	16,60	16,50	14,50	16,00	15,00	15,80	16,50	13,00	15,50	14,00
40	18,50	18,40	18,10	15,60	18,80	17,80	17,80	14,80	17,00	16,50	17,20	17,80	13,60	16,60	14,90
50	19,40	17,70	18,00	16,80	19,30	17,80	16,60	15,60	17,50	18,10	15,80	17,70	14,10	17,50	14,50
60	18,00	17,00	17,10	16,00	18,00	16,80	16,20	15,90	17,20	17,00	15,10	17,80	14,00	17,00	14,10

**F. Hasil Uji Statistik *One Way* ANOVA Pengaruh Tepung Tempe Kedelai Terhadap Berat Badan Mencit**

**Descriptives**

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum	
					Lower Bound	Upper Bound			
BB awal gavage	0	3	15,9667	,30551	,17638	15,2078	16,7256	15,70	16,30
	1	3	15,6000	,65574	,37859	13,9710	17,2290	15,00	16,30
	2	3	15,0667	1,53731	,88757	11,2478	18,8856	13,30	16,10
	3	3	15,5467	1,60827	,92854	11,5515	19,5418	14,14	17,30
	4	3	14,1333	,66583	,38442	12,4793	15,7874	13,40	14,70
Total	15	15,2627	1,12899	,29150	14,6375	15,8879	13,30	17,30	
BB inokulasitumor	0	3	16,1333	,49329	,28480	14,9079	17,3587	15,80	16,70
	1	3	15,4333	1,06927	,61734	12,7771	18,0895	14,20	16,10
	2	3	14,3333	,98658	,56960	11,8825	16,7841	13,20	15,00
	3	3	14,5667	,40415	,23333	13,5627	15,5706	14,20	15,00
	4	3	13,1333	1,27017	,73333	9,9781	16,2886	12,40	14,60
Total	15	14,7200	1,30559	,33710	13,9970	15,4430	12,40	16,70	
BB Awal tumbuh tumor	0	3	17,1667	,25166	,14530	16,5415	17,7918	16,90	17,40
	1	3	15,9667	1,45717	,84130	12,3469	19,5865	14,30	17,00
	2	3	15,6667	1,04083	,60093	13,0811	18,2522	14,50	16,50
	3	3	15,7667	,75056	,43333	13,9022	17,6311	15,00	16,50
	4	3	14,1667	1,25831	,72648	11,0409	17,2925	13,00	15,50
Total	15	15,7467	1,32388	,34183	15,0135	16,4798	13,00	17,40	
BB 10 hari STT	0	3	18,3333	,20817	,12019	17,8162	18,8504	18,10	18,50
	1	3	17,4000	1,63707	,94516	13,3333	21,4667	15,60	18,80
	2	3	16,5333	1,55349	,89691	12,6742	20,3924	14,80	17,80
	3	3	17,1667	,65064	,37565	15,5504	18,7829	16,50	17,80
	4	3	15,0333	1,50444	,86859	11,2961	18,7706	13,60	16,60
Total	15	16,8933	1,54987	,40017	16,0350	17,7516	13,60	18,80	
BB 20	0	3	18,3667	,90738	,52387	16,1126	20,6207	17,70	19,40

hari STT	1	3	17,9667	1,25831	,72648	14,8409	21,0925	16,80	19,30
	2	3	16,5667	,95044	,54874	14,2056	18,9277	15,60	17,50
	3	3	17,2000	1,22882	,70946	14,1474	20,2526	15,80	18,10
	4	3	15,3667	1,85831	1,07290	10,7504	19,9830	14,10	17,50
	Total	15	17,0933	1,54710	,39946	16,2366	17,9501	14,10	19,40
BB 30 hariSTT	0	3	17,3667	,55076	,31798	15,9985	18,7348	17,00	18,00
	1	3	16,9333	1,00664	,58119	14,4327	19,4340	16,00	18,00
	2	3	16,4333	,68069	,39299	14,7424	18,1243	15,90	17,20
	3	3	16,6333	1,38684	,80069	13,1882	20,0784	15,10	17,80
	4	3	15,0333	1,70392	,98376	10,8006	19,2661	14,00	17,00
Total	15	16,4800	1,26897	,32765	15,7773	17,1827	14,00	18,00	

ANOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
BB awal gavage	Between Groups	6,012	4	1,503	1,270	,344
	Within Groups	11,833	10	1,183		
	Total	17,845	14			
BB inokulasi tumor	Between Groups	15,591	4	3,898	4,711	,021
	Within Groups	8,273	10	,827		
	Total	23,864	14			
BB Awal tumbuh tumor	Between Groups	13,704	4	3,426	3,162	,064
	Within Groups	10,833	10	1,083		
	Total	24,537	14			
BB 10 hari STT	Between Groups	17,983	4	4,496	2,873	,080
	Within Groups	15,647	10	1,565		
	Total	33,629	14			
BB 20 hari STT	Between Groups	16,963	4	4,241	2,563	,104
	Within Groups	16,547	10	1,655		
	Total	33,509	14			
BB 30 hari STT	Between Groups	9,331	4	2,333	1,765	,212
	Within Groups	13,213	10	1,321		
	Total	22,544	14			

**BB inokulasi tumor**

Duncan

konsentrasi	N	Subset for alpha = .05		
		1	2	3
4	3	13,1333		
2	3	14,3333	14,3333	
3	3	14,5667	14,5667	14,5667
1	3		15,4333	15,4333
0	3			16,1333
Sig.		,095	,188	,071

