



**PENGARUH SARI KEDELAI TERHADAP GAMBARAN
PROLIFERASI SEL KANKER PAYUDARA TIKUS PUTIH
(*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI 7,12-
Dimetilbenz(*a*)antrasen (DMBA)**

SKRIPSI

Oleh

**I Nyoman Marsel Rama Grandita Bhaktiyasa
NIM 082010101066**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS JEMBER
2011**



**PENGARUH SARI KEDELAI TERHADAP GAMBARAN
PROLIFERASI SEL KANKER PAYUDARA TIKUS PUTIH
(*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI 7,12-
Dimetilbenz(a)antrasen (DMBA)**

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat
untuk menyelesaikan pendidikan di Fakultas Kedokteran (S1)
dan mencapai gelar Sarjana Kedokteran

Oleh

**I Nyoman Marsel Rama Grandita Bhaktiyasa
NIM 082010101066**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS JEMBER
2011**

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk :

1. Ida Sang Hyang Widhi Wasa, atas berkah dan rahmat-Nya sehingga saya bisa mendapatkan kesempatan untuk belajar semua ilmu yang luar biasa ini dan telah membawa pencerahan hingga terselesaikannya skripsi ini;
2. Keluarga tercinta , bapak Made Bhaktiyasa dan ibu Rumanti Tyastuti, serta kakak kandung I Made Okto Perdana Yuda yang telah memberikan doa, dukungan, bimbingan dan kasih sayang tiada henti, serta pengorbanan yang telah dilakukan kepada saya setiap waktu. Senyum dan kebahagiaan mereka adalah motivasi terbesar saya;
3. Kekasih tersayang , Elsa Viona yang telah memberikan cinta, semangat, perhatian, pengertian, dan dukungan yang luar biasa;
4. Guru-guruku tercinta, yang telah memberikan ilmu dan mendidikku dengan susah dan penuh kesabaran untuk menjadikanku manusia yang berilmu dan bertakwa;
5. Almamater Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

MOTTO

“ Try not to become a man of success but a man of value ” *)

“ There is a time for everything ” **)

*) Albert Einstein

**) Thomas Alfa Edison

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : I Nyoman Marsel Rama Grandita Bhaktiyasa

NIM : 082010101066

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul : “Pengaruh Sari Kedelai Terhadap Gambaran Proliferasi Sel Kanker Payudara Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi 7,12-Dimetilbenz(a)antrasen (DMBA)” adalah benar-benar hasil karya sendiri kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

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

Jember, 31 Oktober 2011

Yang menyatakan,

I Nyoman Marsel Rama Grandita Bhaktiyasa

NIM 082010101066

SKRIPSI

PENGARUH SARI KEDELAI TERHADAP GAMBARAN PROLIFERASI SEL
KANKER PAYUDARA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI
7,12-Dimetilbenz(*a*)antrasen (DMBA)

Oleh

I Nyoman Marsel Rama Grandita Bhaktiyasa

NIM 082010101066

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : dr. Dina Helianti, M.Kes

Dosen Pembimbing Anggota : dr. Rena Normasari

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Pengaruh Sari Kedelai Terhadap Gambaran Proliferasi Sel Kanker Payudara Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi 7,12-Dimetilbenz(a)antrasen (DMBA)” telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Kedokteran Universitas Jember pada:

hari, tanggal : Senin, 31 Oktober 2011

tempat : Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Penguji I,

Penguji II,

dr. Heni Fatmawati, M.Kes.
NIP.197602122005012001

dr. Al Munawir, M.Kes, Ph.D
NIP.196909011999031003

Penguji III,

Penguji IV,

dr. Dina Helianti, M.Kes
NIP.197411042000122001

dr. Rena Normasari
NIP.198305122008122002

Mengesahkan,
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember

dr. Enny Suswati, M.Kes
NIP. 19700214199903200

RINGKASAN

Pengaruh Sari Kedelai Terhadap Gambaran Proliferasi Sel Kanker Payudara Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi 7,12-Dimetilbenz(a)antrasen (DMBA); I Nyoman Marsel Rama Grandita Bhaktiyasa, 082010101066; 2011; halaman; Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Terjadinya insidensi dan kegagalan terapi pada kanker payudara yang diakibatkan timbulnya resistensi dari agen kemoterapi, mendorong para peneliti untuk mencari agen kemopreventif baru dengan efek toksisitas sistemik yang rendah untuk meminimalisir terjadinya kegagalan terapi (Bredel, 2001). Salah satu usaha menemukan agen kemopreventif baru adalah melalui penelitian terhadap tanaman obat yang digunakan secara tradisional oleh masyarakat untuk mencegah terjadinya kanker. Tanaman yang berkhasiat sebagai antikanker antara lain adalah tanaman kedelai (*Glycine max* L.) (Koswara, 2006).

Tanaman kedelai (*Glycine max* L. Merrill) merupakan spesies tumbuhan yang termasuk dalam famili Papilionaceae. Senyawa tumbuhan ini dilaporkan mempunyai sifat antikanker, antara lain : inhibitor protease, phitat, saponin, phitosterol, asam lemak omega-3 dan isoflavon. Di antara antikanker tersebut, perhatian terbesar ditujukan kepada isoflavon (Koswara, 2006). Jenis senyawa isoflavon ini adalah genistein, daidzein, dan glycitein (Ayuningtias, 2009). Penghambatan sel kanker oleh isoflavon dicapai melalui mekanisme perbaikan regulasi siklus sel yang menyebabkan proliferasi gen abnormal menurun. Secara *in vitro*, sari kedelai terbukti dapat menghambat proses karsinogenesis (Pawiharsono, 2008). Berdasarkan hal tersebut, kedelai berpotensi sebagai agen kemopreventif baru termasuk untuk kanker payudara, maka dilakukan penelitian ilmiah lebih lanjut untuk mengetahui pengaruh sari kedelai terhadap gambaran proliferasi sel kanker payudara tikus putih (*rattus norvegicus*) yang diinduksi 7,12-dimetilbenz(a)antrasen (DMBA).

Jenis penelitian ini adalah *true experimental laboratories* (Pratiknya, 2003) dengan desain *Post Test Only Control Group Design*. Pemilihan subjek penelitian untuk pengelompokan dan pemberian perlakuan dengan menggunakan *simple*

random sampling (Notoatmodjo, 2002) dengan 2 kelompok kontrol, yaitu kontrol negatif (pemberian pur + aquadest) dan kontrol positif (DMBA 4,2 mg/hari) serta 3 kelompok perlakuan, yaitu P₁ (sari kedelai dosis 5 mg/hari + DMBA 4,2 mg/hari), P₂ (sari kedelai dosis 10 mg/hari + DMBA 4,2 mg/hari), dan P₃ (sari kedelai dosis 20 mg/hari + DMBA 4,2 mg/hari).

Berdasarkan penelitian ini sari kedelai (*Glycine max* L.) terbukti berpengaruh terhadap gambaran proliferasi sel kanker payudara, yaitu dengan mendetoksifikasi karsinogen reaktif menjadi non reaktif melalui peningkatan ekspresi *glutathion S-transferase* (GST), penundaan siklus sel, dan meningkatkan ekspresi gen-gen antiproliferasi seperti TGF β dan TP53.

PRAKATA

Puji Tuhan penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa. Dengan limpahan rahmat, nikmat, dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah dengan judul “Pengaruh Sari Kedelai Terhadap Gambaran Proliferasi Sel Kanker Payudara Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi 7,12-Dimetilbenz(a)antrasen (DMBA)” ini tanpa suatu hambatan yang berarti. Karya tulis ini terselesaikan tak lepas dari bantuan berbagai pihak. Untuk itu, penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. dr. Enny Suswati, M.Kes selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember;
2. dr. Dina Helianti, M.Kes selaku Dosen Pembimbing Utama dan dr. Rena Normasari selaku Dosen Pembimbing Anggota yang telah meluangkan waktu, pikiran, tenaga, dan perhatiannya dalam penulisan tugas akhir ini;
3. dr. Heni Fatmawati, M.Kes dan dr. Al Munawir, M.Kes, Ph.d sebagai dosen penguji yang banyak memberikan kritik dan saran yang membangun dalam penulisan tugas akhir ini;
4. Ayah I Made Bhaktiyasa dan ibu Rumanti Tyastuti tercinta atas dukungan moral, materi, doa, dan curahan kasih sayang yang tak pernah putus;
5. Kakak kandung, I Made Okto Perdana Yuda, yang selalu memberikan motivasi, bimbingan dan dukungan;
6. Kekasih tersayang, Elsa Viona, atas cinta, perhatian, dan motivasi yang luar biasa;
7. Rekan penelitian serta teman-teman terbaik saya, Yudha, Putri, Frecy, Dina, Delina, Ellen, Alfa, Faliq, Taufiq, Amin, Rahde, Dhea, Raras, Yonatha, dan Lina yang telah bekerjasama dan saling memberikan motivasi selama pelaksanaan penelitian tugas akhir ini;
8. Guru-guru pembimbing dari masa TK hingga perguruan tinggi, yang telah memberikan ilmu dan membuat penulis mencintai ilmu pengetahuan;

9. Analis Laboratorium Fisiologi Fakultas Kedokteran Gigi Univeritas Jember, mas Agus, terima kasih atas bantuan, kerjasama, dukungan serta masukan selama penelitian tugas akhir ini;
10. Saudara-saudara sejawat angkatan 2008 FK UJ dan pengurus BEM periode 2010-2011;
11. Almamater Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Penulis mengharap kritik dan saran yang membangun dari semua pihak demi kesempurnaan karya tulis ilmiah ini. Semoga karya tulis ini dapat bermanfaat.

Jember, 31 Oktober 2011

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
HALAMAN BIMBINGAN	vi
HALAMAN PENGESAHAN	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	x
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	2
1.4 Manfaat Penelitian	2
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Payudara	4
2.1.1 Anatomi dan Fisiologi Payudara.....	4
2.1.2 Vaskularisasi, Inervasi, dan Aliran Limfatik Payudara.....	6
2.1.3 Histologi Payudara.....	7
2.1.4 Pengendalian Proliferasi Sel Payudara Normal Pada Siklus Sel.....	8
2.2 Kanker Payudara	11
2.2.1 Epidemiologi.....	11
2.2.2 Faktor Resiko	11
2.2.3 Etiologi dan Patogenesis	14
2.2.4 Morfologi dan Manifestasi Klinis	14
2.2.5 Stadium Kanker Payudara.....	17
2.2.6 Prinsip Terapi	20
2.2.7 Prognosis Kanker Payudara	21
2.2.8 Upaya Pencegahan Kanker Payudara.....	22
2.3 DMBA (7,12–dimethylbenz(a)anthracene)	24
2.4 Kedelai	26
2.4.1 Taksonomi Kedelai	26
2.4.2 Morfologi Kedelai.....	27
2.5 Kandungan dan Manfaat Kedelai Pada Kanker Payudara	29
2.6 Kerangka Konseptual	32

2.7	Hipotesis Penelitian	33
BAB 3.	METODE PENELITIAN	34
3.1	Jenis Penelitian	34
3.2	Rancangan Penelitian	34
3.3	Besar Sampel	35
3.4	Tempat dan Waktu Penelitian	36
3.5.1	Tempat Penelitian.....	36
3.5.2	Waktu Penelitian	36
3.5	Variabel Penelitian	37
3.6	Definisi Operasional Variabel.....	38
3.7	Alat dan Bahan Penelitian.....	38
3.8	Prosedur Penelitian.....	39
3.8.1	Perlakuan Hewan Coba.....	39
3.8.2	Pengambilan dan Penyimpanan Jaringan Payudara..	40
3.8.3	Pembuatan Sediaan Histopatologi Jaringan Payudara.....	41
3.8.4	Pengamatan Sediaan Histopatologi Jaringan Payudara.....	41
3.9	Analisis Data	42
3.10	Alur Penelitian.....	43
BAB 4.	HASIL DAN PEMBAHASAN	44
4.1	Hasil Penelitian.....	44
4.1.1	Data Hasil Penelitian.....	44
4.1.2	Hasil Uji Analisis	48
4.2	Pembahasan	53
4.2.1	Pengaruh Sari Kedelai Terhadap Gambaran Proliferasi Sel Kanker Payudara	53
4.2.2	Pengaruh Perbedaan Pemberian Dosis Sari Kedelai Terhadap Gambaran Proliferasi Sel Kanker Payudara.....	60
BAB 5.	KESIMPULAN DAN SARAN	62
5.1	Kesimpulan	62
5.2	Saran	62
	DAFTAR PUSTAKA	63
	LAMPIRAN.....	67

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Faktor Resiko dan Insidensi Kanker Payudara	12
Tabel 2.2 Stadium Kanker Payudara Menurut Klasifikasi TNM.....	17
Tabel 2.3 Pengelompokan Stadium Kanker Payudara	19
Tabel 2.4 Angka Harapan Hidup 5 Tahun Penderita Kanker Payudara.....	22
Tabel 2.5 Komposisi Kedelai per 100 gram Bahan.....	30
Tabel 2.6 Perbandingan Antara Protein Kedelai Dengan Beberapa Bahan Makanan Lain	30
Tabel 3.1 Kelompok Perlakuan Dalam Penelitian	40
Tabel 4.1 Rerata Jumlah Proliferasi Sel Kanker Payudara Tiap Kelompok	44
Tabel 4.2 Hasil Uji Normalitas.....	48
Tabel 4.3 Hasil Uji Homogenitas	49
Tabel 4.4 Hasil Analisis Data Regresi Linier.....	49
Tabel 4.5 Besar Pengaruh Variabel Bebas Terhadap Variabel Terikat Pada Uji Regresi Linier	49
Tabel 4.6 Hasil Analisis Data <i>One Way</i> ANOVA.....	50
Tabel 4.7 Hasil Uji Lanjutan <i>Post Hoc</i> Dengan Tes LSD	52

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Anatomi dan Aliran Limfatik Payudara	5
Gambar 2.2 Histologi Kelenjar Payudara Manusia Pada Fase Istirahat Dengan Pembesaran Lensa Mikroskop 40x	8
Gambar 2.3 Ilustrasi Skematik Peran <i>Cyclin</i> , <i>Cyclin-Dependent Kinase</i> (CDK), dan <i>Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor</i> (CDKI) Dalam Mengendalikan Siklus Sel	10
Gambar 2.4 Alur Potensial Metabolik Pada DMBA Dari Senyawa Prokarsinogen Menjadi <i>Ultimate Carcinogen</i>	26
Gambar 2.5 Kerangka Konseptual Penelitian	32
Gambar 3.1 Skema Rancangan Penelitian	35
Gambar 3.2 Skema Alur Penelitian.....	43
Gambar 4.1 Diagram Batang Rerata Hasil Proliferasi Sel Kanker Payudara Tikus Wistar Pasca Perlakuan	45
Gambar 4.2 Gambaran Histopatologi Pada Tiap Kelompok Dengan Metode PCNA Pada Pembesaran 100 Kali.	47
Gambar 4.3 Efek Sari Kedelai Secara Skematis	56
Gambar 4.4 Peran TP53 Dalam Mempertahankan Integritas Genom	59

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. Skema Pengecatan Spesimen Jaringan Payudara Dengan Metode PCNA	67
B. Hasil Penghitungan Proliferasi Sel Payudara Pada Masing-Masing Kelompok.....	68
C. Langkah Analisis Data dan Tampilan Hasil Analisis Menggunakan SPSS 19.....	70