



**EFEK PEMBERIAN EKSTRAK TEPUNG TEMPE KEDELAI
TERHADAP STRUKTUR HISTOLOGI KELENJAR MAMMAE MENCIT
(*Mus musculus* L) STRAIN SWISS WEBSTER OVARIEKTOMI**

SKRIPSI

Oleh:

**Riza Oktaviana
NIM 111810401052**

**JURUSAN BIOLOGI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS JEMBER
2016**



**EFEK PEMBERIAN EKSTRAK TEPUNG TEMPE KEDELAI
TERHADAP STRUKTUR HISTOLOGI KELENJAR MAMMAE MENCIT
(*Mus musculus* L) STRAIN SWISS WEBSTER OVARIEKTOMI**

SKRIPSI

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

Oleh:

**Riza Oktaviana
NIM 111810401052**

**JURUSAN BIOLOGI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS JEMBER
2016**

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan kepada :

1. Allah SWT yang telah memberi rahmat, hidayah, tuntunan, ridho-Nya sehingga memberikan kemudahan dan kelancaran;
2. Ibu Tri Setyo Utami, dan Ayah Sutari tercinta dan tersayang, terima kasih atas doa, motivasi dan dorongannya yang tiada henti selama ini;
3. Bapak dan ibu guru terhormat di TK Aisyah Kraksaan Probolinggo, SD Mojopanggung 01 Banyuwangi, SMP 01 Giri Banyuwangi, SMA 01 Giri Banyuwangi dan Universitas Jember yang telah memberikan ilmu dan bimbingan selama ini dengan penuh kesabaran.
4. Almamater Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Jember semoga skripsi ini bermanfaat.

MOTO

Jadikanlah sabar dan shalat sebagai penolongmu. Dan sesungguhnya yang demikian itu sungguh berat, kecuali bagi orang-orang yang khusyu'

(QS. Al Baqarah 2 : 45*)

Sesungguhnya keadaan-Nya apabila Dia menghendaki sesuatu hanyalah berkata kepadanya : "Jadilah!" maka terjadilah ia

(QS. Yaseen 36 : 83**)

-
- *) Kementerian Agama Republik Indonesia, Yayasan Penyelenggara Penerjemah /Penafsiran Al Qur'an. 2009. *Mushaf Al-Qur'an dan Terjemahannya*. Bogor: Nur Publishing.
- ***) Departemen Agama Republik Indonesia. 1998. *Al Qur'an dan Terjemahannya*. Semarang: PT Kumudasmoro Grafindo.

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Riza Oktaviana

NIM : 111810401052

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul "Efek Pemberian Ekstrak Tepung Tempe Kedelai Terhadap Struktur Histologi Kelenjar Mammae Mencit (*Mus musculus* L.) Strain Swiss Webster Ovariectomi" adalah benar-benar hasil karya ilmiah sendiri, kecuali jika dalam pengutipan substansi disebutkan sumbernya dan belum pernah diajukan pada institusi manapun, serta bukan karya jiplakan. Penelitian ini didanai sepenuhnya oleh Dra. Mahriani, M.Si dan tidak dapat dipublikasikan tanpa izin dari pihak yang mendanai. 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 manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 24 Juni 2016

Yang menyatakan,

Riza Oktaviana

NIM 111810401052

SKRIPSI

**EFEK PEMBERIAN EKSTRAK TEPUNG TEMPE KEDELAI
TERHADAP STRUKTUR HISTOLOGI KELENJAR MAMMAE
MENCIT (*Mus musculus* L) STRAIN SWISS WEBSTER OVARIEKTOMI**

Oleh

Riza Oktaviana
NIM 111810401052

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Dra. Mahriani, M.Si

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

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Efek Pemberian Ekstrak Tepung Tempe Kedelai Terhadap Struktur Histologi Kelenjar Mammae Mencit (*Mus musculus* L) Strain Swiss Webster Ovariektomi”, 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,

Dra. Susantin Fajariyah, M.Si
NIP 196411051989022001

Dr. Hidayat Teguh Wiyono, M.Pd
NIP 195805281988021002

Mengesahkan
Dekan,

Drs. Sujito, Ph.D
196102041987111001

RINGKASAN

Efek Pemberian Ekstrak Tepung Tempe Kedelai Terhadap Struktur Histologi Kelenjar Mammae Mencit (*Mus musculus* L) Strain Swiss Webster Ovariectomi; Riza Oktaviana, 111810401052; 2016: 35 halaman; Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Jember.

Estrogen sangat berperan dalam pertumbuhan kelenjar mammae yaitu merangsang pertumbuhan stroma dan sistem saluran serta dapat merangsang penimbunan lemak pada kelenjar mammae yang dapat memberikan massa pada kelenjar mammae. Kadar estrogen yang menurun menyebabkan kelenjar mammae atrofi dan terjadi pelebaran duktus yang dapat memicu timbulnya peradangan. Tempe merupakan makanan yang mengandung senyawa fitoestrogen yang mempunyai struktur menyerupai 17β estradiol. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh ekstrak tepung tempe kedelai terhadap mencit (*Mus musculus*) strain Swiss Webster ovariectomi.

Metode yang digunakan adalah metode eksperimental dengan hewan uji berupa mencit (*Mus musculus*) betina strain Swiss Webster ovariectomi sebanyak 45 ekor yang dibagi menjadi lima kelompok yaitu kelompok kontrol negatif (mencit strain Swiss Webster tanpa ovariectomi dan tanpa pemberian ekstrak tepung tempe kedelai), kontrol positif (mencit strain Swiss Webster ovariectomi tanpa pemberian ekstrak tepung tempe kedelai), D1 (0,21 g/ml/hari ekstrak tepung tempe kedelai), D2 (0,42 g/ml/hari ekstrak tepung tempe kedelai), D3 (0,63 g/ml/hari ekstrak tepung tempe kedelai). Pemberian ekstrak tepung tempe kedelai pada mencit strain Swiss Webster dilakukan selama 10, 20, dan 30 hari secara *gavage* pada masing-masing dosis. Mencit dibedah pada hari ke 11, 21, dan 31. Pembuatan preparat histologi kelenjar mammae dengan metode parafin dan pewarnaan HE (Haematoxylin Eosin). Parameter yang diamati dalam penelitian ini meliputi diameter lumen dan tebal epitel duktus intralobularis

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak tepung tempe kedelai selama 10, 20, dan 30 hari dapat menurunkan rata-rata diameter lumen dan meningkatkan tebal epitel duktus intralobularis. Nilai rata-rata diameter

lumen terendah dijumpai pada dosis 3 (0,63 g/ml/hari) selama perlakuan 30 hari yaitu 23,40 μm dan nilai rata-rata tebal lapisan epitel teringgi dijumpai pada dosis 3 (0,63 g/ml/hari) selama perlakuan 30 hari yaitu 8,96 μm .



PRAKATA

Puji Syukur ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Skripsi yang berjudul “Efek Pemberian Ekstrak Tepung Tempe Kedelai Terhadap Struktur Histologi Kelenjar Mammae Mencit (*Mus musculus* L) Strain Swiss Webster Ovariektomi”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat dalam menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak, oleh karena itu penulis 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 meluangkan waktu, pikiran serta perhatiannya guna memberikan bimbingan dan pengarahan demi terselesaikannya penulisan skripsi ini;
2. Dra. Susantin Fajariyah, M.Si., selaku Dosen Penguji I dan Dr. Hidayat Teguh Wiyono, M.Pd., selaku Dosen Penguji II, yang memberikan saran serta kritik dalam penulisan skripsi ini;
3. Dr.Rer.Nat Kartika Senjarini, M.Si., selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing selama penulis menjadi mahasiswa;
4. Ir. Effe Fadrijah E.D selaku Teknisi Laboratorium Zoologi dan Ulfatul Inayah selaku Teknisi Laboratorium Botani yang telah banyak membantu demi kelancaran selama penelitian berlangsung;
5. kedua orangtuaku tercinta, dan keluarga besarku terimakasih atas limpahan kasih sayang, pengorbanan, motivasi dan doanya demi terselesaikannya skripsi ini;
6. Bapak Wasino Teknisi Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu (LPPT) UGM yang banyak membantu serta membina selama penulis bekerja di laboratorium;

6. rekan kerja selama penelitian Arlina Mustika Sari, Nidaul Hikmah, Dita Ayu Faradila, Nurul Aini Afifatul Solehah, dan Nur Fadilah, terima kasih atas kerjasamanya dan tidak ada yang tidak bisa kita selesaikan;
7. sahabat-sahabatku Arini Yunanda Sari, Dewi Masidah, Ike Walidatus Solehah, Hefinda Erfiandika, Nur Putri Rahardiyanti, Anis Barokah, Dia Qory Yaswinda, Dita Ayu Faradila, Katrin Rawung, Nur Halimah dan anak-anak kost Jawa 2, terima kasih atas segala bantuan, doa, masukan serta semangat kepada saya;
8. teman-teman tercinta Amphibi angkatan 2011 Jurusan Biologi Universitas Jember yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu;
9. semua pihak yang telah memberikan sumbangan tenaga, semangat, dan pikiran yang tidak dapat disebutkan satu persatu oleh penulis dalam kelancaran penulisan skripsi ini.

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

Jember, 24 Juni 2016

Penulis

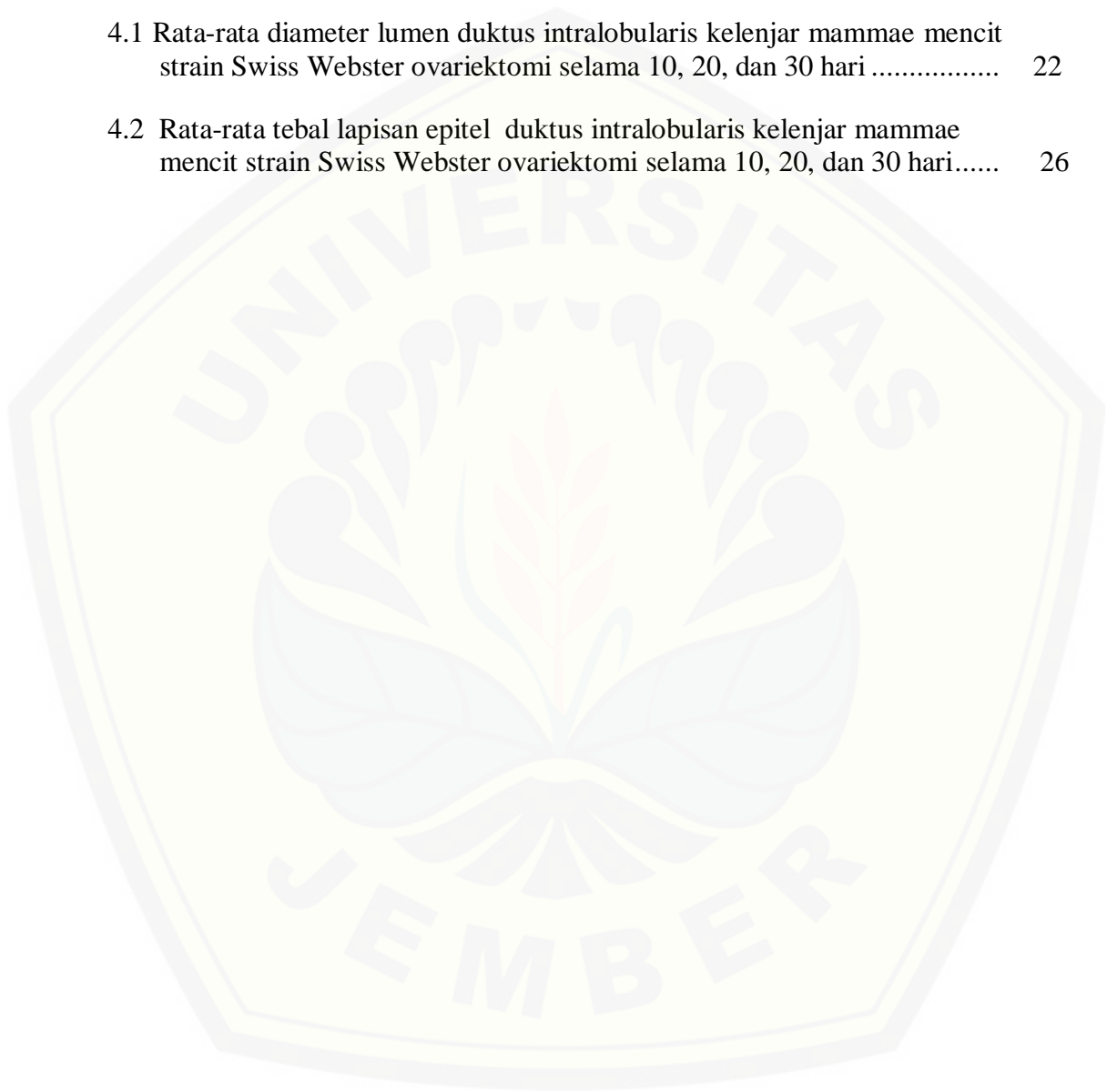
DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
HALAMAN PEMBIMBING	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 Batasan Masalah	3
1.5 Manfaat Penelitian	3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Kandungan Nutrisi dan Isoflavon Tempe Kedelai	4
2.2 Mekanisme Kerja Hormon Estrogen dan Fitoestrogen terhadap Organ Target	6
2.3 Struktur Anatomi dan Histologi Kelenjar Mammae	8
2.4 Peranan Hormon Estrogen dalam Perkembangan Kelenjar Mammae	9
2.5 Ovariectomi	11
2.6 Hipotesis	12

BAB 3. METODE PENELITIAN	13
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian	13
3.2 Alat dan Bahan	13
3.3 Rancangan Penelitian	15
3.4 Prosedur Penelitian	16
3.5 Metode Penelitian	17
3.5.1 Pemeliharaan Hewan Uji	17
3.5.2 Persiapan Hewan Uji Ovariectomi	17
3.5.3 Pembuatan Ekstrak Tepung Tempe Kedelai	18
3.5.4 Penentuan Dosis dan Aplikasi Perlakuan Ekstrak Tepung Tempe Kedelai	18
3.5.5 Pengambilan Sampel Kelenjar Mammae	19
3.5.6 Pembuatan Preparat Histologi	19
3.6 Parameter Pengamatan	21
3.7 Analisis Data	21
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	22
4.1 Pengaruh Ekstrak Tepung Tempe Kedelai Terhadap Diameter Lumen Duktus Intralobularis Kelenjar Mammae Mencit Strain Swiss Webster Ovariectomi	22
4.2. Pengaruh Ekstrak Tepung Tempe Kedelai Terhadap Tebal Lapisan Epitel Duktus Intralobularis Kelenjar Mammae Mencit Strain Swiss Webster Ovariectomi	26
BAB 5. PENUTUP	30
5.1 Kesimpulan	30
5.2 Saran	30
DAFTAR PUSTAKA	31
LAMPIRAN	37

DAFTAR TABEL

	Halaman
2.1 Kandungan isoflavon tempe (mg) dalam 100 gram bahan.....	5
4.1 Rata-rata diameter lumen duktus intralobularis kelenjar mammae mencit strain Swiss Webster ovariektomi selama 10, 20, dan 30 hari	22
4.2 Rata-rata tebal lapisan epitel duktus intralobularis kelenjar mammae mencit strain Swiss Webster ovariektomi selama 10, 20, dan 30 hari.....	26



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Struktur kimia daidzein dan genestein	5
2.2 Struktur senyawa estrogen dan 17β estradiol	7
2.3 Anatomi kelenjar mammae.....	8
2.4 Histologi kelenjar mammae.....	9
2.5 Ilustrasi sistemik perkembangan kelenjar mammae menciit	11
3.1 Diagram rancangan penelitian	16
4.1 Struktur histologi duktus intralobularis kelenjar mammae menciit (penampang melintang) dengan pengecatan HE (Haematoxilin-Eosin) Perbesaran 400x.....	29

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. Penentuan dosis	37
B. Hasil uji normalitas data pengaruh ekstrak tepung tempe kedelai terhadap diameter lumen duktus intralobularis kelenjar mammae mencit	38
C. Hasil analisis <i>One Way</i> ANOVA dan Uji Duncan pengaruh dosis ekstrak tepung tempe kedelai terhadap diameter lumen duktus intralobularis kelenjar mammae mencit	39
D. Hasil analisis <i>One Way</i> ANOVA dan Uji Duncan pengaruh lama pemberian ekstrak tepung tempe kedelai terhadap diameter lumen duktus intralobularis kelenjar mammae mencit	42
E. Hasil analisis <i>General Linear Model (GLM) Repeated Measured</i> pengaruh korelasi dosis dan lama pemberian ekstrak tepung tempe kedelai terhadap diameter lumen duktus intralobularis kelenjar mammae mencit	44
F. Hasil uji normalitas data pengaruh ekstrak tepung tempe kedelai terhadap tebal epitel duktus intralobularis kelenjar mammae mencit	45
G. Hasil analisis <i>One Way</i> ANOVA dan Uji Duncan pengaruh dosis ekstrak tepung tempe kedelai terhadap tebal epitel duktus intralobularis kelenjar mammae mencit	46
H. Hasil analisis <i>One Way</i> ANOVA dan Uji Duncan pengaruh lama pemberian ekstrak tepung tempe kedelai terhadap tebal epitel duktus intralobularis kelenjar mammae mencit	49
I. Hasil analisis <i>General Linear Model (GLM) Repeated Measured</i> pengaruh korelasi dosis dan lama pemberian ekstrak tepung tempe kedelai terhadap tebal epitel duktus intralobularis kelenjar mammae mencit	51
J. Hasil analisis <i>Correlated Partial</i> diameter lumen dan tebal lapisan epitel duktus intralobularis kelenjar mammae mencit	52
K. Preparat Penampang Melintang Histologi Kelenjar Mammae Mencit (<i>Mus Musculus</i>) Strain Swiss Webster Ovariectomi	53

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Estrogen sangat berperan dalam pertumbuhan kelenjar mammae yaitu merangsang pertumbuhan stroma dan sistem saluran serta dapat merangsang penimbunan lemak pada kelenjar mammae yang dapat memberikan massa pada kelenjar mammae (Guyton, 1995). Fungsi hormon estrogen berkaitan erat dengan progesteron untuk merangsang pertumbuhan saluran air susu (*duktus laktiferus*) dan alveoli kelenjar mammae (Partodiharjo, 1992).

Kadar estrogen yang menurun salah satunya pada kondisi menopause pada wanita akan berdampak pada sistem reproduksi wanita. Selain terjadi secara alamiah menopause juga dapat terjadi akibat pengambilan ovarium atau rusaknya karena efek radiasi yang digunakan dalam pengobatan penderita kanker. Adanya efek radiasi ini menyebabkan menopause dini jika terapi radiasi mengenai daerah ovarium (Maulida, 2010). Dengan menurunnya kadar estrogen kelenjar mammae, mengalami perubahan struktur berupa involusi yaitu jaringan ikat lobulus berubah dari struktur yang longgar menjadi struktur yang padat. Selain itu membran basalis di sekitar asinus menebal dan sel yang membatasi asinus menghilang, epitel alveoli dan duktus mengalami atrofi dan hanya beberapa duktus terlihat pada lobus. Pada beberapa duktus yang terlihat jaringan ikat memadat dan homogen (Lesson and Paparo, 1996). Perubahan struktur kelenjar mammae berupa peningkatan jaringan ikat dan pelebaran duktus dapat memicu timbulnya peradangan (Baziad, 2003).

Kedelai dan produk pangan turunannya yaitu tempe merupakan makanan yang mengandung senyawa fitoestrogen (Nadesul, 2008). Fitoestrogen merupakan senyawa yang mempunyai struktur menyerupai 17β estradiol (Burton and Weels, 2002) yang mempunyai afinitas dengan reseptor estrogen di beberapa organ tubuh yaitu uterus, ovarium, kelenjar mammae dan tulang (Kim and Park, 2012).

Fitoestrogen di dalam tempe terdapat dalam bentuk isoflavon dalam bentuk aglikon yaitu genestein (Wuryani, 1995).

Beberapa penelitian mengenai pengaruh penggunaan fitoestrogen terhadap kelenjar mammae telah dilakukan. Menurut Agustini *et al.*, (2007) menyebutkan bahwa pemberian ekstrak biji klabet (*Trigonella foenum-graecum* L.) yang mengandung diosgenin dengan dosis 60mg/200g BB dapat meningkatkan perkembangan lobus kelenjar mammae pada tikus putih betina galur wistar. Selain itu Kusmana *et al.*, (2007) menyebutkan bahwa pemberian ekstrak rimpang kunyit yang memiliki kandungan fitosteroid dengan dosis 230 mg/kg bb, 310 mg/kg bb, dan 390 mg/kg bb dapat meningkatkan ketebalan terhadap diameter duktus kelenjar mammae.

Telah diketahui bahwa tepung tempe memiliki kandungan isoflavon lebih tinggi sebanyak 901,24 mg/kgBK jika dibandingkan dengan tepung kedelai (Suprihatin, 2008). Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian tentang efek pemberian ekstrak tepung tempe kedelai sebagai salah satu sumber fitoestrogen terhadap kelenjar mammae pada mencit strain swiss webster ovariektomi.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan maka dapat disusun rumusan masalah sebagai berikut :

- a. Apakah pemberian ekstrak tepung tempe kedelai berpengaruh terhadap struktur histologi kelenjar mammae mencit strain Swiss Webster ovariektomi?
- b. Berapakah dosis dan lama pemberian ekstrak tepung tempe kedelai yang paling berpengaruh terhadap struktur histologi kelenjar mammae mencit strain Swiss Webster ovariektomi?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang telah diuraikan maka dapat disusun tujuan sebagai berikut :

- a. Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak tempe kedelai terhadap diameter lumen dan tebal lapisan epitel duktus intralobularis kelenjar mammae pada mencit strain Swiss Webster yang ovariektomi.
- b. Untuk mengetahui dosis dan lama pemberian ekstrak tepung tempe kedelai yang paling berpengaruh terhadap struktur histologi kelenjar mammae pada mencit strain Swiss Webster ovariektomi.

1.4 Batasan Masalah

Struktur histologi kelenjar mammae yang diamati meliputi diameter lumen dan tebal lapisan epitel duktus intralobularis kelenjar mammae.

1.5 Manfaat Penelitian

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah tentang pemanfaatan tepung tempe kedelai sehingga dapat dimanfaatkan oleh masyarakat sebagai salah satu alternatif sumber estrogen eksogen untuk mengurangi atropi dan dilatasi kelenjar mammae pada kondisi defisiensi estrogen.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kandungan Nutrisi dan Isoflavon Tempe Kedelai

Kedelai merupakan jenis kacang-kacangan yang memiliki banyak kandungan nutrisi. Menurut Messina (1999) kedelai memiliki sumber protein, lemak, serat, vitamin (riboflavin) dan mikronutrients berupa folat, kalsium, zink dan besi. Dalam proses pembuatannya, kedelai digunakan sebagai bahan pembuatan tempe melalui proses fermentasi sehingga mengalami perubahan komposisi. Perubahan komposisi tersebut disebabkan oleh keterlibatan mikroorganisme terutama saat perendaman dan fermentasi, sehingga tempe menjadi lebih enak, bergizi dan mudah dicerna. Salah satu faktor penting dalam perubahan komposisi tersebut adalah karena terbentuknya senyawa-senyawa isoflavon dalam bentuk bebas (aglikon) dan senyawa faktor-II (6,7,4- trihidroksi isoflavon) yang hanya terdapat pada tempe dan tidak terdapat pada kedelai (Pawiroharsono, 1995).

Salah satu senyawa yang terkandung dalam kedelai maupun tempe kedelai adalah fitoestrogen. Fitoestrogen merupakan senyawa metabolit sekunder yang berasal dari tanaman yang secara struktur dan fungsi mirip dengan estrogen (Murkies *et al.*, 1998; Whitten and Patisaul, 2001). Fitoestrogen memiliki tiga kelompok utama yaitu isoflavon, coumestans dan lignan (Murkies *et al.*, 1998; Rishi, 2002). Isoflavon pada kedelai memiliki empat bentuk yaitu, dalam bentuk aglikon antara lain genistein dan glistein, bentuk glikosida antara lain daidzin, genistin dan glistin, bentuk asetilglikosida antara lain 6-0-asetildaidzin, 6-0-asetilgenestein, 6-0-asetilglistin dan bentuk isoflavon antara lain mlonilglikosida, 6-0-malonildaidzin, 6-0-malonilgenestein dan 6-0-malonilglistin (Wang and Murphy, 1994). Kandungan isoflavon pada tempe dapat dilihat pada Tabel 2.1

Isoflavon mempunyai struktur kimia yang hampir sama dengan estrogen, oleh karena itu isoflavon disebut juga dengan fitoestrogen. Struktur kimia fitoestrogen yang paling khas adalah adanya cincin fenolik, dengan adanya cincin fenolik fitoestrogen dapat berikatan dengan reseptor estrogen (Murkies *et al.*, 1998). Efek estrogenik pada isoflavon berkaitan dengan struktur isoflavon yang dapat ditransformasikan menjadi bentuk equol, equol ini mempunyai struktur kimia berupa cincin fenolik yang mirip dengan estrogen (Pawiroharsono, 1998).

2.2 Mekanisme Kerja Hormon Estrogen dan Fitoestrogen terhadap Organ Target

Hormon estrogen terdiri atas tiga jenis yaitu estron, estradiol dan estriol. Estradiol disintesis oleh sel teka dan sel granulosa pada ovarium, sedangkan estron dan estriol disintesis oleh hati. Estradiol yang dihasilkan akan disekresikan ke dalam darah, kemudian estradiol akan berikatan dengan globulin dan albumin atau estradiol akan berikatan dengan reseptor estrogen (Bustamam, 2008).

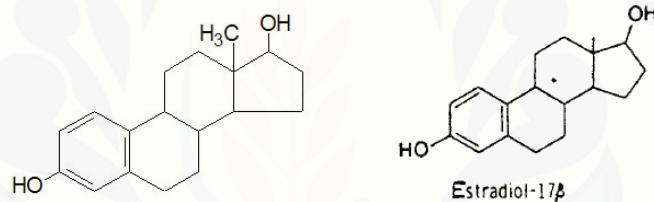
Estrogen memiliki dua reseptor dalam mekanisme kerjanya yaitu reseptor estrogen alfa ($ER\alpha$) dan reseptor estrogen beta ($ER\beta$). Kedua reseptor estrogen ini memiliki spesifitas pengikatan yang berbeda dan berperan terhadap ligan yang sama dengan respon yang berbeda (Ibanez and Baulieu, 2005; Yoles *et al.*, 2003). Menurut Bustamam (2008) $RE\alpha$ terdapat pada saluran reproduksi yaitu uterus, vagina, ovarium dan kelenjar mammae, hipotalamus, sel-sel endotel dan otot polos vaskular sedangkan $RE\beta$ terdapat pada ginjal, tulang, mukosa intestinal, sel endotel, otak dan pembuluh darah.

Kelenjar mammae mencit dan manusia memiliki $RE\alpha$ dan $RE\beta$ (Couse and Korach, 1999; Jarvinen *et al.*, 2000). Pada kelenjar mammae mencit $RE\alpha$ ditemukan pada jaringan epitel dan jaringan stroma (Haslam, 1989). Menurut Cheng *et al.*, (2004) $RE\beta$ juga terletak pada epitel dan stroma. $RE\alpha$ ditemukan dalam jumlah lebih banyak daripada $RE\beta$.

Estrogen berperan dalam menginduksi proliferasi sel epitel kelenjar mammae dengan cara berikatan dengan reseptor estrogen yaitu $RE\alpha$ melalui

mekanisme parakrin. Faktor parakrin yang berperan dalam menginduksi proliferasi yaitu *Epidermal Growth Factor* (EGF) (Ciarloni *et al.*, 2006). Estrogen dapat berikatan secara langsung dengan RE α yang terdapat pada epitel dan stroma (Bucahanan *et al.*, 2006).

Fitoestrogen memiliki tiga kelompok utama yaitu isoflavon, coumestans dan lignan (Murkies *et al.*, 1998; Rishi, 2002). Senyawa isoflavon yang dapat memiliki aktivitas estrogenik yaitu fitoestrogen. Fitoestrogen pada kedelai memiliki aktivitas estrogenik sebagai estrogen pada konsentrasi 10^{-1} sampai 10^{-4} dari aktivitas berupa 17- β estradiol (Murphy, 1982). Mekanisme kerja dan efek fitoestrogen sama dengan estrogen karena fitoestrogen memiliki struktur yang menyerupai estrogen. Struktur senyawa estrogen dan 17 β estradiol dapat dilihat pada Gambar 2.2



Gambar 2.2 Struktur senyawa estrogen dan 17 β estradiol (Sumber : Guyton dan Hall, 1997; Setchell, 1984)

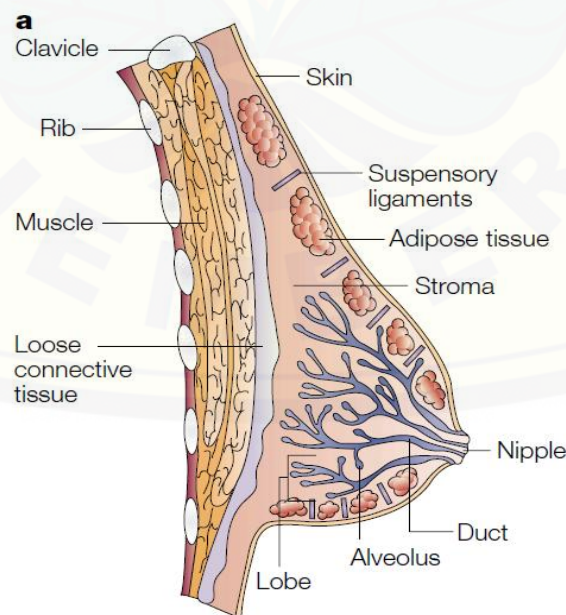
Telah diketahui bahwa fitoestrogen memiliki struktur dan fungsi yang hampir sama dengan estrogen. Fitoestrogen dapat bekerja dalam tubuh sebagai *selective estrogen receptor modulators* (SERMs) yaitu fitoestrogen dapat memberikan efek estrogenik dan efek antiestrogenik. Fitoestrogen memberikan efek estrogenik apabila tubuh kekurangan estrogen sehingga fitoestrogen dapat berikatan dengan reseptor estrogen, sedangkan memberikan efek antiestrogenik apabila tubuh memiliki kadar estrogen tinggi dalam tubuh (Zhang Li *et al.*, 2009).

Fitoestrogen berupa isoflavon dapat bekerja dengan cara berikatan dengan reseptor estrogen yang akan memberikan respon biologi atau aktivitas hormonal. Pada saat kadar estrogen rendah banyak reseptor estrogen tidak terikat, sehingga isoflavon tersebut dapat berikatan dengan reseptor estrogen tersebut meskipun afinitasnya rendah (Koswara, 2006). Fitoestrogen mempunyai afinitas yang lebih

tinggi terhadap reseptor β , tetapi memiliki efek estrogenik yang lemah 1/100 lebih kecil daripada estrogen endogen (Barret, 1996). Isoflavon berupa genestein memiliki afinitas terhadap $RE\beta$ 20-30 kali lebih tinggi daripada $RE\alpha$ (Kuiper *et al*, 1998).

2.3 Struktur Anatomi dan Histologi Kelenjar Mammae

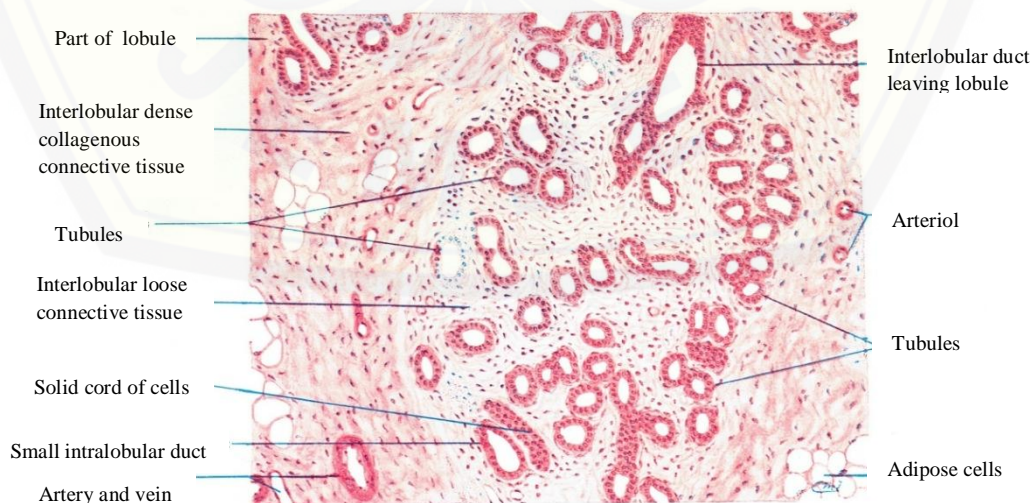
Kelenjar mammae (payudara) merupakan struktur yang unik pada kelompok hewan mamalia. Kelenjar mammae hanya dimiliki oleh hewan mamalia yang berfungsi khusus untuk mengeluarkan air susu pada mamalia betina dan merupakan kelenjar apokrin (Oftedal, 2002). Kelenjar mammae merupakan kelenjar alveolar, kompleks bercabang yang tersusun atas 15-20 lobus yang dipisahkan oleh jaringan ikat interlobularis yang padat dan lemak (Geneser, 1993). Kelenjar mammae merupakan kelenjar yang terletak di bawah kulit (subkutan) (Lesson and Papparo, 1996). Kelenjar mammae terbentuk secara embriologis sebagai invaginasi ektoderm permukaan di sepanjang garis ventral, garis laktasi dari aksila hingga ke inguinal. (Mescher, 2011). Struktur anatomi kelenjar mammae dapat dilihat pada Gambar 2.3



Gambar 2.3 Anatomi Kelenjar Mammae (Sumber : Ali and Combes, 2002)

Payudara terdiri atas jaringan ikat, kelenjar dan lemak yang membentuk suatu lobulus dan beberapa dari lobulus tersebut membentuk suatu lobus (Mutarak *et al.*, 1999). Suatu lobulus memiliki bagian terkecil berupa alveoli yang berhubungan dengan cabang terkecil duktus yang lebih besar yang akan membentuk tubuli laktiferus yang akan bermuara membentuk saluran keluar yang disebut duktus laktiferus (Muttarak *et al.*, 1999). Pada bagian di bawah areola, duktus laktiferus akan melebar membentuk sinus laktiferus yang berfungsi sebagai penyimpan air susu. Sinus laktiferus akan bermuara pada puting susu yang berfungsi sebagai lubang keluar air susu (Geneser, 1993).

Lobus terdiri atas tubulus kecil dengan epitel kuboid atau kolumnar. Struktur tubulus ini seperti duktus dan selalu terdapat pada saat kelenjar inaktif. Kadang-kadang tubulus ini terlihat seperti duktus intralobularis kecil atau duktus intralobularis besar yang bermuara membentuk duktus interlobular. Tubulus dikelilingi oleh jaringan ikat intralobular dengan banyak fibroblas, beberapa limfosit, sel plasmе dan eosinofil. Duktus interlobular dikelilingi jaringan ikat pada interlobular (Fiore, 1986). Duktus laktiferus memiliki dua lapisan sel yaitu sel-sel basal yang berbentuk kubus dan sel-sel fisial yang berbentuk kolumnar, yang selanjutnya pada muara sel epitel berbentuk kolumnar menjadi epitel berlapis gepeng (Geneser, 1993). Struktur histologi kelenjar mammae dapat dilihat pada Gambar 2.4



Gambar 2.4 Histologi Kelenjar Mammae (Sumber : Fiore, 1986)

2.4 Peranan Hormon Estrogen dalam Perkembangan Kelenjar Mammae

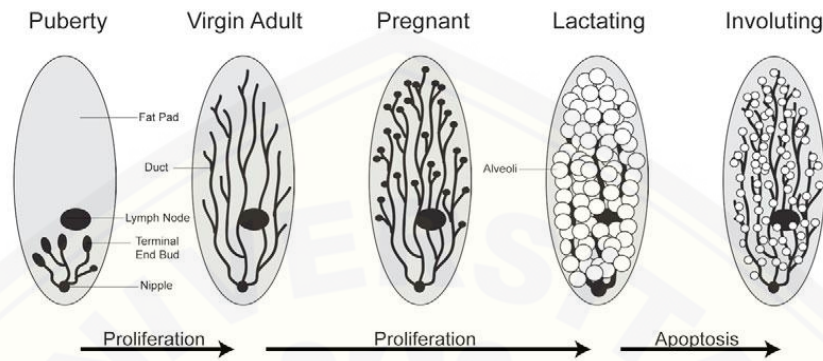
Kelenjar mammae akan mengalami perubahan sesuai dengan perkembangannya yaitu selama pubertas, kehamilan dan laktasi, dan mengalami degenerasi pascalaktasi. Selama masa pubertas kelenjar mammae akan membesar akibat adanya akumulasi adiposit pada jaringan ikat dan adanya percabangan sistem duktus. Sedangkan untuk wanita dewasa yang tidak hamil, pada kelenjar terdapat struktur jaringan ikat yang khas, terdiri banyak lobulus yang terkadang disebut sebagai unit lobular ductus terminalis. Setiap lobulus memiliki sejumlah duktus bercabang kecil tetapi unit-unit sekretoris yang melekat berukuran kecil dan rudimenter (Mescher, 2011).

Kelenjar mammae mengalami pertumbuhan pada saat masa kehamilan akibat kerja dari beberapa hormon yaitu estrogen, progesteron, prolaktin. Hormon estrogen dan progesteron dapat berfungsi untuk proliferasi alveoli sekretoris pada ujung duktus interlobuaris. Saat kehamilan alveoli dan sistem duktus akan tumbuh dan berkembang sebagai persiapan untuk laktasi sehingga stroma menjadi kurang mencolok (Mescher, 2011). Saat kehamilan duktus intralobular berproliferasi sangat pesat dan membentuk kuncup yang akan berkembang menjadi alveolus. Alveolus membesar dan mulai menggetahkan bahan sekresi (Lesson and Paparo, 1996).

Setelah kelahiran kadar hormon estrogen dan progesteron dalam darah akan menurun sehingga alveoli kelenjar mammae menjadi sangat aktif dalam memproduksi air susu yang dipengaruhi oleh prolaktin. Sel epitel alveoli akan membesar dan berperan aktif dalam sintesis protein dan lipid untuk disekresi (Mescher, 2011). Setelah melahirkan, alveolus melebar dan tampak seperti kantung, berepitel rendah dan teregang (Lesson and Paparo, 1996).

Pasca laktasi alveoli akan mengalami degenerasi. Hal tersebut disebabkan karena apoptosis dan pengelupasan sel-sel utuh dengan sel mati dan autofagi pada sebagian besar sel-sel epitel lain. Sistem duktus akan kembali pada keadaan inaktif seperti sebelum kehamilan (Mescher, 2011). Alveoli mengecil dan beberapa sel akan mati diikuti dengan jaringan ikat dan lemak kembali bertambah (Lesson and Paparo, 1996). Pada keadaan setelah menopause ukuran alveoli dan

duktus kelenjar mammae akan berkurang dan terjadi pengurangan fibroblas, kolagen dan serat elastin di stroma (Mescher, 2011). Perkembangan kelenjar mammae menciit dapat dilihat pada Gambar 2.5



Gambar 2.4 Ilustrasi sistemik perkembangan kelenjar mammae menciit
(Andrechek *et al.*, 2008)

2.5 Ovariectomi

Menopause adalah berhentinya ovulasi yang disebabkan oleh tidak adanya respon oleh ovarium (Berga and Parry, 2000). Menopause secara biologi didefinisikan sebagai berakhirnya menstruasi dan diikuti dengan penurunan estrogen sehingga menjadi 1/10 dari jumlah sebelumnya (Hoyer *et al.*, 1999). Menopause tidak hanya karena berakhirnya menstruasi tetapi juga dapat disebabkan oleh pembedahan pembuangan ovarium (Berga and Parry, 2000; Kaplan, 1998). Pembedahan pembuangan ovarium tersebut dilakukan bilateral yang disebut dengan ovariectomi (Yamazaki and Yamaguchi, 1989). Menurut Agustini *et al.*, (2004) pengambilan kedua ovarium pada tikus berfungsi untuk menghilangkan organ utama penghasil estrogen sehingga kadar hormon estrogen menjadi rendah dan dapat sebagai model kondisi menopause.

Ovariectomi dapat mewakili sebagai kondisi menopause karena hilangnya ovarium pennghasil estrogen sehingga kadar estrogen rendah. Pada saat aktivitas folikel mulai berkurang maka ovarium tidak menghasilkan ovum dan berhenti untuk menghasilkan estradiol, selanjutnya kelenjar hipofisis akan merangsang

ovarium untuk menghasilkan estrogen sehingga akan meningkatkan produksi FSH. Selanjutnya pada masa pasca menopause kadar LH dan FSH akan meningkat, keadaan tersebut dapat disebabkan oleh tidak terjadinya mekanisme umpan balik negatif dari steroid ovarium dan inhibin terhadap pelepasan gonadotropin (Schouw *et al*, 2002). Pada masa pascamenopause kadar estradiol menjadi 13-18 pg/ml dan kadar estron 30-35 pg/ml (Mackey and Eden, 1998; Geller and Stude, 2006)

2.6 Hipotesis

Adapun hipotesis penelitian ini yaitu :

1. Pemberian ekstrak tepung tempe kedelai dapat menurunkan diameter lumen dan meningkatkan tebal lapisan epitel duktus intralobularis kelenjar mammae mencit strain Swiss Webster ovariektomi.
2. Semakin tinggi dosis dan lama perlakuan ekstrak tepung tempe kedelai semakin menurunkan dapat menurunkan diameter lumen dan meningkatkan tebal lapisan epitel duktus intralobularis kelenjar mammae.

BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Waktu dan Tempat Penelitian

Waktu penelitian ini dilakukan pada bulan November 2015 sampai Maret 2016. Tempat penelitian ini dilakukan di Laboratorium Zoologi dan Botani Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Universitas Jember, serta Laboratorium Patologi dan Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.

3.2 Alat dan Bahan

3.2.1 Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain :

3.2.1.1 Alat Persiapan Hewan Uji

Bak kandang plastik berukuran 40 x 30 x 15 cm³, ram kawat besi penutup kandang, botol minum menci, timbangan analitik 200 x 0,1 gram (*Ohaus*), jarum sonde lambung ujung tumpul ukuran 20 gauge 5 cm, dan kamera digital.

3.2.1.2 Alat Ovariektomi

Alat dan papan bedah, klem arteri (*One Med*), klem kocher (*OneMed*), *needle holder* (*One Med*), klem mosquito (*One Med*), pinset anatomi (*One Med*), pinset sirugis (*One Med*), gunting matzen baum (*One Med*), gunting balutan (*One Med*), gunting runcing (*One Med*), pinset (*Yamako*), eskavator (*SMIC*), *paratus case* (*One Med*), lampu operasi, silet (*Gold*), *sput injection* kecil 0,45 x 13 mm (*Terumo Syringe 1cc/ml*), *sput injection* besar 0,65 x 32 mm (*Terumo Syringe 3ml*), dan jarum sutura no 2 (*OneMed*), *paratus case*.

3.2.1.3 Alat Ekstraksi Tepung Tempe Kedelai

Rotary evaporator, beaker glass 1000 ml (Iwaki Pyrex), beaker glass 600 ml (Iwaki Pyrex), beaker glass 200 ml (Iwaki Pyrex), botol schoot 1000 ml (Duran), corong plastik, pipet tetes, spatula, cawan porselin 75 cc, grinder, saringan tepung 60 mesh (Retsch), lab stirer electricity, waterbath, baki stainless steel, oven (Incucell), pisau, baki plastik, telenan, sendok plastik, dan cup kecil.

3.2.1.4 Alat Pembuatan Preparat Histologi

Kaca benda, kaca penutup, mikrometer, *rotary microtom*, mikroskop optik lab (*Olympus*), botol reagen, *staining jar*, botol flakon, *holder*, skalpel, oven (*Incucell*), dan *hot plate*.

3.2.2 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain :

3.2.2.1 Bahan Persiapan Hewan Uji

Mencit betina strain Swiss Webster umur 90 hari yang diperoleh dari Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu Universitas Gajah Mada (LPPT-UGM) Yogyakarta, pakan pellet (CP 511), aquades steril, sekam padi steril dan serbuk gergaji kayu steril.

3.2.2.2 Bahan Ovariectomi

Xyla, ketamil 10%, benang *silk no 3 (One Med)*, benang *cat gut (One Med)*, betadine Generic 10 % (*Povidone Iodine*), alkohol 70% (*Mediss*), antibiotik Generic (*Levofloxacin*), cairan infus *Sodium Chloride 0,9 % (Cotsu-NS)*, kasa steril (*One Med*), tissue, gloves, air sabun, dan masker.

3.2.2.3 Bahan Esktraksi Tepung Tempe Kedelai

Tempe kedelai, alkohol 70 %, kertas saring, kain saring, dan tissue.

3.2.2.4 Bahan Pembuatan Preparat Histologi

Larutan PBS (*Phosphat Buffer Saline*) formalin, NaCl 0,9%, parafin, alkohol bertingkat, alkohol absolut, gliserin, albumin, xylol, pewarna Hematoxylin-Eosin, entelan, tissue.

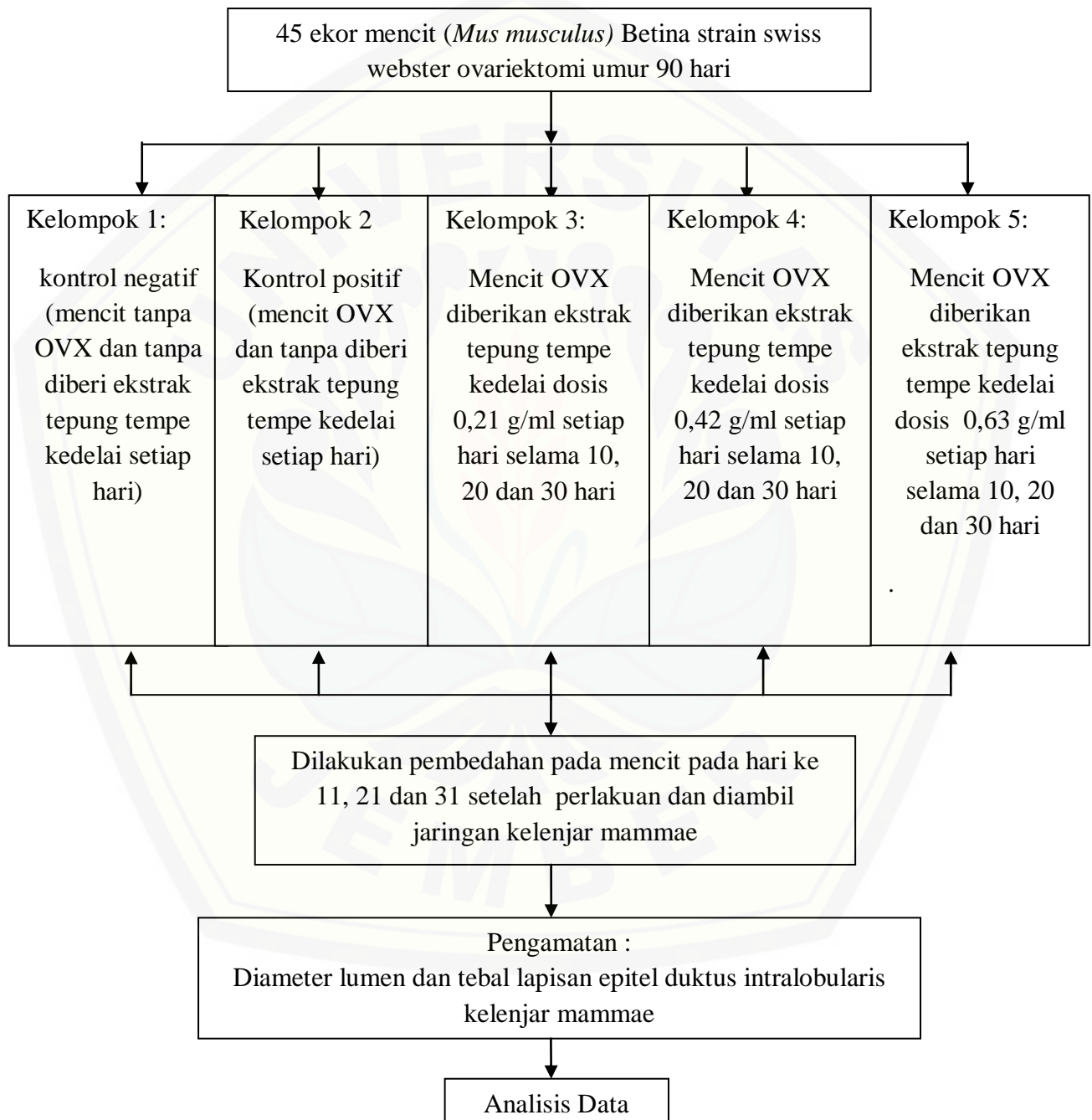
3.3 Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian yang digunakan adalah Rancangan Acak Lengkap Faktorial (RAL Faktorial) *Posttest Only Control Group Design* yang bertujuan untuk menguji dua faktor penelitian yaitu pengaruh dosis perlakuan dan lama pemberian ekstrak tepung tempe kedelai, selain itu juga untuk membandingkan pengaruh perlakuan kelompok uji dengan kelompok kontrol di akhir perlakuan. Penelitian ini menggunakan 45 ekor mencit betina strain Swiss Webster ovariektomi berumur 90 hari dengan berat 30 g yang dibagi menjadi 5 kelompok dengan rincian dosis ekstrak tepung tempe kedelai yang diberikan pada mencit yaitu :

- Kelompok 1 : kelompok kontrol negatif mencit tanpa ovariektomi dan tanpa diberi ekstrak tepung tempe kedelai setiap hari.
- Kelompok 2 : kelompok kontrol positif mencit ovariektomi dan tanpa diberi ekstrak tepung tempe kedelai setiap hari.
- Kelompok 3 : mencit ovariektomi diberikan ekstrak tepung tempe kedelai dengan dosis 0,21 g/ml setiap hari selama 10, 20 dan 30 hari
- Kelompok 4 : mencit ovariektomi diberikan ekstrak tepung tempe kedelai dengan dosis 0,42 g/ml setiap hari selama 10, 20 dan 30 hari.
- Kelompok 5 : mencit ovariektomi diberikan ekstrak tepung tempe kedelai dengan dosis 0,63 g/ml setiap hari selama 10, 20 dan 30 hari.

3.4 Prosedur Penelitian

Prosedur penelitian pada penelitian pemanfaatan ekstrak tepung tempe kedelai pada kelenjar mammae dapat dilihat pada gambar 3.1 adalah sebagai berikut :



Gambar 3.1 Diagram rancangan penelitian

3.5 Metode Penelitian

3.5.1 Pemeliharaan Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit betina strain Swiss Webster berumur 90 hari yang sudah diovarietomi dengan berat 30 g setelah ovariektomi sebanyak 45 ekor dan dibagi menjadi 5 kelompok.

Mencit dikandangkan dalam bak plastik 40x30x15 cm³ dengan menggunakan kawat untuk menutupi bagian atas kandang. Mencit diletakkan pada ruangan dengan suhu ruang 27°C dan kelembapan relatif 77% RH sebagai kondisi umumnya. Untuk menjaga kebersihan kandang, kandang dialasi dengan menggunakan sekam padi dan serbuk gergaji kayu steril yang diganti 2 hari sekali. Kandang dilengkapi dengan botol air minum dan tempat makan, pakan dan minum diberikan secara *ad libitum*. Mencit diberi makan pakan standart yaitu pelet (CP 511) dengan pemberian 1/10 dari berat badan dan minum berupa aquades steril.

3.5.2 Persiapan Hewan Uji Ovariektomi

Ovariektomi dilakukan pada mencit mencit umur 90 hari dilakukan dengan beberapa tahapan yaitu tahap pertama mencit dibius dengan ketamin dan xyla dengan perbandingan 1 : 1 sebanyak 0,05 ml per mencit pada bagian *intramuscular*. Selanjutnya mencit diletakkan terlentang kemudian pada bagian medial perut diolesi air sabun kemudian diolesi betadin lalu dicukur rambut dengan silet, selanjutnya diinsisi secara perlahan dengan membuka lapisan muskulus abdomen eksternus (*M. obliquus abdominis eksternus*) sekitar 1 cm dan lapisan muskulus abdomen internus (*M. obliquus abdominis internus*) sekitar 1,5 cm.

Setelah kulit terbuka dikeluarkan bagian organ reproduksinya yaitu uterus kanan dan kiri, kemudian daerah oviduct dijepit dengan arteri clamp, selanjutnya diikat oviduct dengan benang silk dan dipotong ovarium dengan gunting matzen baum. Selanjutnya ovarium yang telah diangkat, arteri clamp dilepas dan organ

reproduksi direposisi kembali. Setelah direposisi diberi cairan infus Sodium Chloride sebanyak 0,5 ml.

Untuk langkah terakhir yaitu ditutup bagian lapisan musculus abdomen internus dengan dijahit menggunakan benang cat gut, sedangkan bagian lapisan musculus abdomen eksternus dijahit menggunakan benang silk ukuran 3. Selanjutnya dilakukan disinfeksi menggunakan kasa steril yang telah diberi betadin pada daerah yang telah dinsisi. Kemudian diinjeksi antibiotik Levofloxacin sebanyak 0,05 ml. Untuk masa penyembuhan mencit yang telah diovariectomi diberi parasetamol cair sebanyak 1 sendok teh yang telah dicampur 200 ml aquades selama 10 hari dengan cara *ad libitum*.

3.5.3 Pembuatan Ekstrak Tepung Tempe Kedelai

Tempe kedelai murni difermentasi selama 2x24 jam, kemudian dipotong tipis-tipis dan dirajang, kemudian dioven selama 2 hari dengan suhu 40-45°C. Setelah itu tempe digrinder dan diayak dengan menggunakan ayakan ukuran 70 mesh untuk mendapatkan tepung tempe dengan berat kering. Setelah tepung tempe diperoleh diberi etanol 70% dengan perbandingan 1 : 4, selanjutnya distirer dengan menggunakan stirer elektrik dengan kecepatan 500 rpm selama 15 menit dan dimaserasi selama 2x24 jam. Kemudian disaring untuk mendapatkan supernatan, setelah itu dimasukkan ke dalam rotary evaporator selama ± 6 jam dengan suhu 90° C, maksud dilakukan rotary evaporator agar didapatkan supernatan tanpa alkohol. Langkah terakhir hasil supernatan tanpa alkohol di waterbath selama ± 8 jam untuk mendapatkan hasil ekstrak tepung tempe dengan berat konstan yang diharapkan ekstrak tepung tempe tidak mengandung air.

3.5.4 Penentuan Dosis dan Aplikasi Perlakuan Ekstrak Tepung Tempe

Penentuan dosis didapatkan berdasarkan Safrida (2008) yaitu pemberian tepung kedelai dan tempe pada tikus. Pemberian tepung tempe yaitu 10 g bk/100 g bb/hari, kemudian dikonversikan dari tikus ke mencit sehingga diperoleh dosis

pemberian ekstrak tepung tempe sebesar 0,21 g/ml, 0,42 g/ml dan 0,63 g/ml pada tiga kelompok perlakuan.

Mencit yang telah diovariectomi diaklimatisasi selama 30 hari kemudian diberikan perlakuan. Perlakuan diberikan setiap hari pada siang hari. Perlakuan dibagi menjadi lima kelompok antara lain satu kelompok kontrol negatif dengan diberi pakan standart dan tiga kelompok perlakuan diberi ekstrak tepung tempe kedelai. Pemberian ekstrak tepung tempe kedelai dilakukan secara oral menggunakan sonde lambung sesuai dengan dosis dalam satu kali sehari. Pemberian ekstrak tepung tempe kedelai diberikan selama 10, 20 dan 30 hari. Setelah aplikasi perlakuan kemudian dilakukan pembuatan preparat histologi dari kelenjar mammae.

3.5.5 Pengambilan Sampel Kelenjar Mammae

Pengambilan sampel kelenjar mammae dilakukan dengan anestesi kloroform pada hari ke 11, ke 21, dan ke 31 setelah pemberian ekstrak tepung tempe kedelai. Sebelum pengambilan kelenjar mammae mencit dianestesi menggunakan chloroform. Pengambilan kelenjar mammae dilakukan dengan cara mencit diletakkan di atas papan bedah dengan posisi terlentang, kemudian dicukur rambut di sekitar mammae bagian inguinal sebelah kanan dan kiri, kemudian jaringan kelenjar mammae diambil dengan cara menggunting bagian kulit sampai bagian subkutan kemudian ditempelkan pada kertas karton berwarna putih agar jaringan tidak mengkerut.

3.5.6 Pembuatan Preparat Histologi

Sampel kelenjar mammae yang telah diambil kemudian dibuat preparat histologi dengan beberapa tahapan sebagai berikut :

3.5.6.1 Fiksasi

Jaringan kelenjar mammae yang telah ditempelkan pada kertas karton berwarna putih kemudian dicuci dengan garam fisiologis (NaCl 0,9%), kemudian

jaringan dimasukkan dalam botol flakon yang berisi larutan PBS formalin dan dibiarkan selama 24 jam kemudian dicuci alkohol 70 %.

3.5.6.2 Dehidrasi dan *Clearing*

Proses dehidrasi menggunakan alkohol dengan konsentrasi bertingkat yaitu mulai alkohol 30% hingga 95% masing-masing dilakukan selama ½ - 2 jam. Selanjutnya dimasukkan ke dalam alkohol absolut selama 2-3 jam. Jaringan kelenjar mammae dijernihkan dengan xylol (*clearing*) selama 4-6 jam.

3.5.6.3 Infiltrasi dan Penanaman (*Embedding*)

Untuk melakukan penanaman sebelumnya dilakukan infiltrasi parafin dengan cara menggunakan parafin yang telah dicairkan di dalam oven, kemudian infiltrasi dilakukan secara bertingkat menggunakan xylol : parafin selama 1 jam kemudian parafin I,II selama ½ - 1 jam. Infiltrasi parafin dilakukan pada suhu 56-58°C. Setelah infiltrasi kemudian dilakukan penanaman jaringan pada blok parafin yang telah dicairkan dengan cepat sebelum parafin menjadi beku kembali.

3.5.6.4 Penyayatan (*Sectioning*)

Penyayatan dilakukan dengan direkatkan organ yang telah dimasukkan pada blok parafin pada holder dengan menggunakan skalpel dan bunsen. Jaringan kelenjar mammae diiris menggunakan rotary microtome dengan ketebalan 5µm. Irisan pita jaringan yang telah didapatkan kemudian direkatkan pada gelas objek yang telah dilapisi perekat gliserin dan albumin, disimpan dalam inkubator 4°C selama 24 jam, kemudian sediaan diwarnai dengan Hematoxylin dan Eosin.

3.5.6.5 Pewarnaan (*Staining*)

Preparat kelenjar mammae yang akan dilakukan pewarnaan sebelumnya deparafinisasi menggunakan xylol I dan II masing-masing dilakukan selama 2-3 menit. Kemudian dilakukan hidrasi menggunakan bertingkat mulai dari alkohol absolut, 95%-70% selama 2-3 menit. Selanjutnya dilakukan pewarnaan dengan Haematoxylin selama 2-5 menit kemudian dicuci air mengalir selama 3-5 menit

Selanjutnya preparat dilakukan pewarnaan dengan eosin selama 3 menit. Kemudian preparat dimasukkan kembali dalam alkohol 70% (1 atau lebih celup), alkohol 95% (beberapa celup) dan alkohol absolut selama 2-3 menit. Selanjutnya dimasukkan ke dalam xilol I dan II selama 2-3 menit.

3.5.6.6 Penutupan (*Mounting*)

Irisan diberi entellan terlebih dahulu kemudian ditutup dengan cover glass, dikeringkan diatas *hot plate* agar terbebas dari gelembung udara dan dapat diamati dengan menggunakan mikroskop.

3.5.6.7 Pengamatan

Preparat diamati menggunakan mikroskop Olympus dengan perbesaran 400x. Pengamatan dilakukan dengan menggunakan optilab.

3.6. Parameter Pengamatan

Parameter yang diamati pada penelitian ini adalah diameter lumen dan tebal lapisan epitel duktus intralobularis. Parameter dibandingkan dengan mencit yang tidak diberi perlakuan (kontrol). Pengukuran diameter lumen dan tebal lapisan duktus intralobularis dilakukan pada satu bidang pandang dengan 3 kali pengukuran secara horizontal, vertikal dan diagonal.

3.7 Analisis Data

Data yang diperoleh dari hasil penelitian dianalisis dengan menggunakan uji *OneWay* ANOVA untuk mengetahui pengaruh perlakuan dosis dan perlakuan hari, kemudian dilanjutkan dengan uji Duncan pada selang kepercayaan 99% ($\alpha=0,01$) untuk mengetahui beda nyata antara kelompok perlakuan. Selanjutnya dilakukan uji *General Linear Multivariate Repeated Measure* untuk mengetahui korelasi dan regresi dosis dan lama perlakuan (Steel dan Torrie, 1991).

BAB 5. PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian diperoleh kesimpulan bahwa pemberian ekstrak tepung tempe kedelai dapat menurunkan diameter lumen dan meningkatkan tebal lapisan epitel duktus intralobularis kelenjar mammae mencit pasca ovariectomi. Dosis 0,63 g/ml/hari dan perlakuan ekstrak tepung tempe kedelai selama 30 hari merupakan dosis dan lama perlakuan yang paling berpengaruh dalam menurunkan diameter lumen dan meningkatkan tebal lapisan epitel duktus intralobularis.

5.2 Saran

Penelitian ini merupakan langkah awal dalam mengkaji potensi ekstrak tepung tempe kedelai sebagai salah satu alternatif terapi hormon estrogen eksogen untuk mengurangi atrofi dan dilatasi kelenjar mammae pada hewan model menopause pasca ovariectomi. Dalam penelitian lebih lanjut dapat disampaikan saran yaitu perlakuan ovariectomi yang dilakukan lebih lama yaitu 2 bulan sehingga dapat diketahui efek ovariectomi dan efek pemberian ekstrak tepung tempe kedelai pada kelenjar mammae.

DAFTAR PUSTAKA

- Agustini, K., Wiryowidagdo, S., dan Kusuma, D. 2007. Pengaruh Pemberian Ekstrak Biji Klebet (*Trigonella foenum-graecum L.*) terhadap Perkembangan Kelenjar Mammae Tikus Putih Betina Galur Wistar. *Majalah Ilmu Kebidanan*. ISSN 1693-9883. Vol. IV: 26-36.
- Agustini, K. 2004. "Pengaruh Pemberian Ekstrak Biji Klabet (*Trigonella foenum-graecum L.*) Terhadap Kadar Hormon Estradiol dan FSH Plasma Tikus Putih Betina Galur Wistar Prepubertal Dan Yang Diovariectomi." Tidak Diterbitkan. Tesis. Depok : Farmasi FMIPA UI.
- Ali, S. and Coombes, C.R. Endocrine-Responsive Breast Cancer and Strategies for Combating Resistance. *Nature Reviews*. Vol. 2: 101-112.
- Andrecheck., Eran, R., Seichi, M., Rempel., Jeffrey., Chang, and Joseph. 2008. Pattern of cell signaling pathway activation that characterize mammary. *Development*. 135:2403-2413.
- Attia, M.A. and Zayed, I. 1989. Thirteen-weeks subcutaneous treatment with high dose of natural sex hormones in rats with special reference to their effect on the pituitary-gonadal axis. I. Oestradiol. *DTW Dtsch Tierarztl Wochenschr*. Vol. 96: 438-445.
- Badziad, A. 2003. *Endokrinologi Ginekologi*. Jakarta: Media Aesculapius. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Balk, E., Chung, M., Chew, P, Ip S, Raman., G, Kupelnic, K B., Tatsioni, A., Sun, Y., Wolk, B., and DeVine, D. 2005. Effects of Soy on Health Outcomes. *Evidence Report/Technology Assessment No. 126*. AHRQ Publication No. 05-E024-2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality.
- Barret, J. 1996. Phytoestrogens: friends or floes? *Enviromental Health Perspective*. Vol. 104 (5): 478-482.
- Berga, S. L. and Parry, B L. 2000. *Pschiatry and Reproductive Medicine*. Kaplan & Kaplan Sadock's *Comprehensive Textbook of Psychiatry* Eds. Sadock, B.J. Sadock, VA. 7th. Edition. Philadelphia Lopincoot William & Wilkins.
- Berry, S.D.K., Jobst, P.M., and Ellis, S.E. 2003. Mammary Ephitilial Proliferation and Estrogen Receptor α Expression in Prepubertal Heifers :

- Effects of Ovariectomy and Growth Hormone. *J. Dairy Sci.* Vol. 86: 2098-2105.
- Brown, N.M., Wang, J., Cotroneo, M.S., Zhao, Y.X., and Lamartiniere, C.A. 1998. Prepubertal genistein treatment modulates TGF- α , EGF and EGF-receptor mRNAs and proteins in the rat mammary gland. *Molecular and Cellular Endocrinology*. Vol. 144, 149–165.
- Burton, J.L. and Wells, M. 2012. The Effect of Phytoestrogens on the Female Tract. *J. Clin. Pathol.* Vol. 55:401-407.
- Buchanan, D.L., Kurita, T., Taylor, J.A. Lubahn, D.B., Cunha, G.R., and Cooke, P.S. 1998. *Endocrinology*. Vol. 139 (10): 4345-4352.
- Bustamam, N. 2008. Fitoestrogen dan Kesehatan Tulang. *Bina Widya*, Vol. 19 (3): 146-150.
- Cahyadi, W. 2007. *Kedelai khasiat dan Teknologi*. Jakarta : Bumi Aksara.
- Cardy, R.H. 1991 Sexual dimorphism of the normal mammary gland. *Vet Pathol.* Vol. 28: 139–145.
- Cassidy, A, Bingham, S., and Setchell, K. 1995. Biological effects of Isoflavones in Young Women: Importance of The Chemical Composition of Soyabean Product. *Br J Nutr.* Vol. 74(4): 587–601.
- Cheng, G, Weihua, Z, Warner, M, Gustafsson, J.A. 2004. Estrogen receptors ER α and ER β in proliferation in the rodent mammary gland. *Proc Natl Acad Sci.* Vol. 101: 3739-3746.
- Ciarloni, L., Mallepel, S., and Brisken. 2006. Amphiregulin is an essential mediator of estrogen receptor α function in mammary gland development. *PNAS*. Vol. 104 : 5455-5460.
- Clarke, R., Leonessa, F., Welch, J.N., and Skaar, T.C. 2001. *Pharmacological Reviews*. Vol. 53(1) 25-71.
- Cline, J.M., Soderqvist, G., Schoultz, E., Skoog, L., and Schoultz, B. 1996. Effects of hormone replacement therapy on the mammary gland of surgically postmenopausal cynomolgus macaques. *Am J Obstet Gynecol.* Vol. 174: 93–100.
- Couse, J. F. and Korach K.S. 1999. Estrogen receptor null mice: What have we learned and where will they lead us? *Endocr.* Vol. 20: 358–417.
- Ewan, K.B., Shyamala, G., Ravani, S.A., Tang, Y., Akhurst, R., and Wakefield, L., and Barcellos-Hoff, M.H. 2002. Latent transforming growth factor-beta activation in mammary gland: regulation by ovarian hormones

- affects ductal and alveolar proliferation. *Am J Pathol.* Vol. 160: 2081-2093.
- Fiore, Mariano, S.H. 1986. Atlas Histologi Manusia. Edisi V. Jakarta : EGC.
- Geller, S.E. and Studde, L. 2006. Soy and red clover for mid-life and aging. *Climacteric.* Vol. 9: 245-263
- Geneser, F. 1993. *Text Book of Histology.* Copenhagen. Denmark.
- Guyton, A.C. 1995. *Fisiologi manusia dan mekanisme penyakit.* Terj. dari *Human Physiology and mechanism of disease*, oleh Petrus Andrianto. Jakarta : EGC.
- Guyton, A.C. dan Hall, J.E. 1997. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran.* Ed ke-9. Setiawan, Tengadi, dan Santoso, penerjemah; Setiawan, editor. Terjemahan dari: *Textbook of Medical Physiology.* Jakarta: EGC.
- Haslam, S. Z. 1989. The ontogeny of mouse mammary gland responsiveness to ovarian steroid hormones. *Endocrinology.* Vol. 125: 2766– 2772.
- Hillisch, A.O., Peter, D., Kosemund, G., Muller, A., Waller, B., Schneider, G., Reddersen, W., Eiger, K.H., and Fritzemeier. 2004. Dissecting Physiological Roles on Estrogen α and β Potent Selective Ligands from Structure Based Design. *Molecular Endocrinology.* Vol. 18 (7): 1599-1609.
- Hoyer, WJ., Raybash, J.M., and Roddin, PA. 1999. *Adult Development and Aging.* 4th Edition. USA: Mc Graw Hill.
- Ibanez, C. and Baulieu, E.E. 2005. *Mechanisms of action of sex steroid hormones and their analog.* In: Lauritzen C, Studd, Ed. Current management of the menopause. London: Taylor & Francis.
- Jarvinen, T., M., Pelto-Huikko, K., Holli, J., and Isola. 2000. Estrogen receptor α is coexpressed with ER α and PR and associated with nodal status, grade and proliferation rate in breast cancer. *Am. J. Pathol.* Vol. 156: 29–35.
- Kaplan, H.L. and Sadock, B.J. 1998. *Synopsis of Psychiatry.* 8th Edition. Baltimore. Lippincott Williams & Wilkins.
- Kim, S.H., dan Park, M.J. 2012. Effects of Phytoestrogen on Sexual Development. *Korean J. Pediatr.* Vol. 55(8): 265-271.
- Koswara, S. 2006. *Isoflavon senyawa multi manfaat dalam kedelai.* <http://ebookpangan.com/artikel/isoflavon,zatmultimanfaatdalamkedelai> [30 Maret 2015]

- Kuiper, G.G., Lemmen, J.G., Carlsson, B., Corton, J.C., Safe, S.H., Van der Burg B, and Gustafsson, J.A. 1998. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens receptor beta. *Endocrinology*. Vol. 139: 4252-4263.
- Kusmana, D., Lestari, Setiorini, Dewi, Ratri, dan Soraya. 2007. Efek Estrogenik Ekstrak Etanol 70% Kunyit (*Curcuma domestica* VAL) Terhadap Mencit (*Mus musculus*) Betina yang Diovariectomi. *Makara Sains*. Vol. 11: 90-97.
- Lesson, T and Paparo, A.A. 1996. *Textbook of Histology*. Jakarta : EGC.
- Mackey, R. and Eden, J. 1998. Phytoestrogens and the menopause. *Climateric*. Vol. 1 (4): 302-308.
- Mann, P.C., Boorman, G.A., Lollini, L.O., McMartin, D.N., and Godman, D.G. 1996. Proliferative lesions of the mammary gland in rats, IS-2. In: *Guids for Toxicologic Pathology*. Washington DC.
- Maulida, F. 2010. Efek ekstrak daun krokot (*portulaca oleracea* I) terhadap kadar alanin transaminase (ALT) tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diberi minyak goreng, deep frying. Surakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.
- Mescher, A. L. 2011. *Histologi Dasar Junquiera Ttext & Atlas*. Edisi 12. Jakarta : EGC.
- Messina, M.J. 1999. Legumes and soybeans: overview of their nutritional profiles and health effects. *Am J Clin Nutr*. Vol 70: 439-450.
- Murkies, A.L., Wilcox G., and Davis, S.R. 1998. Phytoestrogens. *J Clin Endocrinol Metab*. Vol 2: 297-303.
- Murphy, P.A. 1982. Phytoestrogen Content of Processed Soybean Product. *Food Tech*. 36: 60-64.
- Moses, H.L., Coffey Jr RL, Leof, E.B., Lyons, R.M, and Keski-Oja, J. 1987. Transforming growth factor beta regulation of cell proliferation. *J Cell Physiol*. Vol. 5: 1-7.
- Muttarak, M., Chalochykitty, L., and Trakultivakorn, H. 1999. Early Detection of Breast Cancer by Sreening Mammography. *The Asian Journal Radiology*. Vol. II: 153-158.
- Nadesul, H. 2008. *Cara Sehat Menjadi Perempuan*. Jakarta: Kompas Media Nusantara.
- Nilson, S., Makela, S., Treuter, E., Tujague, M., Thomsen, J., Anderson, G., Enmark, E., Petterson, K., Warner, M., and Gustafsson, J.A. 2001. Mechanisms of estrogen action. *Physiol. Rev*. Vol. 81: 1535-1565.

- Oftedal, O.T. 2002. The mammary gland and its origin during synapsid evolution. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. Vol. 7: 225-252.
- Partodirhardjo, S. 1992. *Ilmu reproduksi hewan*. Jakarta: Mutiara Sumber Widya.
- Pawiroharsono, S. 1995. *Metabolisme dan Isoflavon dan Faktor-2(6,7,4-trihidroksi isoflavon) pada Proses Pembuatan Tempe* Disampaikan pada "Simposium Nasional Pengembangan Tempe dalam Industri Pangan Modern". Yogyakarta.
- Pawiroharsono, S. 1998. Benarkah tempe sebagai anti kanker. *Jurnal Kedokteran dan Farmasi MEDIKA*. Vol. 14 (12) : 815-817.
- Rimoldi, G., Christofel, J., Wuttke, D.S., Jarry, H., and Wuttke, W. 2007. Effect of Chronic Genestein Treatment in Mammary Gland, Uterus, and Vagina. *Enviromental Health Pespective*. Vol. 115: 62-68.
- Rishi R.K. 2002. Phytoestrogens in health and illness. *J Pharmacol*. Vol. 34: 311-320.
- Russo, J., Gusterson, B.A., Rogers, A.E., Russo, I.H., Wellings, S.R., and van Zwieten, M.J. 1990. Comparison Study of Human and Rat Tumoregenesis. *Lab. Invest*. Vol. 62: 244-278.
- Safrida. 2008. Perubahan Kadar Hormon Estrogen pada Tikus yang Diberi Tepung Kedelai dan Tepung Tempe. Skripsi. Bogor: Institut Pertanian Bogor.
- Schouw, Y.T., Pijpe, A., Lebrun, C.E.I., Bot's, M.L., Petters, P.H.M., Staveren, W.A, Lamberts, S.J.W., and Grobbee, D.E. 2002. Higher usual dietary intake of phytoestrogens is associated with lower aortic stiffness in postmenopausal women. *Anterioscler Thormb Vas Biol*. Vol. 22: 1316-1322.
- Setchell, K.D.R., Borriello, S.P., Kirk, D.N, and Axelson, M. 1984. Non-steroidal estrogenof dietary origin: possible roles in hormone dependent disease. *Am J ClinNutr*. Vol. 40: 569 –578.
- Silberstein, G.B., and Daniel, C.W. 1987. Reversible inhibition of mammary gland growth by transforming growth factor-beta. *Science* 237:291.
- Sourla, A., Markel, C., Labrie, C., and Labrie, F. 1998. Almost Exclusive Action of Dehydroepiandrosterone in the Rat Mammary Gland. *Endocrinology*. Vol. 139 (2): 753-764.
- Steel, R.G.D., dan Torrie, J.H. 1991. *Prinsip dan Prosedur Statistika suatu Pendekatan Biometrik*. Jakarta: Gramedia.

- Suprihatin. 2008. Optimalisasi kinerja reproduksi tikus betina setelah pemberian tepung kedelai dan tepung tempe pada usia prapubertas. Thesis. Bogor: Institut Pertanian Bogor.
- Tekmal, R.R., Kirma, N., Gill, K., and Fowler, K. 1999. Aromatase overexpression and breast hyperplasia, an in vivo model-continued overexpression of aromatase is sufficient to maintain hyperplasia without circulating estrogens and aromatase inhibitors abrogate these preneoplastic changes in mammary glands. *Endocrine Related Cancer*. Vol 6: 307-314.
- United States Department of Agriculture (USDA). 1999. Iowa state university database on the isoflavone content of foods. [terhubung berkala]. <http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/Data/isoflav/isoflav.html> [30 Maret 2015].
- Walker, K.J., Price-Thomas, J.M., Candlish, W., and Nicholson, R.I. 1991. Influence of the antiestrogen tamoxifen on normal mammary breast tissue. *Br J Cancer*. Vol. 64:764–768.
- Wang, H. and Murphy, P. 1994. Isoflavone Content in Commercial Soybean Food. *Journal of Agriculture Food Chem* . Vol. 42: 1660-1673.
- Whitten, P.L., and Patisaul, H.B. 2001. Cross-species and interassay comparisons of phytoestrogen action. *Environ Health Perspect*. Vol. 109: 5-20.
- Wuryani, W. 1995. Isoflavone in Tempe. *Asean Food Journal*. Vol. 3 (10) : 99-102.
- Yamazaki, I., and Yamaguchi, H. 1989. Characteristic of an ovariectomized osteopenic rat model. *Journal of Bone Mineral Research*, Vol 4 (1): 13-22.
- Yoles, I., Yogev, Y., Frenkel, Y., Nahum, R., Hirsch, M., and Kaplan B. 2003. Tofupill/Femarelle (DT56a): a new fito-selective estrogen receptor modulatorlike substance for the treatment of postmenopausal bone loss. Vol. 10 (6): 522-525.
- Yulianto. 2003. Kedelai, Bahan Pangan Penyayang Tulang. <http://www.kompas.com/> [27 Mei 2007].
- Zhang, Y., Li, Q., Wan., Helferich, W.G., and Wong, M. 2009. Genistein and soy extract differentially affect three-dimensional bone parameters and bone-specific gene expression in ovariectomized Mice 1-3. *The Journal of Nutrition*, Vol. 139 (12): 2230-2236.

LAMPIRAN

A. Penentuan Dosis

- Penentuan dosis dihitung berdasarkan kebutuhan harian hewan uji (Safrida, 2008), yaitu 10 gram berat kering (BK) /100 gram berat badan (BB) tikus.

- Konversi pasta dari berat kering tempe kedelai.

Berat kering tempe	:	Berat Pasta
2034,8 gram	:	175,6 gram
1 gram	:	0,086 gram

10 gram BK/100 gram BB tikus

10 gram BK/100 gram BB = 0,1 gram BK/ gram tikus

- Rata-rata BB tikus = 200 gram
 $0,1 \times 200 = 20$ gram BK/200 gram BB mencit
- Konversi 200 gram tikus \rightarrow 20 gram BB mencit = 0,14.
 $20 \times 0,14 = 2,8$ gram
- Dikonversi ke pasta.
 $2,8 \times 0,086 = 0,24$ gram pasta/ 20 gram BB mencit
 $0,24/20 = 0,12$ gram pasta/ gram BB mencit
- Rata-rata BB mencit perlakuan = 35 gram
 $0,12 \times 35 = 0,42$ gram.

B. Hasil Uji Normalitas Data Pengaruh Ekstrak Tepung Tempe Kedelai terhadap Diameter Lumen Duktus Intralobularis Kelenjar Mammae Mencit

- Uji Normalitas Data Hari Ke-10

Tests of Normality

	Perlakuan	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Diameter	Kontrol Negatif	,219	3	.	,987	3	,780
	Kontrol Positif	,272	3	.	,947	3	,554
	Dosis 1	,253	3	.	,964	3	,637
	Dosis 2	,256	3	.	,962	3	,623
	Dosis 3	,358	3	.	,812	3	,144

a Lilliefors Significance Correction

- Uji Normalitas Data Hari Ke-20

Tests of Normality

	Perlakuan	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Diameter	Kontrol Negatif	,289	3	.	,927	3	,476
	Kontrol Positif	,176	3	.	1,000	3	,980
	Dosis 1	,330	3	.	,866	3	,284
	Dosis 2	,367	3	.	,794	3	,100
	Dosis 3	,292	3	.	,923	3	,463

a Lilliefors Significance Correction

- Uji Normalitas Data Hari Ke-30

Tests of Normality

	Perlakuan	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Diameter	Kontrol Negatif	,285	3	.	,932	3	,497
	Kontrol Positif	,239	3	.	,975	3	,696
	Dosis 1	,285	3	.	,932	3	,495
	Dosis 2	,337	3	.	,854	3	,251
	Dosis 3	,177	3	.	1,000	3	,967

a Lilliefors Significance Correction

C. Hasil Analisis *One Way* ANOVA dan Uji Duncan Pengaruh Dosis Ekstrak Tepung Tempe Kedelai terhadap Diameter Lumen Duktus Intralobularis Kelenjar Mammae Mencit

- Analisis Diameter Lumen Duktus Intralobularis Kelenjar Mammae Mencit Hari Ke-10

Descriptives

Diameter

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Kontrol Negatif	3	21,8667	1,25831	,72648	18,7409	24,9925	20,70	23,20
Kontrol Positif	3	48,0333	4,36845	2,52212	37,1815	58,8852	43,20	51,70
Dosis 1	3	37,8000	,45826	,26458	36,6616	38,9384	37,30	38,20
Dosis 2	3	33,2000	2,65141	1,53080	26,6135	39,7865	30,30	35,50
Dosis 3	3	30,8667	1,33167	,76884	27,5586	34,1747	30,00	32,40
Total	15	34,3533	9,12077	2,35497	29,3024	39,4042	20,70	51,70

ANOVA

Diameter

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1105,277	4	276,319	46,550	,000
Within Groups	59,360	10	5,936		
Total	1164,637	14			

Diameter

Duncan

Perlakuan	N	Subset for alpha = .01			
		1	2	3	4
Kontrol Negatif	3	21,8667			
Dosis 3	3		30,8667		
Dosis 2	3		33,2000	33,2000	
Dosis 1	3			37,8000	
Kontrol Positif	3				48,0333
Sig.		1,000	,268	,043	1,000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a Uses Harmonic Mean Sample Size = 3,000.

- Analisis Diameter Lumen Duktus Intralobularis Kelenjar Mammae Mencit Hari Ke-20

Descriptives

Diameter

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Kontrol Negatif	3	21,7667	2,02567	1,16952	16,7346	26,7987	19,50	23,40
Kontrol Positif	3	55,2667	2,75015	1,58780	48,4349	62,0984	52,50	58,00
Dosis 1	3	35,5333	7,41440	4,28071	17,1149	53,9517	30,20	44,00
Dosis 2	3	31,6000	,95394	,55076	29,2303	33,9697	30,50	32,20
Dosis 3	3	24,4667	,83267	,48074	22,3982	26,5351	23,80	25,40
Total	15	33,7267	12,64383	3,26462	26,7247	40,7286	19,50	58,00

ANOVA

Diameter

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	2101,643	4	525,411	38,495	,000
Within Groups	136,487	10	13,649		
Total	2238,129	14			

Diameter

Duncan

Perlakuan	N	Subset for alpha = .01		
		1	2	3
Kontrol Negatif	3	21,7667		
Dosis 3	3	24,4667		
Dosis 2	3	31,6000	31,6000	
Dosis 1	3		35,5333	
Kontrol Positif	3			55,2667
Sig.		,011	,221	1,000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3,000.

- Analisis Diameter Lumen Duktus Intralobularis Kelenjar Mammae Mencit Hari Ke-30

Descriptives

Diameter

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Kontrol Negatif	3	22,0333	,77675	,44845	20,1038	23,9629	21,40	22,90
Kontrol Positif	3	58,0667	1,82300	1,05251	53,5381	62,5953	56,10	59,70
Dosis 1	3	32,8000	3,31512	1,91398	24,5648	41,0352	29,10	35,50
Dosis 2	3	25,3000	7,25052	4,18609	7,2887	43,3113	20,20	33,60
Dosis 3	3	23,4000	4,95076	2,85832	11,1016	35,6984	18,50	28,40
Total	15	32,3200	14,33613	3,70157	24,3809	40,2591	18,50	59,70

ANOVA

Diameter

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	2693,351	4	673,338	36,596	,000
Within Groups	183,993	10	18,399		
Total	2877,344	14			

Diameter

Duncan

Perlakuan	N	Subset for alpha = .01	
		1	2
Kontrol Negatif	3	22,0333	
Dosis 3	3	23,4000	
Dosis 2	3	25,3000	
Dosis 1	3	32,8000	
Kontrol Positif	3		58,0667
Sig.		,017	1,000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3,000.

D. Hasil Analisis *One Way* ANOVA dan Uji Duncan Pengaruh Lama Pemberian Ekstrak Tepung Tempe Kedelai terhadap Diameter Lumen Duktus Intralobularis Kelenjar Mammae Mencit

Descriptives

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum	
					Lower Bound	Upper Bound			
Kontrol_Negatif	Hari Ke-10	3	21,8667	1,25831	,72648	18,7409	24,9925	20,70	23,20
	Hari Ke-20	3	21,7667	2,02567	1,16952	16,7346	26,7987	19,50	23,40
	Hari Ke-30	3	22,0333	,77675	,44845	20,1038	23,9629	21,40	22,90
	Total	9	21,8889	1,25941	,41980	20,9208	22,8570	19,50	23,40
Kontrol_Positif	Hari Ke-10	3	48,0333	4,36845	2,52212	37,1815	58,8852	43,20	51,70
	Hari Ke-20	3	55,2667	2,75015	1,58780	48,4349	62,0984	52,50	58,00
	Hari Ke-30	3	58,0667	1,82300	1,05251	53,5381	62,5953	56,10	59,70
	Total	9	53,7889	5,25320	1,75107	49,7509	57,8269	43,20	59,70
Dosis_Ke1	Hari Ke-10	3	37,8000	,45826	,26458	36,6616	38,9384	37,30	38,20
	Hari Ke-20	3	35,5333	7,41440	4,28071	17,1149	53,9517	30,20	44,00
	Hari Ke-30	3	32,8000	3,31512	1,91398	24,5648	41,0352	29,10	35,50
	Total	9	35,3778	4,60917	1,53639	31,8349	38,9207	29,10	44,00
Dosis_Ke2	Hari Ke-10	3	33,2000	2,65141	1,53080	26,6135	39,7865	30,30	35,50
	Hari Ke-20	3	31,6000	,95394	,55076	29,2303	33,9697	30,50	32,20
	Hari Ke-30	3	25,3000	7,25052	4,18609	7,2887	43,3113	20,20	33,60
	Total	9	30,0333	5,31131	1,77044	25,9507	34,1160	20,20	35,50
Dosis_Ke3	Hari Ke-10	3	30,8667	1,33167	,76884	27,5586	34,1747	30,00	32,40
	Hari Ke-20	3	24,4667	,83267	,48074	22,3982	26,5351	23,80	25,40
	Hari Ke-30	3	23,4000	4,95076	2,85832	11,1016	35,6984	18,50	28,40
	Total	9	26,2444	4,35606	1,45202	22,8961	29,5928	18,50	32,40

ANOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Kontrol_Negatif	Between Groups	,109	2	,054	,026	,974
	Within Groups	12,580	6	2,097		
	Total	12,689	8			
Kontrol_Positif	Between Groups	160,829	2	80,414	8,049	,020
	Within Groups	59,940	6	9,990		
	Total	220,769	8			
Dosis_Ke1	Between Groups	37,609	2	18,804	,853	,472
	Within Groups	132,347	6	22,058		
	Total	169,956	8			
Dosis_Ke2	Between Groups	104,660	2	52,330	2,594	,154
	Within Groups	121,020	6	20,170		
	Total	225,680	8			
Dosis_Ke3	Between Groups	97,849	2	48,924	5,441	,045
	Within Groups	53,953	6	8,992		
	Total	151,802	8			

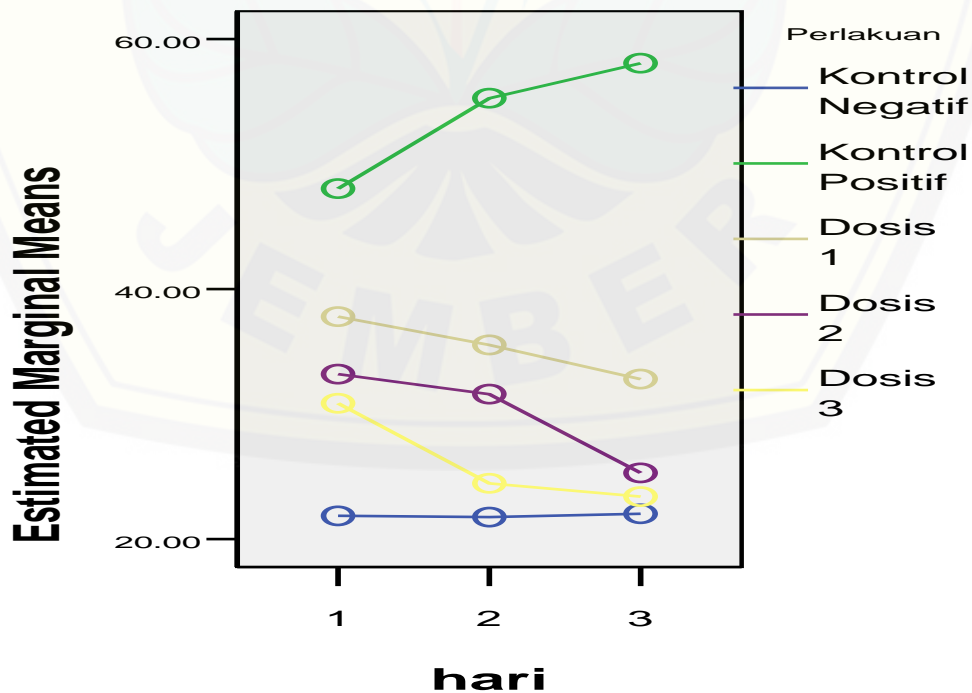
E. Hasil Analisis *General Linear Means (GLM) Repeated Measured* Pengaruh Korelasi Dosis dan Lama Pemberian Ekstrak Tepung Tempe Kedelai terhadap Diameter Lumen Duktus Intralobularis Kelenjar Mammae Mencit

Tests of Within-Subjects Effects

Measure: MEASURE_1

Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared
hari	Sphericity Assumed	32,529	2	16,265	1,014	,381	,092
	Greenhouse-Geisser	32,529	1,786	18,211	1,014	,375	,092
	Huynh-Feldt	32,529	2,000	16,265	1,014	,381	,092
	Lower-bound	32,529	1,000	32,529	1,014	,338	,092
hari * Perlakuan	Sphericity Assumed	368,526	8	46,066	2,871	,027	,534
	Greenhouse-Geisser	368,526	7,145	51,577	2,871	,033	,534
	Huynh-Feldt	368,526	8,000	46,066	2,871	,027	,534
	Lower-bound	368,526	4,000	92,132	2,871	,080	,534

Estimated Marginal Means of MEASURE_1



F. Hasil Uji Normalitas Data Pengaruh Ekstrak Tepung Tempe Kedelai terhadap Tebal Epitel Duktus Intralobularis Kelenjar Mammae Mencit

- Uji Normalitas Data Hari Ke-10

Tests of Normality

	Perlakuan	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Tebal_Epitel	Kontrol Negatif	,253	3	.	,964	3	,637
	Kontrol Positif	,253	3	.	,964	3	,637
	Dosis 1	,276	3	.	,942	3	,537
	Dosis 2	,253	3	.	,964	3	,637
	Dosis 3	,356	3	.	,818	3	,157

a Lilliefors Significance Correction

- Uji Normalitas Data Hari Ke-20

Tests of Normality

	Perlakuan	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Tebal_Epitel	Kontrol Negatif	,219	3	.	,987	3	,780
	Kontrol Positif	,276	3	.	,942	3	,537
	Dosis 1	,175	3	.	1,000	3	1,000
	Dosis 2	,304	3	.	,907	3	,407
	Dosis 3	,219	3	.	,987	3	,780

- Uji Normalitas Data Hari Ke-30

Tests of Normality

	Perlakuan	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Tebal_Epitel	Kontrol Negatif	,314	3	.	,893	3	,363
	Kontrol Positif	,253	3	.	,964	3	,637
	Dosis 1	,269	3	.	,949	3	,567
	Dosis 2	,175	3	.	1,000	3	1,000
	Dosis 3	,353	3	.	,824	3	,174

a Lilliefors Significance Correction

G. Hasil Analisis *One Way* ANOVA dan Uji Duncan Pengaruh Dosis Ekstrak Tepung Tempe Kedelai terhadap Tebal Epitel Duktus Intralobularis Kelenjar Mammae Mencit

- Analisis Tebal Epitel Duktus Intralobularis Kelenjar Mammae Mencit Hari Ke-10

Descriptives

Tebal_Epitel

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Kontrol Negatif	3	9,2333	,30551	,17638	8,4744	9,9922	8,90	9,50
Kontrol Positif	3	5,4333	,15275	,08819	5,0539	5,8128	5,30	5,60
Dosis 1	3	7,7000	,36056	,20817	6,8043	8,5957	7,40	8,10
Dosis 2	3	7,9667	,15275	,08819	7,5872	8,3461	7,80	8,10
Dosis 3	3	8,2000	,60828	,35119	6,6890	9,7110	7,80	8,90
Total	15	7,7067	1,32852	,34302	6,9710	8,4424	5,30	9,50

ANOVA

Tebal_Epitel

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	23,429	4	5,857	45,760	,000
Within Groups	1,280	10	,128		
Total	24,709	14			

Tebal_Epitel

Duncan

Perlakuan	N	Subset for alpha = .01		
		1	2	3
Kontrol Positif	3	5,4333		
Dosis 1	3		7,7000	
Dosis 2	3		7,9667	
Dosis 3	3		8,2000	
Kontrol Negatif	3			9,2333
Sig.		1,000	,133	1,000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a Uses Harmonic Mean Sample Size = 3,000.

- Analisis Tebal Epitel Duktus Intralobularis Kelenjar Mammae Mencit Hari Ke-20

Descriptives

Tebal_Epitel

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Kontrol Negatif	3	9,2667	,25166	,14530	8,6415	9,8918	9,00	9,50
Kontrol Positif	3	4,4000	,36056	,20817	3,5043	5,2957	4,00	4,70
Dosis 1	3	7,9000	,30000	,17321	7,1548	8,6452	7,60	8,20
Dosis 2	3	8,0667	,47258	,27285	6,8927	9,2406	7,70	8,60
Dosis 3	3	8,6667	,50332	,29059	7,4163	9,9170	8,20	9,20
Total	15	7,6600	1,78997	,46217	6,6687	8,6513	4,00	9,50

ANOVA

Tebal_Epitel

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	43,336	4	10,834	71,276	,000
Within Groups	1,520	10	,152		
Total	44,856	14			

Tebal_Epitel

Duncan

Perlakuan	N	Subset for alpha = .01		
		1	2	3
Kontrol Positif	3	4,4000		
Dosis 1	3		7,9000	
Dosis 2	3		8,0667	
Dosis 3	3		8,6667	8,6667
Kontrol Negatif	3			9,2667
Sig.		1,000	,044	,089

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3,000.

- Analisis Tebal Epitel Duktus Intralobularis Kelenjar Mammae Mencit Hari Ke-30

Descriptives

Tebal_Epitel

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Kontrol Negatif	3	9,3000	,26458	,15275	8,6428	9,9572	9,10	9,60
Kontrol Positif	3	3,2333	,15275	,08819	2,8539	3,6128	3,10	3,40
Dosis 1	3	8,0333	,51316	,29627	6,7586	9,3081	7,60	8,60
Dosis 2	3	8,4000	,30000	,17321	7,6548	9,1452	8,10	8,70
Dosis 3	3	8,9667	,55076	,31798	7,5985	10,3348	8,60	9,60
Total	15	7,5867	2,32160	,59943	6,3010	8,8723	3,10	9,60

ANOVA

Tebal_Epitel

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	73,957	4	18,489	123,262	,000
Within Groups	1,500	10	,150		
Total	75,457	14			

Tebal_Epitel

Duncan

Perlakuan	N	Subset for alpha = .01		
		1	2	3
Kontrol Positif	3	3,2333		
Dosis 1	3		8,0333	
Dosis 2	3		8,4000	8,4000
Dosis 3	3		8,9667	8,9667
Kontrol Negatif	3			9,3000
Sig.		1,000	,018	,021

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a Uses Harmonic Mean Sample Size = 3,000.

H. Hasil Analisis *Oneway* ANOVA Pengaruh Lama Pemberian Ekstrak Tepung Tempe Kedelai terhadap Tebal Epitel Duktus Intralobularis Kelenjar Mammae Mencit

Descriptives

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum	
					Lower Bound	Upper Bound			
Kontrol_Negatif	Hari Ke-10	3	9,2333	,30551	,17638	8,4744	9,9922	8,90	9,50
	Hari Ke-20	3	9,2667	,25166	,14530	8,6415	9,8918	9,00	9,50
	Hari Ke-30	3	9,3000	,26458	,15275	8,6428	9,9572	9,10	9,60
	Total	9	9,2667	,23979	,07993	9,0823	9,4510	8,90	9,60
Kontrol_Positif	Hari Ke-10	3	5,4333	,15275	,08819	5,0539	5,8128	5,30	5,60
	Hari Ke-20	3	4,4000	,36056	,20817	3,5043	5,2957	4,00	4,70
	Hari Ke-30	3	3,2333	,15275	,08819	2,8539	3,6128	3,10	3,40
	Total	9	4,3556	,97610	,32537	3,6053	5,1059	3,10	5,60
Dosis_Ke1	Hari Ke-10	3	7,7000	,36056	,20817	6,8043	8,5957	7,40	8,10
	Hari Ke-20	3	7,9000	,30000	,17321	7,1548	8,6452	7,60	8,20
	Hari Ke-30	3	8,0333	,51316	,29627	6,7586	9,3081	7,60	8,60
	Total	9	7,8778	,37676	,12559	7,5882	8,1674	7,40	8,60
Dosis_Ke2	Hari Ke-10	3	7,9667	,15275	,08819	7,5872	8,3461	7,80	8,10
	Hari Ke-20	3	8,0667	,47258	,27285	6,8927	9,2406	7,70	8,60
	Hari Ke-30	3	8,4000	,30000	,17321	7,6548	9,1452	8,10	8,70
	Total	9	8,1444	,35040	,11680	7,8751	8,4138	7,70	8,70
Dosis_Ke3	Hari Ke-10	3	8,2000	,60828	,35119	6,6890	9,7110	7,80	8,90
	Hari Ke-20	3	8,6667	,50332	,29059	7,4163	9,9170	8,20	9,20
	Hari Ke-30	3	8,9667	,55076	,31798	7,5985	10,3348	8,60	9,60
	Total	9	8,6111	,58618	,19539	8,1605	9,0617	7,80	9,60

ANOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Kontrol_Negatif	Between Groups	,007	2	,003	,044	,957
	Within Groups	,453	6	,076		
	Total	,460	8			
Kontrol_Positif	Between Groups	7,269	2	3,634	61,717	,000
	Within Groups	,353	6	,059		
	Total	7,622	8			
Dosis_Ke1	Between Groups	,169	2	,084	,524	,617
	Within Groups	,967	6	,161		
	Total	1,136	8			
Dosis_Ke2	Between Groups	,309	2	,154	1,376	,322
	Within Groups	,673	6	,112		
	Total	,982	8			
Dosis_Ke3	Between Groups	,896	2	,448	1,450	,306
	Within Groups	1,853	6	,309		
	Total	2,749	8			

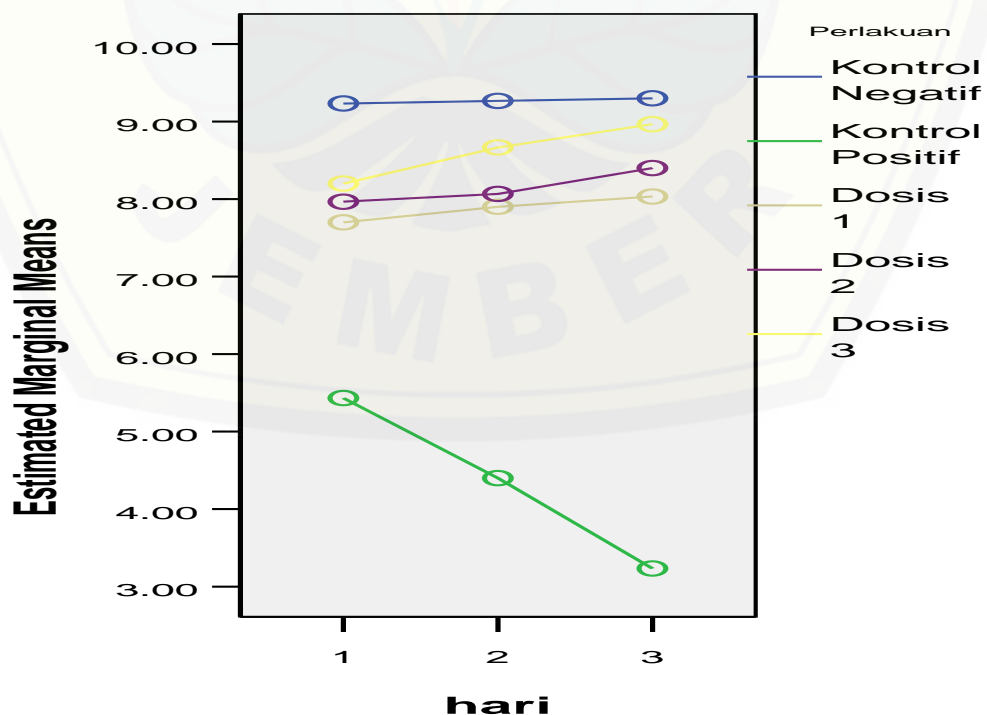
I. Hasil Analisis *General Linear Means (GLM) Repeated Measured* Pengaruh Korelasi Dosis dan Lama Pemberian Ekstrak Tepung Tempe Kedelai terhadap Tebal Epitel Duktus Intralobularis Kelenjar Mammae Mencit

Tests of Within-Subjects Effects

Measure: MEASURE_1

Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared
hari	Sphericity Assumed	,110	2	,055	,454	,641	,043
	Greenhouse-Geisser	,110	1,620	,068	,454	,603	,043
	Huynh-Feldt	,110	2,000	,055	,454	,641	,043
	Lower-bound	,110	1,000	,110	,454	,516	,043
hari * Perlakuan	Sphericity Assumed	8,539	8	1,067	8,830	,000	,779
	Greenhouse-Geisser	8,539	6,481	1,318	8,830	,000	,779
	Huynh-Feldt	8,539	8,000	1,067	8,830	,000	,779
	Lower-bound	8,539	4,000	2,135	8,830	,003	,779

Estimated Marginal Means of MEASURE_1

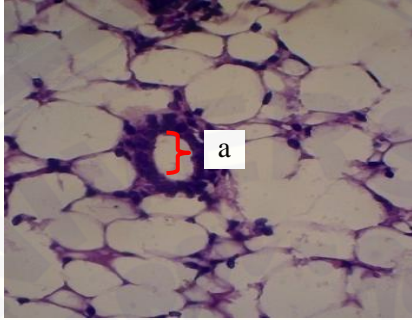
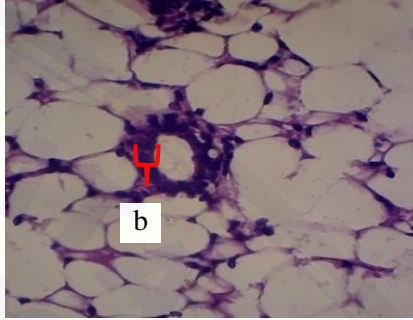
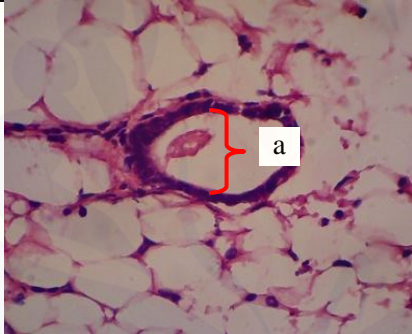
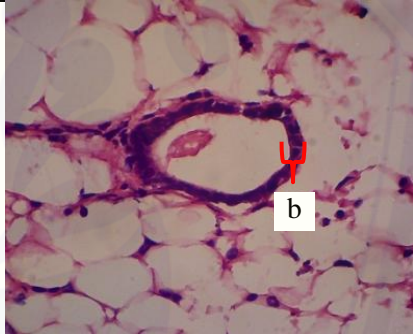
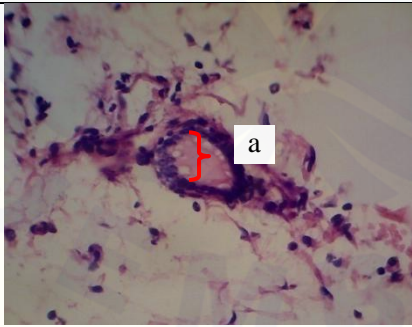
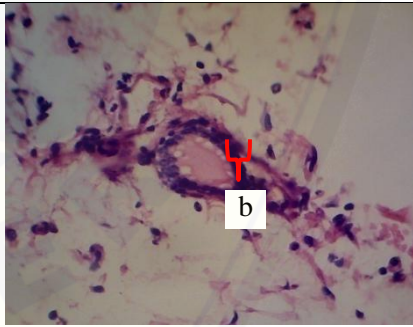
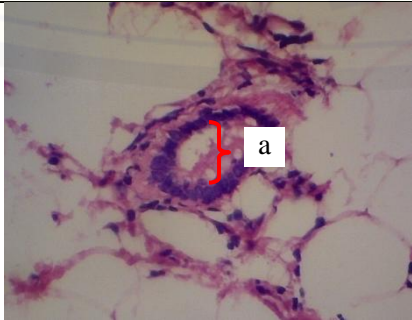
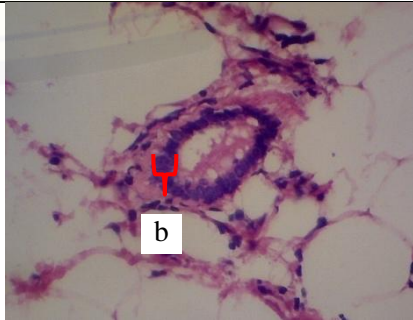


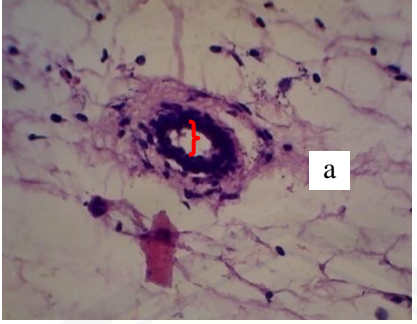
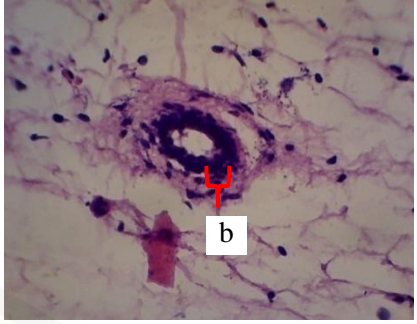
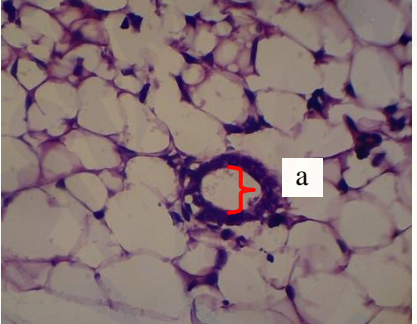
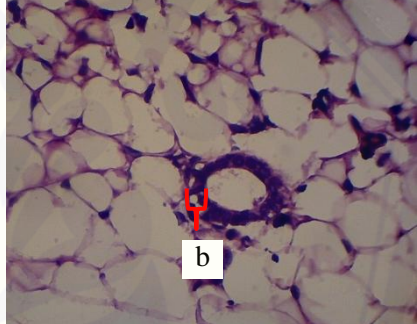
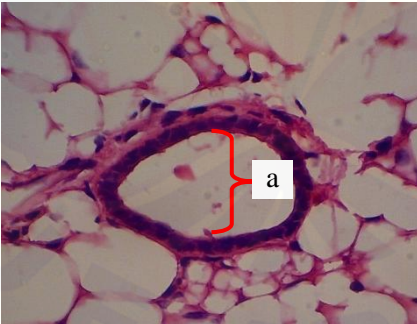
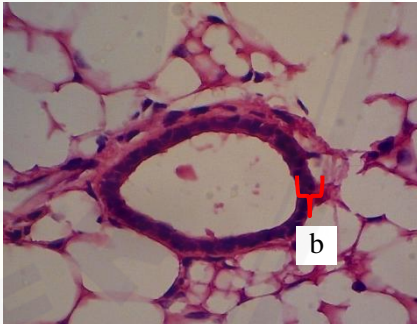
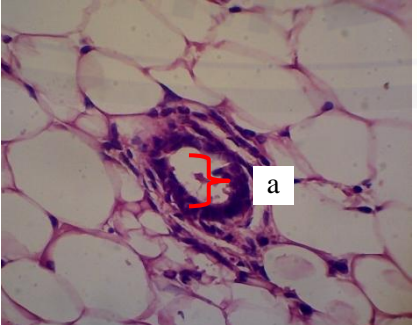
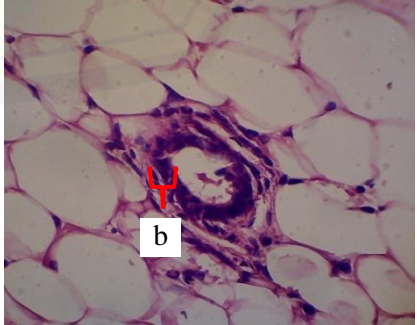
J. Hasil analisis *Correlated Partial* Diameter Lumen dan Tebal Lapisan Epitel Duktus Intralobularis Kelenjar Mammae Mencit

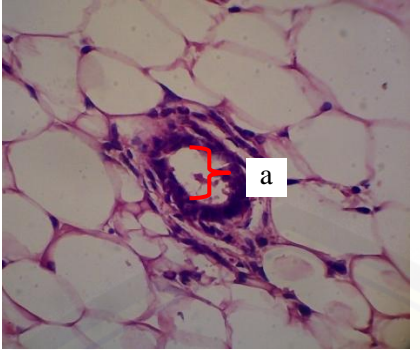
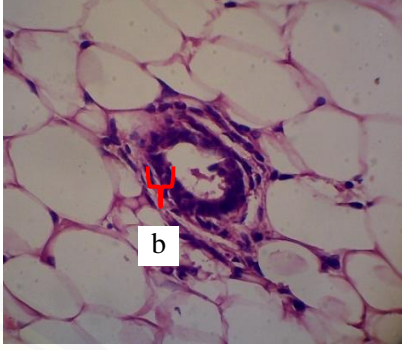
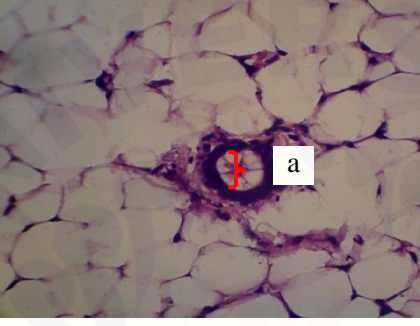
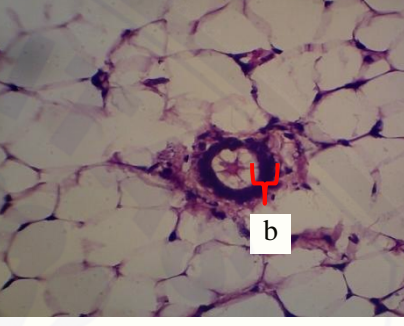
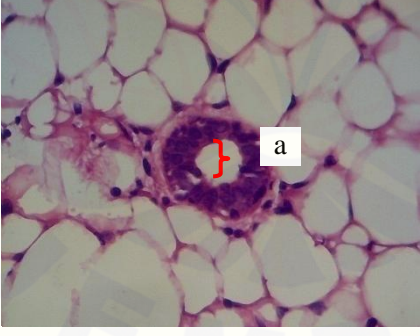

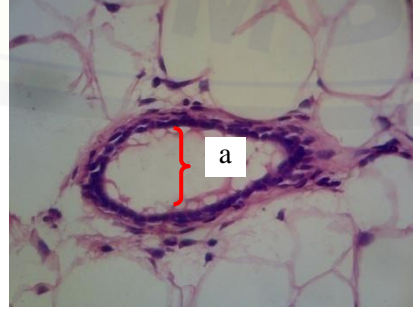
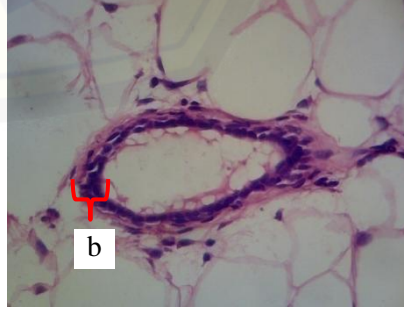
Correlations

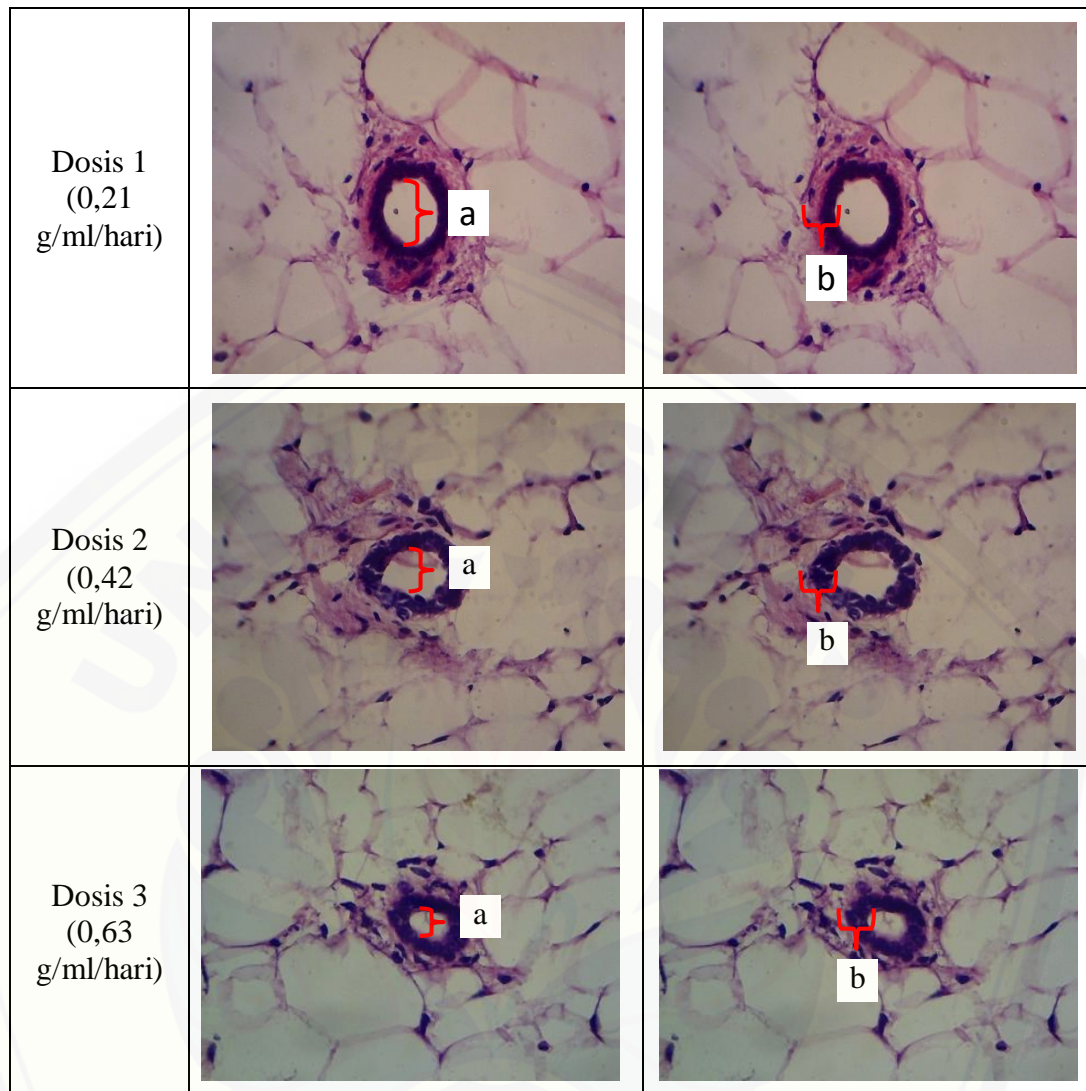
Control Variables			Diameter_Lumen_Hari_10	Diameter_Lumen_Hari_20	Diameter_Lumen_Hari_30	Tebal_Epitel_Hari_10	Tebal_Epitel_Hari_20	Tebal_Epitel_Hari_30
Perlakuan & Ulangan	Diameter_Lumen_Hari_10	Correlation	1,000	,928	,896	-,935	-,940	-,930
		Significance (2-tailed)	.	,000	,000	,000	,000	,000
		df	0	11	11	11	11	11
	Diameter_Lumen_Hari_20	Correlation	,928	1,000	,895	-,942	-,933	-,926
		Significance (2-tailed)	,000	.	,000	,000	,000	,000
		df	11	0	11	11	11	11
	Diameter_Lumen_Hari_30	Correlation	,896	,895	1,000	-,943	-,940	-,955
		Significance (2-tailed)	,000	,000	.	,000	,000	,000
		df	11	11	0	11	11	11
	Tebal_Epitel_Hari_10	Correlation	-,935	-,942	-,943	1,000	,977	,954
		Significance (2-tailed)	,000	,000	,000	.	,000	,000
		df	11	11	11	0	11	11
	Tebal_Epitel_Hari_20	Correlation	-,940	-,933	-,940	,977	1,000	,973
		Significance (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	.	,000
		df	11	11	11	11	0	11
	Tebal_Epitel_Hari_30	Correlation	-,930	-,926	-,955	,954	,973	1,000
		Significance (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	.
		df	11	11	11	11	11	0

**K. Preparat Penampang Melintang Histologi Kelenjar Mammae Mencit
(*Mus Musculus*) Strain Swiss Webster Ovariektomi**

Perlakuan	Hari Ke 10	
	Diameter Lumen	Tebal Lapisan Epitel
Kontrol Negatif		
Kontrol Positif		
Dosis 1 (0,21 g/ml/hari)		
Dosis 2 (0,42 g/ml/hari)		

<p>Dosis 3 (0,63 g/ml/hari)</p>		
<p>Perlakuan</p>	<p>Hari Ke-20</p>	
	<p>Diameter Lumen</p>	<p>Tebal Lapisan Epitel</p>
<p>Kontrol Negatif</p>		
<p>Kontrol Positif</p>		
<p>Dosis 1 (0,21 g/ml/hari)</p>		

<p>Dosis 2 (0,42 g/ml/hari)</p>		
<p>Dosis 3 (0,63 g/ml/hari)</p>		
<p>Perlakuan</p>	<p>Hari Ke-30</p>	
	<p>Diameter Lumen</p>	<p>Tebal Lapisan Epitel</p>
<p>Kontrol Negatif</p>		
<p>Kontrol Positif</p>		



Keterangan: Preparat penampang melintang histologi kelenjar mammae perbesaran 400x, Kontrol negatif: mencit tanpa ovariektomi dan tanpa pemberian ekstrak tepung tempe kedelai; Kontrol positif: mencit ovariektomi tanpa pemberian ekstrak tepung tempe kedelai. Diameter lumen semakin menurun dan tebal lapisan epitel semakin meningkat seiring peningkatan dosis.(a) Diameter lumen duktus intralobularis; (b) Tebal lapisan epitel duktus intralobularis.