

**KAJIAN PEMBERIAN BERAS SIGER DARI KLON UBI KAYU WAXY
TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI KELENJAR MAMMAE
DAN PROFIL KIMIA DARAH MENCIT YANG DIINDUKSI
*7,12-DIMETHYLBENZ(A)ANTHRACENE***

(Skripsi)

Oleh

ADINDA AYU LARASATI



**FAKULTAS PERTANIAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2021**

ABSTRACT

THE STUDY OF SIGER RICE FROM WAXY CASSAVA CLONE ADMINISTRATION TO HISTOPATHOLOGY OF MAMMARY GLAND AND BLOOD CHEMICAL PROFILE OF MICE INDUCED BY 7,12- DIMETHYLBENZ(A)ANTHRACENE

By

ADINDA AYU LARASATI

Breast cancer is one of the most common types of deadly disease suffered by women worldwide. Chemotherapy treatment has side effects by damaging the patient's healthy cells. Siger rice from *waxy* cassava clone is expected to be an alternative treatment for breast cancer patients. This study aimed to determine the effect of giving siger rice from *waxy* cassava clones on the histopathology of mammary gland and blood chemical profiles in DMBA-induced mice. The treatments were arranged in a Completely Randomized Design (CRD) with 6 replications and 4 treatments, there are K- (control + standard feed), K+ (DMBA + standard feed), BS (DMBA + siger rice feed), and BP (DMBA + IR-64 rice feed). Observation were made on histopathological description of mammary gland and blood chemical profile including the number of erythrocytes, leukocytes, hemoglobin, and hematocrit. The data were analyzed for homogeneity and additivity using the Barlett and the Tuckey test, then continued with the ANOVA and a 5% level of LSD test. The results showed that the administration of siger rice from *waxy* cassava clones to DMBA-induced mice caused a decrease in the degree of differentiation (*grade*) to well differentiated (*grade* 1) with the histopathological appearance of cancer cells similar to normal breast tissue, as well as a decrease in the number of erythrocytes (5,38 million/mm³), leukocytes (4,00 thousand/mm³), hemoglobin (9,25 g/dL) and hematocrit (30%).

Keyword: breast cancer, siger rice, mice, DMBA, histopathology, blood chemical profile.

ABSTRAK

KAJIAN PEMBERIAN BERAS SIGER DARI KLON UBI KAYU WAXY TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI KELENJAR MAMMAE DAN PROFIL KIMIA DARAH MENCIT YANG DIINDUKSI 7,12-DIMETHYLBENZ(A)ANTHRACENE

Oleh

ADINDA AYU LARASATI

Kanker payudara merupakan salah satu jenis penyakit mematikan yang umumnya diderita oleh wanita di seluruh dunia. Pengobatan kemoterapi memberikan efek samping dengan merusak sel sehat penderita. Beras siger dari klon ubi kayu *waxy* diharapkan dapat menjadi alternatif pengobatan bagi penderita kanker payudara. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian beras siger dari klon ubi kayu *waxy* terhadap gambaran histopatologi kelenjar mammae dan profil kimia darah mencit yang diinduksi 7,12-dimethylbenz(α)anthracene (DMBA). Perlakuan disusun dalam Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 6 ulangan dan 4 perlakuan, yaitu K- (kontrol + ransum standar), K+ (DMBA + ransum standar), BS (DMBA + ransum beras siger), dan BP (DMBA + ransum beras IR-64). Pengamatan dilakukan pada gambaran histopatologi kelenjar mammae dan profil kimia darah meliputi jumlah eritrosit, leukosit, hemoglobin, dan hematokrit. Data yang dihasilkan dianalisis untuk uji homogenitas dan aditivitas dengan uji Barlett dan Tuckey, kemudian dilanjutkan dengan ANOVA dan uji lanjut BNT taraf 5%. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian beras siger dari klon ubi kayu *waxy* pada mencit yang diinduksi DMBA menyebabkan penurunan derajat diferensiasi (*grade*) menjadi diferensiasi baik (*grade* 1) dengan gambaran histopatologi sel kanker mirip dengan jaringan payudara normal, jumlah eritrosit (5,38 juta/mm³), leukosit (4,00 ribu/mm³), hemoglobin (9,25 g/dL) dan hematokrit (30 %).

Kata kunci: kanker payudara, beras siger, mencit, DMBA, histopatologi, profil kimia darah.

**KAJIAN PEMBERIAN BERAS SIGER DARI KLON UBI KAYU WAXY
TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI KELENJAR MAMMAE
DAN PROFIL KIMIA DARAH MENCIT YANG DIINDUKSI
*7,12-DIMETHYLBENZ(A)ANTHRACENE***

Oleh

Adinda Ayu Larasati

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar
SARJANA TEKNOLOGI PERTANIAN**

Pada

**Jurusan Teknologi Hasil Pertanian
Fakultas Pertanian Universitas Lampung**



**FAKULTAS PERTANIAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2021**

Judul Skripsi : **KAJIAN PEMBERIAN BERAS SIGER DARI KLON
UBI KAYU WAXY TERHADAP GAMBARAN
HISTOPATOLOGI KELENJAR MAMMAE DAN
PROFIL KIMIA DARAH MENCIT YANG DIINDUKSI
7,12-DIMETHYLBENZ(A)ANTHRACENE**

Nama Mahasiswa : **Adinda Ayu Larasati**

Nomor Pokok Mahasiswa : **1714051021**

Jurusan : **Teknologi Hasil Pertanian**

Fakultas : **Pertanian**



Dr. Ir. Subeki, M.Si., M.Sc.
NIP 19680409 199303 1 002

Dr. Ir. Tanto Pratondo Utomo, M.Si.
NIP 19680807 199303 1 002

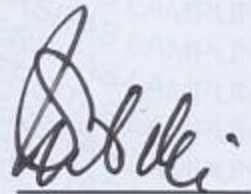
2. Ketua Jurusan Teknologi Hasil Pertanian

Dr. Erdi Suroso, S.T.P., M.T.A.
NIP 19721006 199803 1 005

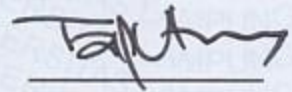
MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua : **Dr. Ir. Subeki, M.Si., M.Sc.**



Sekretaris : **Dr. Ir. Tanto Pratondo Utomo, M.Si.**



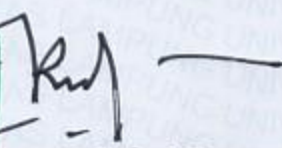
Penguji
Bukan Pembimbing : **Dr. Ir. Sussi Astuti, M.Si.**



2. Dekan Fakultas Pertanian



Prof. Dr. Irwan Sukri Banuwa, M.Si.
NIP. 19611020 198603 1 002



Tanggal Lulus Ujian Skripsi : **01 Desember 2021**

PERNYATAAN KEASLIAN HASIL KARYA

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Adinda Ayu Larasati

NPM : 1714051021

Dengan ini menyatakan bahwa apa yang tertulis dalam karya ilmiah ini adalah hasil kerja saya sendiri yang berdasarkan pada pengetahuan dan informasi yang telah saya dapatkan. Karya ilmiah ini tidak berisi material yang telah dipublikasikan sebelumnya atau dengan kata lain bukanlah hasil plagiat karya orang lain.

Demikianlah pernyataan ini saya buat dan dapat dipertanggungjawabkan. Apabila dikemudian hari terdapat kecurangan dalam karya ini, maka saya siap mempertanggungjawabkannya.

Bandar Lampung, 1 Desember 2021
Yang membuat pernyataan



Adinda Ayu Larasati
NPM. 1714051021

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Lampung Tengah pada tanggal 2 Januari 1999, sebagai anak kedua dari dua bersaudara, dari pasangan Bapak Darsono dan Ibu Sutini. Penulis memiliki seorang kakak perempuan bernama Yuanda Sari. Penulis menyelesaikan pendidikan Taman Kanak-Kanak di TK Gula Putih Mataram pada tahun 2005, Sekolah Dasar di SDS 01 Gula Putih Mataram pada tahun 2011, Sekolah Menengah Pertama di SMP Gula Putih Mataram pada tahun 2014, dan Sekolah Menengah Atas di SMAN 1 Terbanggi Besar pada tahun 2017. Penulis diterima sebagai mahasiswi jurusan Teknologi Hasil Pertanian, Fakultas Pertanian, Universitas Lampung pada tahun 2017 melalui jalur seleksi SBMPTN.

Pada bulan Januari-Februari 2020, penulis melaksanakan Kuliah Kerja Nyata (KKN) di Desa Cipta Mulya, Kecamatan Kebun Tebu, Kabupaten Lampung Barat. Pada bulan Juli 2020, penulis melaksanakan Praktik Umum (PU) di PT Tunas Baru Lampung dengan judul “Mempelajari Proses Pengolahan CPO menjadi Minyak Goreng di PT Tunas Baru Lampung”. Selama menjadi mahasiswa, penulis pernah menjadi Asisten Dosen Mata Kuliah Kimia Dasar I pada Tahun Ajaran 2018/2019 di jurusan Teknologi Hasil Pertanian, Fakultas Pertanian, Universitas Lampung. Penulis juga aktif dalam berbagai kegiatan

kemahasiswaan yaitu menjadi Anggota Divisi Homebase pada UKM-U English Society Unila periode 2018/2019, dan Anggota Departemen Manajemen Sumber Daya pada UKM-U Saintek Unila periode 2019/2020.

SANWACANA

Alhamdulillah rabbil 'alamiin. Puji syukur penulis ucapkan kehadiran Allah SWT, atas Rahmat, Hidayah, dan Inayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Pada kesempatan kali ini penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Bapak Prof. Dr. Ir. Irwan Sukri Banuwa, M.Si., selaku Dekan Fakultas Pertanian Universitas Lampung yang memfasilitasi penulis dalam menyelesaikan skripsi.
2. Bapak Dr. Erdi Suroso, S.T.P., M.T.A., selaku Ketua Jurusan Teknologi Hasil Pertanian Fakultas Pertanian Universitas Lampung yang memfasilitasi penulis dalam menyelesaikan skripsi.
3. Bapak Dr. Ir. Subeki, M.Si., M.Sc., selaku Dosen Pembimbing Akademik sekaligus Dosen Pembimbing Pertama, atas arahan, saran, bantuan, dana penelitian, motivasi, dan bimbingan yang telah diberikan selama perkuliahan dan selama proses penelitian hingga penyelesaian skripsi penulis.
4. Bapak Dr. Ir. Tanto Pratondo Utomo, M.Si., selaku Dosen Pembimbing Kedua, yang telah memberikan banyak bimbingan, arahan, masukan serta dukungan dalam menyelesaikan skripsi ini.
5. Ibu Dr. Ir. Sussi Astuti, M.Si., selaku Dosen Pembahas, yang telah memberikan saran serta masukan terhadap skripsi penulis.
6. Seluruh Bapak dan Ibu dosen pengajar, staf dan karyawan di Jurusan Teknologi Hasil Pertanian Fakultas Pertanian Universitas Lampung, yang telah mengajari, membimbing, dan juga membantu penulis dalam menyelesaikan administrasi akademik.

7. Kedua orang tua penulis Bapak Darsono dan Ibu Sutini, kakak penulis Yuanda Sari, serta keluarga besar penulis yang telah memberikan dukungan material dan semangat, serta do'a yang selalu menyertai penulis selama ini.
8. Sahabat penulis sejak SMA, Ridho Khalis Prawira Winsulangi yang telah setia memberikan semangat, bantuan, dukungan, motivasi, do'a dan hiburan selama perkuliahan hingga penyelesaian skripsi.
9. Sahabat-sahabat penulis selama di kampus, Puput, Eka, Niken, Wana, Nida, Nadia, Aulia Githa dan lainnya yang telah banyak membantu, menemani, mengingatkan, memotivasi, menghibur dan mengukir kenangan indah selama perkuliahan hingga penyelesaian skripsi.
10. Sahabat-sahabat kelompok Praktik Umum, Lola, Ami, dan Meli yang telah banyak membantu dan bekerja sama dengan baik serta membagi ilmunya selama masa PU berlangsung hingga penyelesaian skripsi.
11. Sahabat-sahabat kelompok KKN Desa Cipta Mulya, Reza, Karin, Reva, Aji, Rasyid, dan Bang Arif yang telah memberikan banyak pengalaman dan cerita yang sangat berkesan selama KKN sampai akhir masa perkuliahan.
12. Keluarga besar THP angkatan 2017 terima kasih atas perjalanan, kebersamaan serta seluruh cerita suka maupun dukanya selama ini. Adik-adik dan kakak - kakak yang telah membantu selama perkuliahan, penelitian, sampai penyelesaian skripsi penulis.

Penulis berharap semoga Allah membalas seluruh kebaikan yang telah diberikan kepada penulis dan semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis dan pembaca.

Bandar Lampung, 1 Desember 2021

Penulis

Adinda Ayu Larasati

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xvi
I. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Tujuan.....	3
1.3 Kerangka Pemikiran	4
1.4 Hipotesis	6
II. TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Ubi Kayu <i>Waxy</i>	7
2.2 Beras Siger.....	11
2.3 Kanker Payudara (<i>Carcinoma mammae</i>)	13
2.4 7,12-Dimethylbenz(α)anthracene (DMBA)	15
2.5 Histopatologi	18
2.5.1 Kelenjar <i>mammae</i>	18
2.5.2 Gambaran histopatologi menurut tingkat <i>grading</i>	19
2.6 Profil Kimia Darah	21
2.6.1 Eritrosit	22
2.6.2 Leukosit	23
2.6.3 Hemoglobin	24
2.6.4 Hematokrit	25
III. METODE PENELITIAN	26
3.1 Tempat dan Waktu Penelitian	26
3.2 Bahan dan Alat Penelitian	26
3.3 Metode Penelitian	27
3.4 Pelaksanaan Penelitian	27
3.4.1 Persiapan bahan baku pembuatan beras siger.....	27
3.4.2 Pembuatan beras siger	29
3.4.3 Induksi kanker payudara dengan DMBA	29

3.4.4 Uji pemberian beras siger terhadap gambaran histopatologi kelenjar mammae dan profil kimia darah mencit yang diinduksi DMBA.....	30
3.5 Pengamatan.....	33
3.5.1 Histopatologi kelenjar mammae.....	33
3.5.2 Profil kimia darah.....	35
IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	37
4.1 Gambaran Histopatologi Kelenjar Mammae Mencit	37
4.2 Profil Kimia Darah Mencit.....	40
4.2.1 Eritrosit.....	40
4.2.2 Leukosit.....	42
4.2.3 Hemoglobin.....	44
4.2.4 Hematokrit.....	46
V. KESIMPULAN DAN SARAN	49
5.1 Kesimpulan.....	49
5.2 Saran.....	49
DAFTAR PUSTAKA	51
LAMPIRAN	60

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Hasil analisis proksimat ubi kayu dalam % (g/100 g db).....	9
2. Komposisi ransum standar menurut AIN-93M.....	30
3. Kandungan kimiawi beras siger dan beras IR-64	31
4. Komposisi ransum sebagai perlakuan.....	31
5. Sistem skoring <i>nottingham</i>	34
6. <i>Grading</i> histologi	35
7. Hasil pengamatan gambaran histopatologi kelenjar mammae mencit dengan pewarnaan HE	37
8. Data hasil pengamatan kadar eritrosit mencit setelah pemberian perlakuan ransum.....	61
9. Uji kehomogenan ragam (<i>Barlett's test</i>) kadar eritrosit mencit.....	61
10. Analisis sidik ragam kadar eritrosit mencit.....	62
11. Uji lanjut BNT kadar eritrosit mencit pada taraf 5% dan 1%	62
12. Data hasil pengamatan kadar leukosit mencit setelah pemberian perlakuan ransum.....	62
13. Uji kehomogenan ragam (<i>Barlett's test</i>) kadar leukosit mencit.....	63
14. Analisis sidik ragam kadar leukosit mencit	63
15. Uji lanjut BNT kadar leukosit mencit pada taraf 5% dan 1%	64
16. Data hasil pengamatan kadar hemoglobin mencit setelah pemberian perlakuan ransum.....	64

17.	Uji kehomogenan ragam (<i>Barlett's test</i>) kadar hemoglobin mencit	64
18.	Analisis sidik ragam kadar hemoglobin mencit	65
19.	Uji lanjut BNT kadar hemoglobin mencit pada taraf 5% dan 1%	65
20.	Data hasil pengamatan kadar hematokrit mencit setelah pemberian perlakuan ransum.....	66
21.	Uji kehomogenan ragam (<i>Barlett's test</i>) kadar hematokrit mencit.....	66
22.	Analisis sidik ragam kadar hematokrit mencit.....	67
23.	Uji lanjut BNT kadar hematokrit mencit pada taraf 5% dan 1%	67
24.	Perhitungan komposisi ransum perlakuan	68

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Skrining klon ubi kayu dengan <i>staining</i> iodine (a) ubi kayu biasa dan (b) ubi kayu <i>waxy</i>	8
2. Penampakan beras siger dari ubi kayu <i>waxy</i>	12
3. Struktur DMBA.....	16
4. Histologi kelenjar mammae	19
5. Histopatologi kanker payudara, (a) <i>grade 1</i> , (b) <i>grade 2</i> , (c) <i>grade 3</i>	21
6. Diagram alir persiapan bahan baku pembuatan beras siger	28
7. Diagram alir pembuatan beras siger.....	29
8. Alur pelaksanaan penelitian	32
9. Gambaran histopatologi kelenjar mammae mencit pewarnaan HE (perbesaran 100x), (a) K-; (b) K+; (c) BS; (d) BP. D: duktus, CT: jaringan ikat, H: hiperkromatik, K: keratin	38
10. Rata-rata jumlah eritrosit mencit setelah diberikan perlakuan ransum.....	41
11. Rata-rata jumlah leukosit mencit setelah diberikan perlakuan ransum.....	43
12. Rata-rata kadar hemoglobin mencit setelah diberikan perlakuan ransum ...	45
13. Rata-rata nilai hematokrit mencit setelah diberikan perlakuan ransum	47
14. (a) pembuatan beras siger, (b) pembuatan ransum, (c) pengadaptasian mencit dalam kandang	71
15. (a) penginduksian DMBA, (b) pemberian perlakuan ransum,	72
16. (a) pengambilan sampel kelenjar mammae pada mencit, (b) pengujian profil kimia darah, (c) pembuatan slide prepat untuk uji histopatologi....	73

I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan penyebab utama kematian di dunia, salah satunya kanker payudara yang menjadi permasalahan bagi wanita saat ini. Data Globocan menyebutkan bahwa di tahun 2018 terdapat 18,1 juta kasus baru penyakit kanker di dunia dengan angka kematian sebesar 9,6 juta kematian. Angka kejadian penyakit kanker di Indonesia berada pada urutan 8 di Asia Tenggara (Kemenkes RI, 2019). Data Global Cancer Observatory 2020 dari World Health Organization (WHO) menunjukkan bahwa kasus kanker yang paling banyak terjadi di Indonesia adalah kanker payudara, sebesar 65.858 kasus atau 16,6% dari total 396.914 kasus kanker. Di Indonesia sendiri, prevalensi penyakit kanker cukup tinggi. Angka kanker payudara di Indonesia pada tahun 2020 mencapai 44 per 100 ribu penduduk. Rata-rata kematian akibat kanker ini mencapai 15,3 per 100 ribu penduduk (WHO, 2020).

Penyebab utama kanker payudara belum diketahui secara pasti, namun salah satu faktor yang dapat memicu tumbuh kembang sel kanker adalah radikal bebas (Rios-Arrabal *et al.*, 2013). Radikal bebas dapat diinduksi dari senyawa karsinogenik seperti *benzo(a)pyrene*, dan *7,12-dimethylbenz(a)anthracene* (DMBA). Karena struktur molekulnya, senyawa karsinogenik *benzo(a)pyrene* dan DMBA dapat dengan mudah menyisip ke *deoxyribonucleic acid* (DNA) secara permanen sehingga menyebabkan mutasi genetik (Husain dkk., 2015). Berdasarkan penelitian Fitricia dkk. (2012), induksi DMBA dapat menyebabkan kerusakan kelenjar mammae yang dibuktikan dengan perubahan histologi dengan

indikator menurunnya rerata diameter lumen dan tebal epitel duktus. Hal tersebut merupakan salah satu indikator terjadinya kanker payudara.

Kebanyakan wanita dengan kanker payudara akan menjalani beberapa operasi untuk menghilangkan sel kanker. Pembedahan sering dikombinasikan dengan perawatan lain seperti terapi radiasi, kemoterapi, terapi hormon, serta terapi yang ditargetkan. Namun efek samping obat kemoterapi sangat kuat, tidak hanya membunuh sel-sel kanker, tetapi menyerang sel-sel sehat (Fristiohady dan Haruna, 2020). Penyembuhan penyakit kanker dengan menggunakan obat-obatan pada umumnya belum mampu memberikan hasil yang memuaskan. Selain efek sampingnya relatif besar, harga obat-obatan tersebut juga relatif mahal sehingga sulit terjangkau sebagian masyarakat Indonesia. Oleh karena itu, cara pengobatan yang efektif, terjangkau, aman, dan tidak menimbulkan efek samping sangat diperlukan untuk menyembuhkan penyakit kanker payudara. Salah satu alternatif adalah dengan rutin mengonsumsi bahan pangan yang bernilai gizi tinggi seperti ubi kayu (*Manihot esculenta*).

Provinsi Lampung saat ini masih menjadi sentra penghasil ubi kayu terbesar di Indonesia. Luas panen ubi kayu di Lampung pada tahun 2018 sebesar 256.632 Ha dengan jumlah produksi mencapai 6.683.758 ton (BPS, 2018). Ketersediaan ubi kayu yang melimpah berpotensi untuk dimanfaatkan sebagai bahan makanan pokok demi menunjang ketahanan pangan. Ubi kayu dapat direbus dan diolah lebih lanjut menjadi beras tiruan yang dicetak dengan mesin ekstruder. Beras tiruan dari ubi kayu biasa disebut dengan beras siger. Beras siger ubi kayu *waxy* berwarna agak putih kekuningan dan mempunyai bentuk butiran seperti beras padi dengan kadar air 9,81%; abu 0,47%; lemak 0,90%; protein 2,13%; serat 4,79%; karbohidrat 81,90%, indeks glikemik 29, dan HCN 17 mg/kg (Subeki *et al.*, 2020b).

Beras siger merupakan bahan pangan yang sedang dikembangkan di Lampung sebagai pangan alternatif pengganti beras (Gustiana, 2019). Pembuatan beras siger dengan bahan baku ubi kayu yang tidak mengandung amilosa dapat

menghasilkan beras siger yang tidak lengket dan mudah dicetak. Beras siger yang dimasak akan menghasilkan nasi yang memiliki tekstur pulen, aroma netral, dan disukai panelis. Beras siger berpotensi sebagai pangan fungsional. Beras siger mengandung serat kasar tinggi, indeks glikemik rendah, dan senyawa amygdalin sehingga sangat baik dikonsumsi bagi penderita diabetes dan kanker payudara (Al-Rasyid dkk., 2019).

Ubi kayu memiliki kandungan vitamin B17 atau amygdalin yang bermanfaat dalam mengobati penyakit kanker. Amygdalin merupakan bagian dari linamarin pada tanaman ubi kayu (Hartati dkk., 2008). Ubi kayu dilaporkan memiliki kandungan nitrilosida linamarin sebanyak 225 mg/kg hingga 1830 mg/kg (Culbert, 1983). Moradipoodeh *et al.* (2019) membuktikan bahwa amygdalin dapat menginduksi apoptosis pada sel kanker payudara dengan meningkatkan protein Bax pro-apoptosis dan menurunkan ekspresi protein Bcl-2 anti apoptosis. Menurut Jayalekshmi *et al.* (2009), konsumsi tapioka dari ubi kayu dapat menurunkan risiko terkena kanker payudara di kalangan wanita pra-menopause. Berdasarkan hal tersebut, beras siger yang terbuat dari ubi kayu *waxy* juga memiliki prospek yang sangat besar untuk dikembangkan menjadi pangan fungsional sebagai obat untuk kanker payudara di Indonesia. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh pemberian beras siger terhadap kanker payudara mencit yang diinduksi DMBA dilihat dari gambaran histopatologi kelenjar mammae dan profil kimia darah.

1.2 Tujuan

Penelitian ini bertujuan untuk:

1. Mengetahui pengaruh pemberian beras siger dari klon ubi kayu *waxy* terhadap gambaran histopatologi kelenjar mammae mencit yang diinduksi DMBA.
2. Mengetahui pengaruh pemberian beras siger dari klon ubi kayu *waxy* terhadap profil kimia darah mencit yang diinduksi DMBA.

1.3 Kerangka Pemikiran

Diversifikasi pangan merupakan upaya penganekaragaman pola konsumsi pangan masyarakat dalam rangka meningkatkan status gizi masyarakat (Almatsier, 2001). Pemanfaatan ubi kayu sebagai alternatif makanan pokok yang tinggi karbohidrat sangat jarang dilakukan pada saat ini. Biasanya ubi kayu hanya diolah sebagai makanan ringan. Peningkatan keanekaragaman olahan ubi kayu dilakukan dengan cara mengolah ubi kayu menjadi beras siger sebagai alternatif pengganti beras padi.

Ubi kayu *waxy* merupakan varietas ubi kayu yang tidak memiliki kandungan amilosa dan sebagian besar komponen patinya hanya terdiri dari amilopektin. Berdasarkan hasil pengukuran DSC (*Differential Scanning Calorimetry*) yang dilakukan oleh Teresa *et al.* (2010), didapatkan hasil perbandingan kandungan amilosa pada pati ubi kayu *waxy* sebesar 0%, sedangkan ubi kayu biasa yaitu 19,0%. Amilopektin berperan dalam mempertahankan stabilitas *freeze-thaw* dan mencegah terjadinya sineresis selama proses retrogradasi. Amilopektin juga dapat mengakibatkan pati mudah mengalami gelatinisasi dan menghasilkan pasta yang bening dengan viskositas tinggi (Wang *et al.*, 2015). Sifat tersebut sangat dibutuhkan dalam pembuatan beras siger supaya menghasilkan tekstur nasi yang tidak mengeras setelah dingin.

Beras siger dari ubi kayu *waxy* memiliki kandungan kadar air 9,81%; abu 0,47%; lemak 0,90%; protein 2,13%; serat 4,79%; karbohidrat 81,90%, indeks glikemik 29, dan HCN 17 mg/kg (Subeki *et al.*, 2020b). Selain itu, beras siger juga diketahui mengandung senyawa amygdalin yang baik dikonsumsi oleh penderita kanker payudara (Al-Rasyid dkk., 2019). Amygdalin merupakan bagian dari linamarin dan merupakan anggota kelompok vitamin B (Nacci, 2008). Linamarin juga disebut sebagai nitriloside (Krebs, 1970). Ubi kayu merupakan sumber nitriloside tertinggi dibandingkan tanaman lain seperti sorghum, gandum, dan jewawut (Krebs, 1974). Ubi kayu dilaporkan memiliki kandungan nitrilosida linamarin sebanyak 225-1830 mg/kg (Culbert, 1983). Linamarin merupakan

komponen sianogenik utama (93%) yang ada pada ubi kayu sedangkan sisanya sebanyak 7% merupakan Lotaustralin (Liangcheng *et al.*, 1995).

Jumlah kasus kanker yang paling banyak terjadi di Indonesia saat ini adalah kanker payudara (WHO, 2020). Kanker payudara merupakan sekelompok sel abnormal yang terus tumbuh tak terkendali pada jaringan payudara hingga akhirnya membentuk suatu benjolan (Kasdu, 2005). Kanker payudara dapat muncul karena paparan radikal bebas. Radikal bebas dapat diinduksi dari senyawa karsinogenik seperti 7,12-dimethylbenz(α)anthracene (DMBA). DMBA merupakan senyawa karsinogenik yang dapat dengan mudah menyisip ke DNA secara permanen sehingga menyebabkan mutasi genetik yang memicu pertumbuhan kanker (Husain dkk., 2015). Menurut penelitian Fitricia dkk. (2012), induksi DMBA pada mencit betina dapat menyebabkan kerusakan payudara yang terlihat dari perubahan histologi kelenjar mammae dengan indikator menurunnya rerata diameter lumen dan tebal epitel duktus.

Pemeriksaan hematologi diketahui dapat digunakan sebagai indikator tingkat keparahan suatu penyakit. Pemeriksaan hematologi atau profil darah (eritrosit, leukosit, hemoglobin, dan hematokrit) berkaitan erat dengan kondisi faal hewan coba yang dapat menentukan keberhasilan beras siger sebagai pengobatan antikanker. Selain itu, pengamatan gambaran histopatologi kelenjar mammae dengan penentuan derajat diferensiasi tumor juga selaras dengan laju pertumbuhan tumor (Sandriya, 2020). Sehingga dapat menjadi parameter yang tepat dalam mengevaluasi pengaruh pemberian beras siger terhadap mencit yang diinduksi DMBA. Pemberian beras siger pada mencit yang diinduksi DMBA diduga bermanfaat dalam membunuh sel kanker payudara yang dibuktikan dengan parameter profil darah (eritrosit, leukosit, hemoglobin, dan hematokrit) dalam jumlah kondisi normal, dan gambaran histopatologi sel kanker yang berdiferensiasi baik (*grade 1*).

1.4 Hipotesis

Hipotesis penelitian ini adalah:

1. Pemberian beras siger dari klon ubi kayu *waxy* berpengaruh terhadap gambaran histopatologi kelenjar mammae mencit yang diinduksi DMBA.
2. Pemberian beras siger dari klon ubi kayu *waxy* berpengaruh terhadap profil kimia darah mencit yang diinduksi DMBA.

II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Ubi Kayu *Waxy*

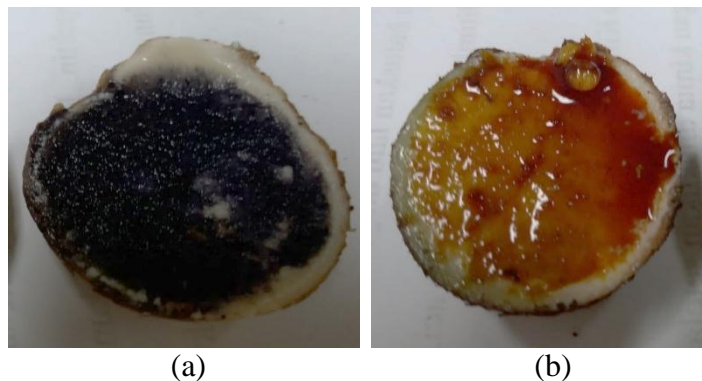
Ubi kayu atau yang biasa disebut singkong, memiliki nama latin *Manihot esculenta* merupakan sumber pati kedua terpenting setelah jagung. Ubi kayu merupakan tanaman perdu yang berasal dari Brazil dan masuk ke Indonesia pada tahun 1852 (Purwono, 2009). Ubi kayu telah menjadi komoditas perdagangan internasional yang sangat besar. Indonesia menduduki peringkat keempat sebagai negara penghasil ubi kayu terbesar di dunia setelah Nigeria, Brazil, dan Thailand. Sekitar 60% dari total ubi kayu di dunia dipenuhi oleh keempat negara tersebut (FAO, 2011). Di Indonesia, ubi kayu telah menyebar hampir ke seluruh wilayah, dan luas panen terbesar berada di provinsi Lampung.

Tanaman ubi kayu diklasifikasikan dalam Kingdom (*Plantae* atau tumbuhan-tumbuhan), Divisio (*Spermatophyta* atau tumbuhan berbiji), Subdivisio (*Angiospermae* atau biji tertutup), Kelas (*Dicotyledonae* atau biji berkeping dua), Ordo (*Euphorbiales*), Famili (*Euphorbiaceae*), Genus (*Manihot*), dan Species (*Manihot esculenta*) (Suprapti, 2005). Ubi kayu mudah ditanam dimana saja, bahkan dilahan yang kurang subur sekalipun, memiliki resiko gagal panen 5%, dan tidak memiliki banyak hama. Ubi kayu mempunyai umur rata-rata 7 hingga 12 bulan. Umbi atau akar pohonnya berdiameter rata-rata 5-10 cm lebih dan panjang 50-80 cm. Daging umbinya berwarna putih atau putih kekuningan (Soemarjo, 1992).

Pemanfaatan ubi kayu sangat tergantung pada sifat fisikokimia pati, yang berkaitan dengan proporsi amilopektin dan amilosa. Sifat baru dari pati ubi kayu telah banyak diminta untuk keperluan industri, terutama di industri pangan

(Demiate and Kotovicz, 2011). Kandungan amilosa dalam pati merupakan hal penting sebagai penentu kualitas dan potensinya dalam aplikasi industri. Oleh karena itu, pati rendah amilosa (*waxy*) telah banyak diteliti oleh program penelitian beberapa institusi, termasuk pengembangan varietas, serta eksplorasi aplikasi industrinya (Karlström *et al.*, 2016; Zhao *et al.*, 2011).

International Centre for Tropical Agriculture (CIAT) telah mengidentifikasi sebuah sumber pati alami dari ubi kayu *waxy* (bebas amilosa), yaitu klon AM206-5 (Aiemnaka *et al.*, 2012). Ubi kayu *waxy* merupakan varietas ubi kayu yang tidak memiliki kandungan amilosa, atau memiliki kandungan amilosa yang jauh lebih rendah dibandingkan ubi kayu biasa. Kandungan amilosa berdasarkan pengukuran kolorimetri dan DSC (*Differential Scanning Calorimetry*) pada pati dari ubi kayu *waxy* klon AM206-5 masing-masing adalah 3,4% dan 0%, sedangkan pada pati dari ubi kayu biasa adalah 20,7% dan 19,0% (Teresa *et al.*, 2010). Uji pewarnaan iodine pada irisan umbi ubi kayu *waxy* (bebas amilosa) menghasilkan warna coklat kemerahan, sedangkan pada ubi kayu biasa (kadar amilosa normal) menghasilkan warna biru gelap (Zhao *et al.*, 2011).



Gambar 1. Skrining klon ubi kayu dengan *staining* iodine (a) ubi kayu biasa dan (b) ubi kayu *waxy*

Karakteristik ubi kayu *waxy* antara lain yaitu memiliki viskositas tinggi, kejernihan gel tinggi, indeks pembekakan tinggi, dan kelarutan rendah (Zhao *et al.*, 2011). Pati *waxy* dapat mengurangi pelepasan air (*sineresis*) dari pasta pati selama proses retrogradasi, sehingga tidak merubah kualitas sensori dan umur

simpan makanan (Morante *et al.*, 2016; Wang *et al.*, 2015). Berkurangnya kandungan amilosa pada pati *waxy* mengakibatkan pati semakin mudah mengalami gelatinisasi dan menghasilkan pasta yang bening dengan viskositas tinggi. Sifat penting dari pati *waxy* yang dimanfaatkan dalam industri pangan adalah stabilitas *freeze-thaw* (sineresis) yang lebih baik dibandingkan pati normal (Teresa *et al.*, 2010). Berdasarkan sifat-sifat tersebut, maka klon ubi kayu *waxy* berpotensi untuk dikembangkan menjadi produk beras siger. Dengan begitu akan dihasilkan beras siger yang memiliki bentuk butiran seperti beras, berwarna putih, dan memiliki tekstur nasi yang pulen dan tidak mengeras ketika dingin.

Kandungan gizi ubi kayu sebagai bahan pangan cukup memadai. Ubi kayu *waxy* memiliki kandungan gizi yang lebih baik dibanding ubi kayu biasa. CIAT telah melakukan analisis proksimat pada tepung ubi kayu *waxy* klon AM206-5 dan membandingkannya dengan ubi kayu biasa klon MCOL 2208 dan MPER 247 (Ceballos *et al.*, 2007). Hasil analisis proksimat pada tepung ubi kayu *waxy* klon AM206-5 dibandingkan dengan tepung ubi kayu biasa klon MCOL 2208 dan MPER 247 disajikan pada Tabel 1. Ubi kayu *waxy* memiliki kadar abu dan serat kasar yang lebih tinggi, serta total gula dan kadar gula reduksi yang lebih rendah dibanding ubi kayu biasa. Oleh karena itu ubi kayu *waxy* sangat baik bagi kesehatan, terutama bagi penderita diabetes, obesitas, dan kanker kolon.

Tabel 1. Hasil analisis proksimat ubi kayu dalam % (g/100 g db)

Parameter (%)	Ubi Kayu <i>Waxy</i>		Ubi Kayu Biasa	
	AM206-5	MCOL 2208	MPER 247	
Bahan kering (g/100g wb)	31,5 ± 1,3	34,8	35,7	
Kadar abu	3,0 ± 0,2	1,6	2,2	
Kadar serat kasar	4,6 ± 0,7	2,6	3,2	
Total gula	1,6 ± 1,1	2,9	3,6	
Gula reduksi	0,8 ± 0,8	0,9	1,3	
Kadar pati	86 ± 3,9	88	86	

Sumber: Ceballos *et al.* (2007)

Ubi kayu juga memiliki kandungan vitamin B17 atau Amygdalin yang bermanfaat dalam mengobati penyakit kanker. Amygdalin telah lama dikenal sebagai senyawa alami yang memiliki banyak manfaat sebagai obat. Amygdalin terdiri

dari 2 molekul glukosa, yaitu benzaldehid yang menginduksi tindakan analgesik, dan asam hidrosianat yang merupakan senyawa anti-neoplastik (Chang *et al.*, 2006). Pada akhir tahun 1970an sampai awal 1980an, amygdalin dilaporkan selektif membunuh sel kanker di lokasi tumor tanpa toksisitas sistemik dan efektif menghilangkan rasa sakit pada pasien kanker (Zhou *et al.*, 2012). Data terbaru menunjukkan bahwa amygdalin dapat mengurangi potensi proliferasi, menurunkan aktivitas mitokondria sel kanker serviks, akumulasi sel pada fase pertumbuhan primer dan menyebabkan kematian sel kanker (Jarocha and Majka, 2011). Amygdalin menginduksi apoptosis dengan aktivasi caspase-3 melalui *down-regulation* protein Bcl-2 anti-apoptosis dan *up-regulation* protein Bax pro-apoptosis dalam sel kanker prostat DU145 dan LNCaP (Chang *et al.*, 2006).

Amygdalin merupakan bagian dari Linamarin pada tanaman ubi kayu (Hartati dkk., 2008). Amygdalin merupakan anggota kelompok vitamin B (Nacci, 2008). Linamarin juga disebut sebagai nitriloside (Krebs, 1970). Ubi kayu merupakan sumber nitriloside tertinggi dibandingkan tanaman lain seperti sorghum, gandum, dan jiwawut (Krebs, 1974). Ubi kayu dilaporkan memiliki kandungan nitrilosida linamarin sebanyak 225-1830 mg/kg (Culbert, 1983). Linamarin merupakan komponen sianogenik utama (93%) yang ada pada ubi kayu sedangkan sisanya sebanyak 7% merupakan Lotaustralin (Liangcheng *et al.*, 1995).

Linamarin diketahui memiliki tindakan antitumor yang mungkin berguna sebagai bentuk terapi gen dimana gen untuk linamarase bisa secara selektif dimasukkan ke dalam sel-sel kanker (Cortes, 2002). Menurut Saidu (2004), penguraian metabolik linamarin oleh α -glukosidase (enzim linamarase atau anzim hidrolase) yang akan menghasilkan terbentuknya gula keton dan sianida. Sianida yang dihasilkan oleh linamarin merupakan agen sitotoksik yang berpotensi membunuh sel kanker dengan jalan menghambat sitokrom oksidase pada rantai transport elektron mitokondria. Sel kanker (sel neoplastik) yang kekurangan enzim rhedonase tetapi memiliki banyak enzim hidrolase. Enzim hidrolase tersebut jika bereaksi dengan senyawa linamarin, maka sel kanker tersebut akan terpapar efeklethal oleh sianida yang dilepaskan oleh senyawa linamarin (Hartati dkk., 2008). Menurut

Jayalekshmi *et al.* (2009), penggunaan tapioka dapat menurunkan risiko kanker payudara. Konsumsi tapioka menurunkan risiko terkena kanker payudara dikalangan wanita pra-menopause.

2.2 Beras Siger

Beras siger adalah istilah bagi masyarakat Lampung untuk menyebut beras tiruan yang terbuat dari ubi kayu dan mempunyai bentuk butiran dan warna putih seperti beras padi (Samad, 2003). Beras siger diproduksi dan dikembangkan di provinsi Lampung. Bentuk dan ukuran beras siger dibuat menyerupai beras padi dengan tujuan untuk menyamakan selera masyarakat terhadap beras siger dan beras padi (Halim, 2012). Tekstur kepulenan beras siger hampir menyerupai kepulenan nasi, bahkan lebih kenyal dibandingkan nasi. Rasanya pun tidak jauh berbeda dari nasi. Hanya saja karena berasal dari ubi kayu maka beras siger mempunyai cita rasa yang sangat unik, sehingga saat mengkonsumsi beras siger ada rasa khas ubi kayu yang sedikit tersisa (Rachmawati, 2010). Beras siger dapat dibuat dari bahan pangan seperti umbi-umbian dan sereal yang tidak mengandung amilosa dengan bentuk dan komposisi gizinya seperti beras padi (Samad, 2003). Dalam proses pembuatannya, amilosa mengalami gelatinisasi karena pemanasan sehingga menjadi lengket dan tidak bisa dicetak menjadi butiran beras (Al-Rasyid dkk., 2019). Oleh karena itu, ubi kayu *waxy* berpotensi untuk diolah menjadi beras siger karena tidak mengandung amilosa.

Beras siger adalah produk beras singkong yang mengadopsi proses pembuatan tiwul tetapi dengan penampakan (bentuk yang lebih seragam, warna yang relatif lebih cerah) dan citarasa yang lebih baik. Produk beras siger ini pada dasarnya merupakan produk beras tiwul instan modifikasi. Produk beras siger telah diluncurkan sebagai produk pangan lokal unggulan Provinsi Lampung sejak akhir tahun 2012 dan sejak tahun 2015 melalui Instruksi Gubernur Lampung nomor : 521/1159/11.06/2015 diinstruksikan untuk disajikan sebagai menu makanan di kantor/instansi/hotel di Provinsi Lampung. Beras siger diharapkan dapat menjadi pangan alternatif pengganti beras khususnya bagi konsumen yang menjalankan

diet diabetes dan kolesterol (Hidayat, 2016). Beras siger mengandung serat kasar tinggi, indeks glikemik rendah, dan senyawa amygdalin sehingga sangat baik dikonsumsi bagi penderita diabetes dan kanker payudara (Al-Rasyid dkk., 2019).

Produksi beras siger dilakukan dengan menggunakan bahan baku ubi kayu *waxy*. Ubi kayu dipanen pada umur 8 bulan, lalu dikupas kulitnya. Selanjutnya ubi kayu dicuci bersih dengan air lalu diparut dengan mesin pamarut. Bubur ubi kayu lalu dicuci dengan air dan diperas dengan alat press hingga diperoleh ampas dan tapioka. Masing-masing ampas dan tapioka dikeringkan pada oven suhu 50°C hingga kering. Ampas dan tapioka kering lalu digiling hingga menjadi tepung (Al-Rasyid dkk., 2019).

Beras siger dibuat dengan cara mencampurkan tepung ubi kayu dan tapioka dengan penambahan air 30% yang mengandung minyak sawit, gliserol monostearat, garam, dan asam askorbat. Bahan dicampur hingga merata dengan mixer lalu dikukus selama 30 menit. Setelah dingin, bahan dimasukkan ke mesin beras siger untuk dicetak menjadi butiran. Butiran yang diperoleh kemudian dikeringkan hingga kering dengan kadar air kurang dari 13%. Beras siger yang dihasilkan berwarna agak putih kekuningan, tekstur nasi pulen, aroma netral, disukai panelis, mengandung kadar air sebesar 9,81%; kadar abu 0,47%; kadar lemak 0,90%; kadar protein 2,13%; kadar serat 4,79%; karbohidrat 81,90%, indeks glikemik 29, dan HCN 17 mg/kg (Subeki *et al.*, 2020b). Penampakan produk beras siger dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Penampakan beras siger dari ubi kayu *waxy*
Sumber: Al-Rasyid dkk.(2019)

2.3 Kanker Payudara (*Carcinoma mammae*)

Kanker payudara adalah jenis kanker yang paling umum menyerang wanita di seluruh dunia. Data Global Cancer Observatory 2020 dari World Health Organization (WHO) menunjukkan bahwa kasus kanker yang paling banyak terjadi di Indonesia adalah kanker payudara, yakni 65.858 kasus atau 16,6% dari total 396.914 kasus kanker. Di Indonesia sendiri, prevalensi penyakit kanker cukup tinggi. Angka kanker payudara di Indonesia pada tahun 2020 mencapai 44 per 100 ribu penduduk. Rata-rata kematian akibat kanker ini mencapai 15,3 per 100 ribu penduduk (WHO, 2020). Jika hal ini tidak dikendalikan, diperkirakan tahun 2030 akan terdapat 26 juta penderita kanker dan 17 juta kematian akibat kanker (Wahyuningsih, 2010).

Menurut Wahyuningsih (2010), kanker merupakan neoplasma yang sifatnya ganas dengan karakteristik satu atau sekumpulan sel mengalami pertumbuhan abnormal dan tidak dapat dikendalikan, sehingga mampu merusak struktur di dekatnya dan menyebar ke tempat yang jauh (metastatis) serta menyebabkan kematian. Kanker payudara adalah sekelompok sel abnormal pada payudara yang terus tumbuh berlipat ganda dan pada akhirnya sel-sel ini membentuk benjolan di payudara (Kasdu, 2005). Kanker payudara merupakan keganasan pada jaringan payudara yang dapat berasal dari epitel duktus maupun lobulusnya (Komite Penanggulangan Kanker Nasional, 2013). Kanker payudara terjadi karena ada kerusakan gen yang mengatur pertumbuhan dan differensiasi sel, sehingga sel ini tumbuh tak terkendali (Mardiana, 2009).

Penyebab utama kanker payudara masih belum dapat dipastikan hingga saat ini. Namun, beberapa faktor resiko terjadinya kanker payudara sudah diketahui. Menurut Handayani dkk. (2012), faktor resiko yang menyebabkan kanker payudara antara lain adalah jenis kelamin, usia, riwayat keluarga, genetik, riwayat kanker, paparan radiasi, riwayat kelainan payudara, ras, obesitas, dan riwayat kehamilan. Dari beberapa faktor tersebut, riwayat keluarga dan faktor usia menjadi faktor terpenting.

Riwayat keluarga yang pernah mengalami kanker payudara meningkatkan risiko berkembangnya penyakit ini. Penelitian klinis agregasi kanker payudara familial mengidentifikasi setidaknya ada lima sindroma genetik dengan pola dominan autosomal yang berkaitan dengan kanker payudara. Sindrom ini masing-masing memiliki kaitan mutasi genetik yang muncul secara konsisten. Gen-gen yang terlibat termasuk gen BRCA1 dan BRCA2 (sindroma kanker payudara - ovarium 1 dan 2), p53 (Sindroma LiFraumeni), gen ATM (mutasi ataksia telangiectasia), dan PTEN (penyakit Cowden's) (Ergul and Sazci, 2000 dan Axilbund *et al.*, 2011). Para peneliti menemukan bahwa kerusakan dua gen, yakni *BRCA1* dan *BRCA2* dapat meningkatkan risiko wanita terkena kanker sampai 85% (Handayani dkk., 2012).

Pentingnya faktor usia sebagai faktor risiko diperkuat oleh data bahwa 78% kanker payudara terjadi pada pasien yang berusia lebih dari 50 tahun dan hanya 6% pada pasien yang kurang dari 40 tahun. Rata-rata usia pada saat ditemukannya kanker payudara adalah 64 tahun. Studi juga mengevaluasi peranan faktor gaya hidup dalam perkembangan kanker payudara yang meliputi pestisida, konsumsi alkohol, kegemukan, asupan lemak, dan kurangnya olah fisik (Handayani dkk., 2012). Oleh karena itu, salah satu upaya yang dapat dilakukan untuk mencegah terjadinya kanker payudara adalah dengan menerapkan gaya hidup sehat. Asupan nutrisi menjadi faktor penting dalam mendukung kesehatan payudara, salah satunya dengan mengonsumsi makanan yang mengandung amygdalin (vitamin B17) yang bersifat sebagai antikanker, yaitu beras siger yang terbuat dari ubi kayu *waxy*.

Ada empat tahap pendekatan utama dalam pengendalian kanker yaitu preventif, deteksi dini, diagnosis/pengobatan dan paliatif. Cara pencegahan kanker payudara meliputi pencegahan primer dengan cara promosi dan edukasi pola hidup sehat dan menghindari faktor risiko (riwayat keluarga, tidak punya anak, tidak menyusui, riwayat tumor jinak sebelumnya, obesitas, kebiasaan tinggi lemak kurang serat, perokok aktif dan pasif). Pencegahan sekunder, dengan SADARI (Pemeriksaan Payudara Sendiri), Pemeriksaan klinik payudara CBE (*Clinical*

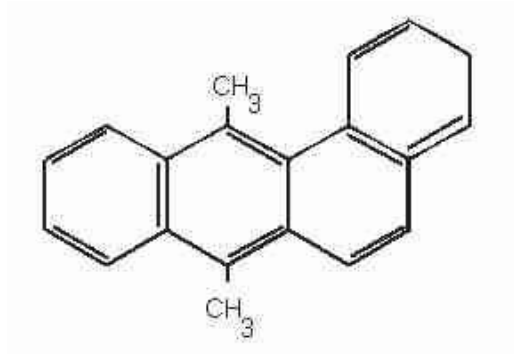
Breast Examination) untuk menemukan benjolan, USG untuk mengetahui batas-batas tumor dan jenis tumor, Mammografi untuk menemukan adanya kelainan sebelum adanya gejala tumor dan metastase. Pencegahan tersier, terdiri dari pelayanan di Rumah Sakit (diagnosa dan pengobatan), dan perawatan paliatif (Hoda *et al.*, 2014).

Deteksi dini terutama pada kasus kanker payudara menekankan diagnosis yang ditemukan pada stadium awal, yang memiliki kesempatan keberhasilan terapi yang lebih tinggi (WHO, 2010). Pengobatan kanker payudara membutuhkan penanganan yang serius, cepat dan terpadu, yang terdiri dari penanganan lokal dan penanganan sistemik. Penanganan lokal didasarkan pada upaya pengambilan jaringan kanker (pembedahan) atau dengan mematikan sel kanker (radioterapi). Sedangkan penanganan sistemik seperti kemoterapi, terapi hormonal, atau *targeted therapy* berusaha meminimalkan efek pengobatan terhadap sel normal disekitarnya. Walaupun kedua jenis penanganan diatas dapat mengobati sebagian besar kanker payudara, namun penanganan tersebut dibatasi beberapa kekurangan (Richard *et al.*, 2015; Safarzadeh *et al.*, 2014). Pengobatan dengan radiasi mampu membunuh sel kanker namun radiasi juga akan membunuh sel normal di sekitarnya. Strategi pemberian kemoterapi, selain memerlukan biaya yang mahal, dapat membawa efek toksisitas, resisten terhadap kemoterapi dan morbiditas akibat terapi seperti diare dan kerontokan rambut (Nagalingam *et al.*, 2014). Selain itu, agen kemoterapi juga tidak efektif untuk melawan sel yang mengalami mutasi p53 (Suyanto dkk., 2008), sehingga perlu dikembangkan alternatif pengobatan kanker yang lebih aman (Richard *et al.*, 2015; Arya *et al.*, 2015).

2.4 7,12-Dimethylbenz(*a*)anthracene (DMBA)

Senyawa 7,12-dimethylbenz(*a*)anthracene (DMBA) adalah zat kimia yang termasuk dalam polisiklik aromatik hidrokarbon (PAH) yang dikenal bersifat karsinogenik, mutagenik, teratogenik, sitotoksik, dan immunosupresif. Senyawa ini ditemukan pada pecahan tar dari asap rokok, sebagaimana pada gas pembuangan mobil dan asap dari tungku perapian (Yu *et al.*, 2004). Menurut

Division of Occupational Health and Safety National Institutes of Health, DMBA yang mempunyai 4 cincin benzen termasuk dalam tujuh PHA yang dapat menyebabkan kanker pada manusia (Al-Attar, 2004). DMBA memiliki rumus empiris $C_{20}H_{16}$ dan memiliki berat molekul 256,34 g/mol. DMBA berbentuk padat, berwarna kuning kehijau-hijauan (Brennan, 2010). Bentuk struktur DMBA dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Struktur DMBA
Sumber: Brennan (2010)

DMBA merupakan karsinogen kimiawi yang mampu menginduksi terjadinya kanker pada glandula mammae tikus dengan histopatogenesis yang mirip dengan histopatogenesis yang terjadi pada manusia (Meiyanto dkk., 2007). Penelitian karsinogenesis glandula mammae dengan menggunakan aplikasi DMBA secara oral pada tikus Sprague dawley merupakan model lesi malignansi glandula mammae pada manusia (Hakkak *et al.*, 2005). Penelitian Meiyanto dkk. (2007), menunjukkan bahwa induksi DMBA dengan dosis 20 mg/kg BB sebanyak 10 kali pada tikus menghasilkan insidensi tumor mencapai 100%. DMBA terbukti dapat menginduksi produksi peningkatan kadar ROS (*Reactive Oxygen Species*) atau radikal bebas yang mengakibatkan peroksidasi lipid, kerusakan DNA, dan deplesi dari sel sistem pertahanan antioksidan (Kasolo *et al.*, 2010).

DMBA memiliki reseptor spesifik yang bernama *aryl hydrocarbon receptor* (AHR). Reseptor ini merupakan protein yang dapat berikatan dengan kontaminan lingkungan seperti struktur PAH dan derivat halogen. Ada banyak AHR di dalam

tubuh manusia seperti di kelenjar reproduksi, terutama di kelenjar payudara (Androutsopoulos *et al.*, 2009). DMBA merupakan senyawa karsinogen spesifik untuk eksperimental kanker payudara dan kanker kulit pada hewan percobaan, tetapi bukan merupakan karsinogen *direct*. Aktivitas karsinogenik dari DMBA terjadi melalui aktivasi metabolisme (biotransformasi) untuk menghasilkan karsinogenesis. Jalur metabolisme DMBA melalui aktivasi enzim sitokrom P450 membentuk *proximate carcinogen* dan *ultimate carcinogen* (Hatim, 2012). Sitokrom P-450 dan microsomal epoxide hydrolase (mEH) memetabolisme DMBA menjadi dua metabolit yaitu metabolit elektrofilik dan metabolit yang mampu membentuk DNA adduct (DNA yang berikatan dengan senyawa karsinogenik). Sitokrom P-450 CYP1B1 mengoksidasi DMBA menjadi 3,4-epoxides yang diikuti dengan hidrolisis epoxides oleh mEH membentuk metabolit *proximate carcinogenic* dan DMBA-3,4-diol. Metabolit ini nantinya dioksidasi oleh CYP1A1 atau CYP1B1 menjadi metabolit *ultimate carcinogenic* (DMBA-3,4-diol-1,2 epoxide). Metabolit aktif dari DMBA adalah DMBA-3,4-diol-1,2 epoxides yang mampu membentuk DNA adduct (Hakkak *et al.*, 2005).

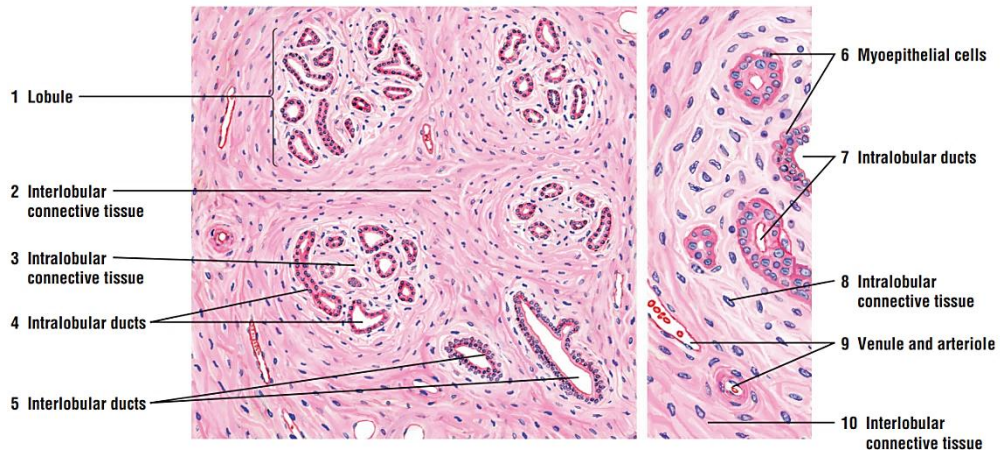
Metabolit DMBA yang membentuk DNA adduct menentukan mutasi dalam gen dan mampu mengendalikan siklus sel, sehingga mendorong pembelahan sel kanker. Senyawa epoxide tersebut nantinya akan berikatan secara kovalen dengan gugus amino eksosiklik deoksiadenosin (dA) atau deoksiguanosin (dG) pada DNA. Interaksi ini (DNA adduct) dapat menginduksi mutasi pada gen-gen penting sehingga menyebabkan inisiasi kanker (Hakkak *et al.*, 2005). Kemampuan metabolit DMBA yang merupakan *ultimate carcinogen* berikatan dengan DNA salah satunya menyebabkan mutasi somatik dari onkogen Harvey Ras-1 pada kodon 61 kanker payudara dan kanker kulit (Hatim, 2012). Selain itu, senyawa 7,12-dimethylbenz(α)anthracene (DMBA) pada aktivasi metabolitnya memproduksi karsinogen pokok, yaitu *dihydrodiolepoxide*, yang dapat memediasi transformasi neoplastik dengan menginduksi kerusakan *deoxyribonucleic acid* (DNA) dan membentuk *reactive oxygen species* (ROS) berlebihan, serta memediasi proses inflamasi kronis (Manoharan and Selvan, 2012).

2.5 Histopatologi

Histologi merupakan studi mikroskopis jaringan normal. Sedangkan histopatologi merupakan disiplin ilmu yang mempelajari atau mengamati mikroskopis jaringan yang berkaitan dengan penyakit sehingga menghasilkan informasi yang akurat untuk keperluan diagnosis (Orchad and Nation, 2012). Penyakit seperti infeksi, peradangan, dan kanker dalam beberapa kondisi hanya dapat diidentifikasi melalui perubahan mikroskopis yang khas pada jaringan karena tidak menunjukkan tanda dan gejala klinis yang jelas dari penyakit. Gambaran histopatologi merupakan standar baku dalam diagnosis kanker payudara (Simatupang, 2017).

2.5.1 Kelenjar mammae

Kelenjar mammae (payudara) merupakan struktur unik dibawah kulit yang hanya dimiliki oleh mamalia. Kelenjar mammae merupakan kelenjar alveolar, kompleks, bercabang (pada wanita terdiri dari 15 sampai 25 lobus), yang dipisahkan oleh jaringan ikat interlobaris yang padat dan lemak (Geneser, 1993). Lobulus terdiri dari tubulus kecil atau duktus intralobularis yang dilapisi oleh epitel kuboid atau kolumnar. Di dasar epitel terdapat sel mioepitel. Tubulus dikelilingi oleh jaringan ikat longgar intralobular yang mengandung fibroblas, limfosit, sel plasma, dan eosinofil. Sedangkan lobus dikelilingi oleh jaringan ikat padat interlobular yang mengandung pembuluh darah, vena, dan arteriol. Setiap lobus dipisahkan oleh jaringan ikat pada interlobular dan duktus laktiferus muncul dari setiap lobus dipermukaan papila mammae sebagai saluran keluarnya air susu (Eroschenko, 2013). Struktur histologi kelenjar mammae dapat dilihat pada Gambar 4.



Gambar 4. Histologi kelenjar mammae
Sumber: Eroschenko (2013)

2.5.2 Gambaran histopatologi menurut tingkat *grading*

Tingkat *grading* dari kanker payudara merupakan penilaian yang menentukan besarnya potensi tumor untuk menjadi agresif. Menentukan tingkat *grading* sangat penting karena dapat membantu para klinisi untuk menentukan tatalaksana kepada pasiennya. Ada tiga tingkat *grading* kanker payudara menurut gambaran histopatologi (Elston and Ellis, 1991), yaitu:

a) *Grade 1 (low grade or well differentiated)*

Sel kanker terlihat sedikit berbeda dari sel normal. Biasanya pertumbuhan kanker ini lambat.

b) *Grade 2 (intermediate grade or moderately differentiated)*

Sel kanker tidak terlihat seperti sel normal. Pertumbuhannya sedikit lebih cepat dibanding yang normal.

c) *Grade 3 (high grade or poorly differentiated)*

Sel kanker terlihat sangat berbeda dari sel normal. Tingkat pertumbuhannya sangat cepat.

Ada perbedaan dalam *scoring system* untuk menentukan tingkat *grading* kanker payudara. Salah satunya adalah *Nottingham Histologic Score system (the Elston-Ellis modifikasi dari Scarff-Bloom-Richardson grading system)* (Elston and Ellis,

1991). Pada sistem skoring ini, ada tiga faktor yang dipertimbangkan oleh patolog dengan diberi skor dari 1-3, yaitu:

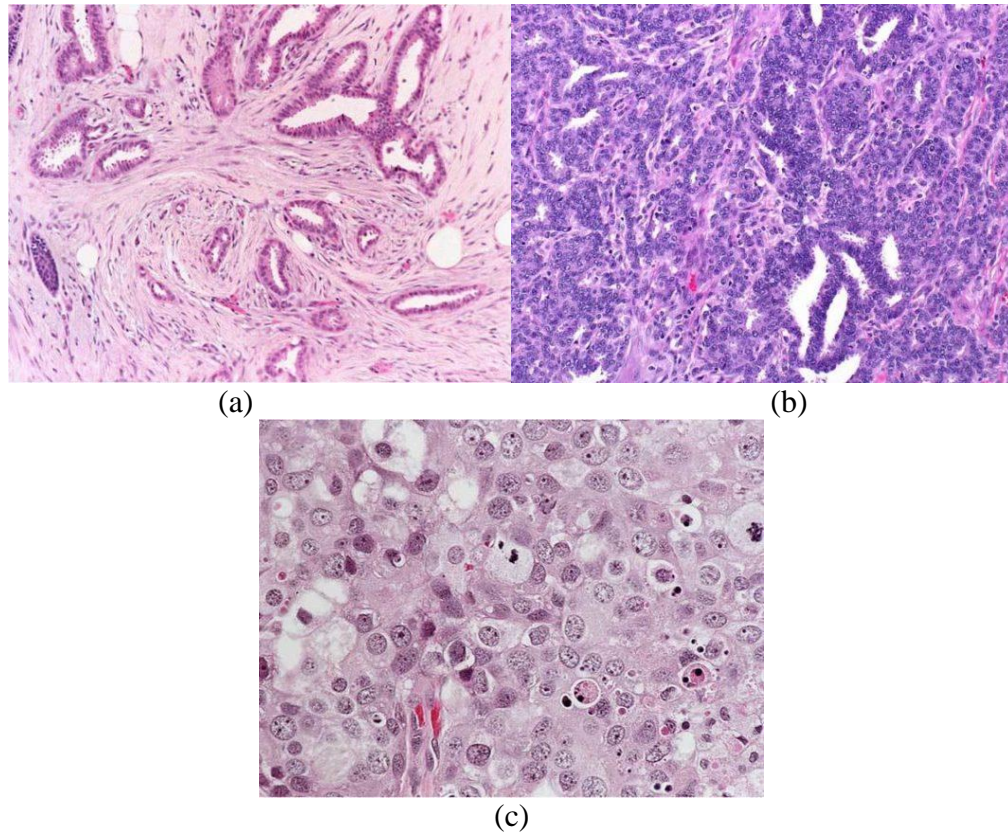
- a) Jumlah formasi kelenjar ("diferensiasi" atau seberapa baik sel-sel tumor mencoba untuk menimbulkan kembali dari kelenjar normal).
 - Skor 1: $> 75\%$ dari area tumor membentuk struktur glandular.
 - Skor 2: $10\% - 75\%$ dari area tumor membentuk struktur glandular.
 - Skor 3: $< 10\%$ dari area tumor membentuk struktur glandular.
- b) Gambaran nukleus ("pleomorfisme" atau bagaimana sel-sel tumor yang rusak terlihat).
 - Skor 1: Nukleus kecil dengan sedikit peningkatan dalam ukuran dibandingkan sel epitel payudara yang normal, kromatin nukleus sama, dan sedikit bervariasi dalam ukuran.
 - Skor 2: Sel-selnya tampak lebih besar dari normal dengan nukleus vesikular terbuka, nukleolus terlihat, dan variabilitas moderate baik dalam ukuran dan bentuk.
 - Skor 3: Nukleus vesikular, nukleolus sering menonjol, ditandai dengan berbagai dalam ukuran dan bentuk, biasanya bentuk yang besar.
- c) Aktivitas mitosis (seberapa banyak sel-sel tumor membelah).
 - Skor 1: ≤ 7 mitosis per 10 lapang pandang.
 - Skor 2: $8-14$ mitosis per 10 lapang pandang.
 - Skor 3: ≥ 15 mitosis per 10 lapang pandang.

Kemudian setiap skor akan ditambah untuk memberi total skor terakhir dengan jarak 3-9. Total skor terakhir ini digunakan untuk menentukan tingkat *grading* seperti berikut ini:

- *Grade 1* dengan skor 3-5
- *Grade 2* dengan skor 6-7
- *Grade 3* dengan skor 8-9

(Elston and Ellis, 1991).

Berikut di bawah ini gambaran histopatologi kanker payudara menurut tingkatan *grading*:



Gambar 5. Histopatologi kanker payudara, (a) *grade 1*, (b) *grade 2*, (c) *grade 3*
Sumber: Johns Hopkins Medicine (2015)

2.6 Profil Kimia Darah

Darah merupakan jaringan ikat yang berperan dalam sistem sirkulasi tubuh dan beredar dalam sistem kardiovaskular. Darah tersusun atas unsur sel diantaranya sel darah merah (eritrosit), sel darah putih (leukosit), dan keping darah (trombosit), serta unsur matriks ekstraseluler, yaitu plasma darah yang berisi protein (Betts *et al.*, 2013). Darah merupakan cairan yang membawa dan mengirimkan zat-zat nutrisi serta oksigen yang dibutuhkan oleh jaringan tubuh, mengangkut bahan-bahan kimia hasil proses metabolisme dari sel kembali ke jantung yang dibuang melalui paru-paru dan ginjal, serta sebagai pertahanan tubuh terhadap virus dan bakteri (Adriani *et al.*, 2010). Komposisi darah terdiri dari

plasma darah dan sel darah. Volume plasma darah yaitu sekitar 55% dari volume total padat yang tersusun atas 90% air dan 10% bahan-bahan terlarut lain berupa zat organik dan non-organik. Sedangkan 45% merupakan sel-sel darah yaitu sel darah merah, sel darah putih, dan keping darah (Nuraeni, 2006).

2.6.1 Eritrosit

Eritrosit merupakan sel darah merah yang mempunyai fungsi utama sebagai pembawa hemoglobin (Guyton and Hall, 2006). Eritrosit membawa hemoglobin dalam sirkulasi darah untuk membawa oksigen dari paru-paru ke jaringan, membawa nutrisi untuk diedarkan ke jaringan tubuh, membawa sisa-sisa hasil metabolisme yang disekresikan ginjal, serta kelancaran sirkulasi darah. Eritrosit terdiri dari 65% air, 33% hemoglobin, dan sisanya terdiri dari sel stroma, lemak, mineral, vitamin, bahan organik lainnya, dan ion K (Kusumawati, 2004).

Keberadaan hemoglobin dalam eritrosit memungkinkan adanya kemampuan untuk mengangkut oksigen, serta menyebabkan warna merah pada darah (Nesheim *et al.*, 1979). Menurut Meyer dan Harvey (2004) faktor yang mempengaruhi jumlah eritrosit dalam sirkulasi darah antara lain hormon *eritropoietin* yang mana hormon tersebut berfungsi merangsang pembentukan eritrosit (eritopoiesis) dengan memicu produksi proeritroblas dari sel-sel hemopoietik dalam sumsum tulang.

Apabila terjadi perubahan fisiologis pada tubuh hewan, maka gambaran total sel darah merah juga ikut mengalami perubahan (Sturkie, 1976). Menurut Suprijatna *et al.* (2005), sel darah merah berfungsi yang salah satunya mengikat oksigen oleh hemoglobin ke dalam sel tubuh dan mengeluarkan karbondioksida dari sel tubuh. Pengikatan oksigen oleh hemoglobin berkaitan dengan total sel darah merah serta berhubungan dengan organ-organ pernafasan. Sehingga apabila total sel darah semakin banyak maka frekuensi pernafasan akan semakin baik pula karena semakin banyak oksigen yang diikat oleh hemoglobin untuk diedarkan ke seluruh tubuh.

Jumlah eritrosit dipengaruhi oleh jenis kelamin, umur, kondisi tubuh, variasi harian dan keadaan stres. Banyaknya jumlah eritrosit yang banyak juga menunjukkan besarnya aktivitas hewan tersebut. Hewan yang aktif bergerak akan memiliki eritrosit yang banyak karena akan mengkonsumsi banyak oksigen, sebab eritrosit berfungsi sebagai transport oksigen dalam darah (Dellman and Brown, 1992). Menurut Santos *et al.* (2016), jumlah eritrosit pada mencit normal berkisar antara 7,1-9,5 juta sel/ mm³. Sedangkan pada manusia, jumlah sel darah merah pada wanita normal kira- kira 4,5 juta sel/mm³ darah, dan untuk laki- laki normal 5 juta/mm³darah. Meskipun demikian nilai-nilai ini dapat turun-naik dalam suatu kisaran yang luas sekali, tergantung pada faktor-faktor seperti ketinggian tempat seorang hidup dan kesehatan (Kimball, 1999).

2.6.2 Leukosit

Leukosit atau sel darah putih merupakan bagian dari sistem pertahanan tubuh yang dapat bergerak. Leukosit berfungsi dalam proses fagositosis dan menyediakan kekebalan terhadap antigen spesifik. Pembentukan leukosit di sumsum tulang belakang (granulosit dan monosit serta sebagian limfosit) dan sebagian lainnya dibentuk di jaringan limfa (limfosit dan sel plasma). Setelah proses pembentukan maka leukosit masuk ke dalam peredaran darah dan menuju ke bagian tubuh dimana leukosit tersebut dibutuhkan (Guyton and Hall, 2010).

Jumlah leukosit pada manusia dewasa normal yaitu berkisar antara 3.200-10.000 sel per mm³ (Kemenkes RI, 2011). Sedangkan jumlah leukosit pada mencit normal berkisar antara 1,9-7,0 ribu/mm³ (Santos *et al.*, 2016). Hewan yang terinfeksi akan mempunyai jumlah leukosit yang banyak, karena leukosit berfungsi melindungi tubuh dari infeksi. Penurunan jumlah leukosit dapat terjadi karena infeksi usus, keracunan bakteri, septicoemia, kehamilan, dan partus. Jumlah leukosit dipengaruhi oleh kondisi tubuh, stress, kurang makan atau disebabkan oleh faktor lain. Faktor-faktor yang mempengaruhi jumlah eritrosit dan leukosit yaitu tergantung pada spesies dan kondisi pakannya, selain itu juga bahan organik yang terkandung seperti glukosa, lemak, urea, asam urat, dan

lainnya. Umur, kondisi lingkungan, dan musim juga sangat mempengaruhi jumlah eritrosit dan leukosit (Pearce, 1989).

2.6.3 Hemoglobin

Hemoglobin adalah komponen yang berfungsi sebagai alat transportasi oksigen (O_2) dan karbondioksida (CO_2) (Kemenkes RI, 2011). Hemoglobin dalam eritrosit memungkinkan timbulnya kemampuan untuk mengangkut oksigen, serta penyebab warna merah pada darah (Frandsen *et al.*, 2009; Sonjaya, 2012). Hemoglobin mengikat O_2 untuk membentuk oksihemoglobin (Ganong, 2003). Kandungan O_2 yang rendah dalam darah menyebabkan peningkatan produksi hemoglobin dan jumlah eritrosit (Swenson, 1993; Schalm *et al.*, 2010). Penurunan kadar hemoglobin terjadi karena adanya gangguan pembentukan eritrosit (erythropoiesis) (Sonjaya, 2012).

Menurut Santos *et al.* (2016), kadar hemoglobin mencit normal berkisar antara 11,6-15,8 g/dL. Jumlah hemoglobin di dalam darah dipengaruhi oleh umur, jenis kelamin, keadaan fisik, cuaca, tekanan udara, penyakit, dan jumlah sel darah merah. Kadar hemoglobin berbanding lurus dengan jumlah sel darah merah, semakin tinggi jumlah sel darah merah maka akan semakin tinggi pula kadar hemoglobin dalam sel darah merah tersebut (Haryono, 1978). Kadar hemoglobin dipengaruhi oleh kadar oksigen dan jumlah eritrosit, sehingga ada kecenderungan jika jumlah eritrosit rendah, maka kadar hemoglobin akan rendah dan jika oksigen dalam darah rendah, maka tubuh terangsang meningkatkan produksi eritrosit dan hemoglobin (Schalm *et al.*, 2010). Peningkatan konsentrasi hemoglobin juga bisa disebabkan oleh lisisnya eritrosit. Menurut Vijayanand *et al.* (2005), ketika eritrosit berinteraksi dengan permukaan biomaterial, membran selnya mengalami stres yang berlebihan sehingga bisa menyebabkan hemolisis. Eritrosit yang mengalami lisis akan melepaskan hemoglobin sehingga kadar hemoglobin dalam darah menjadi tinggi. Hemoglobin yang keluar dari sel darah merah yang lisis, sudah tidak dapat berfungsi untuk mengikat O_2 dan CO_2 .

2.6.4 Hematokrit

Hematokrit adalah fraksi sel di dalam darah (Cunningham, 2002). Hematokrit menunjukkan besarnya volume sel darah merah di dalam 100 mm^3 darah dan dinyatakan dalam persen (Hoffbrand dan Pettit, 1987). Hematokrit merupakan indikasi proporsi sel dan cairan di dalam darah. Menurut Santos *et al.* (2016), nilai hematokrit mencit normal berkisar antara 37,4–51,7%. Hematokrit yang rendah dapat mengindikasikan beberapa kelainan antara lain anemia, hemoragi, kerusakan sumsum tulang belakang, kerusakan sel darah merah, malnutrisi, myeloma, rheumatoid, dan arthritis. Nilai hematokrit yang tinggi sebaliknya akan mengindikasikan dehidrasi, eritrositosis, dan polisitemia vena. Selain itu hematokrit juga berhubungan dengan perubahan tekanan darah (Schalm *et al.*, 1975).

Nilai hematokrit merupakan suatu cara yang digunakan dalam menentukan jumlah sel darah merah yang terlalu tinggi, terlalu rendah, atau normal. Hematokrit merupakan ukuran yang menentukan banyaknya sel darah merah dalam satu militer darah atau disebut juga perbandingan antara sel darah merah dengan komponen darah lainnya. Beberapa faktor yang mempengaruhi nilai hematokrit adalah jenis kelamin, spesies, jumlah sel darah merah, aktivitas dan keadaan patologis, serta ketinggian tempat. Nilai hematokrit berbanding lurus dengan jumlah sel darah merah, sehingga apabila jumlah sel darah merah meningkat maka nilai hematokrit juga meningkat (Sloane, 2004).

III. METODE PENELITIAN

3.1 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di kandang hewan percobaan, Jurusan Teknologi Hasil Pertanian, Laboratorium Pengujian Mutu Hasil Pertanian Fakultas Pertanian, Universitas Lampung dan Laboratorium Patologi Balai Besar Penyidikan dan Pengujian Veteriner Regional III Provinsi Lampung pada bulan Maret sampai Mei 2021.

3.2 Bahan dan Alat Penelitian

Bahan-bahan yang digunakan dalam pembuatan beras siger adalah ubi kayu *waxy* yang diperoleh dari Desa Wonodadi, Kecamatan Gading Rejo, Kabupaten Pringsewu, Provinsi Lampung. Hewan percobaan yang digunakan adalah mencit betina berumur 2 bulan dari Balai Besar Penyidikan dan Pengujian Veteriner Regional III Provinsi Lampung. Bahan-bahan yang digunakan dalam pembuatan ransum adalah beras IR-64, CMC, air, pati jagung, minyak jagung, sukrosa, cholin, L-cystine, vitamin *mix*, mineral *mix*, kasein. Bahan-bahan kimia yang digunakan adalah DMBA, kloroform, formalin 10%, larutan Xylol, etanol, parafin, Harri's Hematoxylin, dan eosin.

Alat-alat yang digunakan dalam pembuatan beras siger adalah mesin pembutir ekstruder, mixer, timbangan, ayakan, loyang, baskom, saringan, mesin pamarut, kompor, panci. Alat-alat lain yang digunakan adalah jarum suntik, alat-alat gelas, tabung EDTA, *Hematology Analyzer*, kandang mencit, botol minum, dan wadah pakan mencit.

3.3 Metode Penelitian

Penelitian disusun dalam Rancangan Acak Lengkap (RAL) non faktorial dengan 6 kali ulangan. Penelitian dilakukan menggunakan 24 ekor mencit betina yang terbagi menjadi 4 kelompok perlakuan yaitu K- (mencit sehat yang diberi ransum standar), K+ (mencit dengan kanker payudara yang diberi ransum standar), BS (mencit dengan kanker payudara yang diberi ransum beras siger), dan BP (mencit dengan kanker payudara yang diberi ransum beras IR-64). Mencit akan diadaptasikan dalam kandang percobaan selama 7 hari. Kemudian diberikan senyawa DMBA secara intraperitoneal dengan dosis 20 mg/kg BB pada kelompok K+, BS, dan BP, dalam waktu seminggu 2 kali selama 3 minggu. Setiap kelompok akan diberikan perlakuan berupa komposisi ransum yang mengacu pada standar AIN-93M yang telah dimodifikasi dan disusun secara isokalori dan isoprotein. Mencit dipelihara selama 28 hari setelah terbentuk kanker payudara, serta diberi makan dan minum secara *ad libitum*.

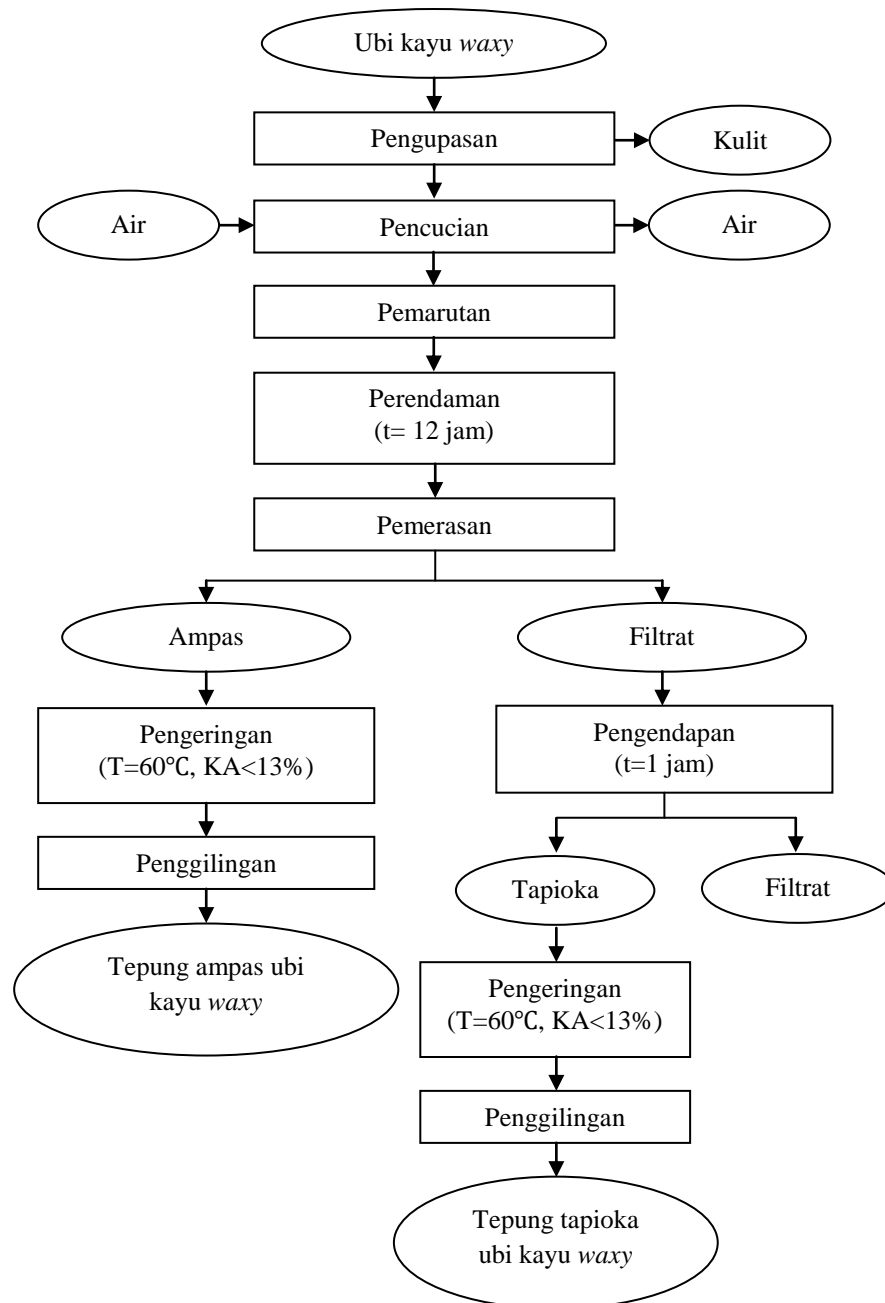
Analisis deksriptif diterapkan pada data histopatologi kelenjar mammae dan analisis statistik diterapkan pada data profil kimia darah. Kesamaan ragam data diuji dengan uji Barlett dan kemenambahan data diuji dengan uji Tuckey. Data dianalisis dengan sidik ragam untuk mendapatkan penduga ragam galat dan uji signifikansi untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan antar perlakuan. Analisis data lebih lanjut dengan menggunakan uji Beda Nyata Terkecil (BNT) pada taraf 5%.

3.4 Pelaksanaan Penelitian

3.4.1 Persiapan bahan baku pembuatan beras siger

Bahan baku yang digunakan dalam pembuatan beras siger yaitu tepung ampas dan tapioka dari klon ubi kayu *waxy*. Ubi kayu dikupas kulitnya, kemudian dicuci lalu diparut dan direndam dalam air selama 12 jam. Ubi kayu kemudian diperas hingga diperoleh filtrat dan ampas ubi kayu. Filtrat didiamkan selama 1 jam

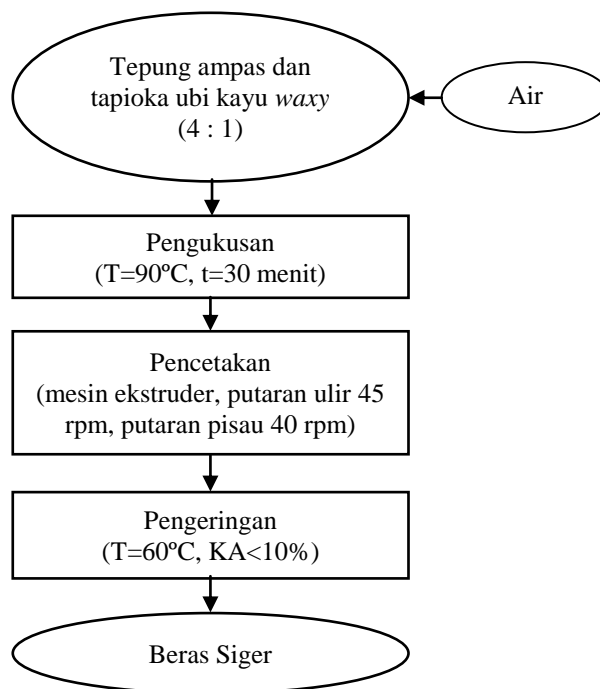
hingga diperoleh endapan tapioka dan dikeringkan pada oven suhu 60°C hingga kadar air kurang dari 13%, kemudian digiling menjadi tepung tapioka. Ampas ubi kayu dikeringkan pada oven suhu 60°C hingga kadar air kurang dari 13% dan digiling menjadi tepung ampas ubi kayu. Diagram alir proses pembuatan tepung ampas ubi kayu dan tapioka disajikan pada Gambar 6.



Gambar 6. Diagram alir persiapan bahan baku pembuatan beras siger
Sumber: Subeki *et al.* (2020b)

3.4.2 Pembuatan beras siger

Pembuatan beras siger dilakukan dengan mencampurkan tepung ampas ubi kayu dan tapioka dengan perbandingan 4:1, dengan penambahan air 30% menggunakan mixer lalu dikukus pada suhu 90°C selama 30 menit. Selanjutnya bahan dimasukkan dalam mesin ekstruder ulir tunggal pada putaran ulir 45 rpm dan putaran pisau potong 40 rpm hingga diperoleh butiran beras siger. Selanjutnya dikeringkan pada oven suhu 60°C hingga kering dengan kadar air kurang dari 10%. Diagram alir proses pembuatan beras siger dari ubi kayu *waxy* dapat dilihat pada Gambar 7.



Gambar 7. Diagram alir pembuatan beras siger
Sumber: Subeki *et al.* (2020b)

3.4.3 Induksi kanker payudara dengan DMBA

Mencit diadaptasikan terlebih dahulu selama 7 hari di Kandang Percobaan Jurusan Teknologi Hasil Pertanian, Fakultas Pertanian, Universitas Lampung dan diberikan makan dan minum secara *ad libitum*. Kemudian mencit dikelompokkan menjadi 4 kelompok masing-masing berisi 6 ekor, dengan perlakuan K-, K+, BS

dan BP. Kelompok mencit K- tidak diinduksi DMBA, sedangkan kelompok mencit K+, BS, dan BP diinduksi DMBA dengan dosis 20 mg/kg BB secara intraperitoneal, setiap 2 hari sekali. Mencit dipelihara selama 3 minggu hingga terbentuk kanker payudara, setelah itu diberi perlakuan ransum standar untuk kelompok K- dan K+, ransum beras siger untuk kelompok BS dan ransum beras IR-64 untuk kelompok BP pada tahap selanjutnya.

3.4.4 Uji pemberian beras siger terhadap gambaran histopatologi kelenjar mammae dan profil kimia darah mencit yang diinduksi DMBA

Mencit dibagi menjadi 4 kelompok dengan masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor yang ditempatkan dalam kandang terpisah. Setelah terbentuk kanker payudara, mencit diberi perlakuan berupa komposisi ransum yang mengacu pada standar AIN-93M yang telah dimodifikasi dan disusun secara isokalori dan isoprotein. Perlakuan ransum yang diberikan terbagi atas ransum standar, ransum beras siger, dan ransum beras IR-64. Komposisi ransum standar mencit berdasarkan AIN-93M yang telah dimodifikasi disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2. Komposisi ransum standar menurut AIN-93M

Komposisi	Jumlah (g/kg diet)
Karbohidrat (pati jagung)	570
Protein (kasein)	140
Sukrosa	100
Lemak (minyak jagung)	40
Serat (CMC)	50
Mineral mix	35
Vitamin mix	10
Air	50,7
L-cystine	1,8
Cholin	2,5
Total	1000

Sumber : Reeves *et al.* (1993) yang telah dimodifikasi

Pemberian ransum dilakukan setiap hari, dan mencit dipelihara selama 28 hari setelah terbentuk kanker payudara, serta diberi makan dan minum secara *ad libitum*. Pengamatan dilakukan pada hari ke-28 terhadap gambaran histopatologi

kelenjar mammae dan profil darah mencit. Sebelum dilakukan penyusunan ransum perlakuan perlu diketahui kandungan kimiawi terhadap beras siger dan beras padi IR-64. Kandungan kimiawi beras siger dan beras IR-64 dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Kandungan kimiawi beras siger dan beras IR-64

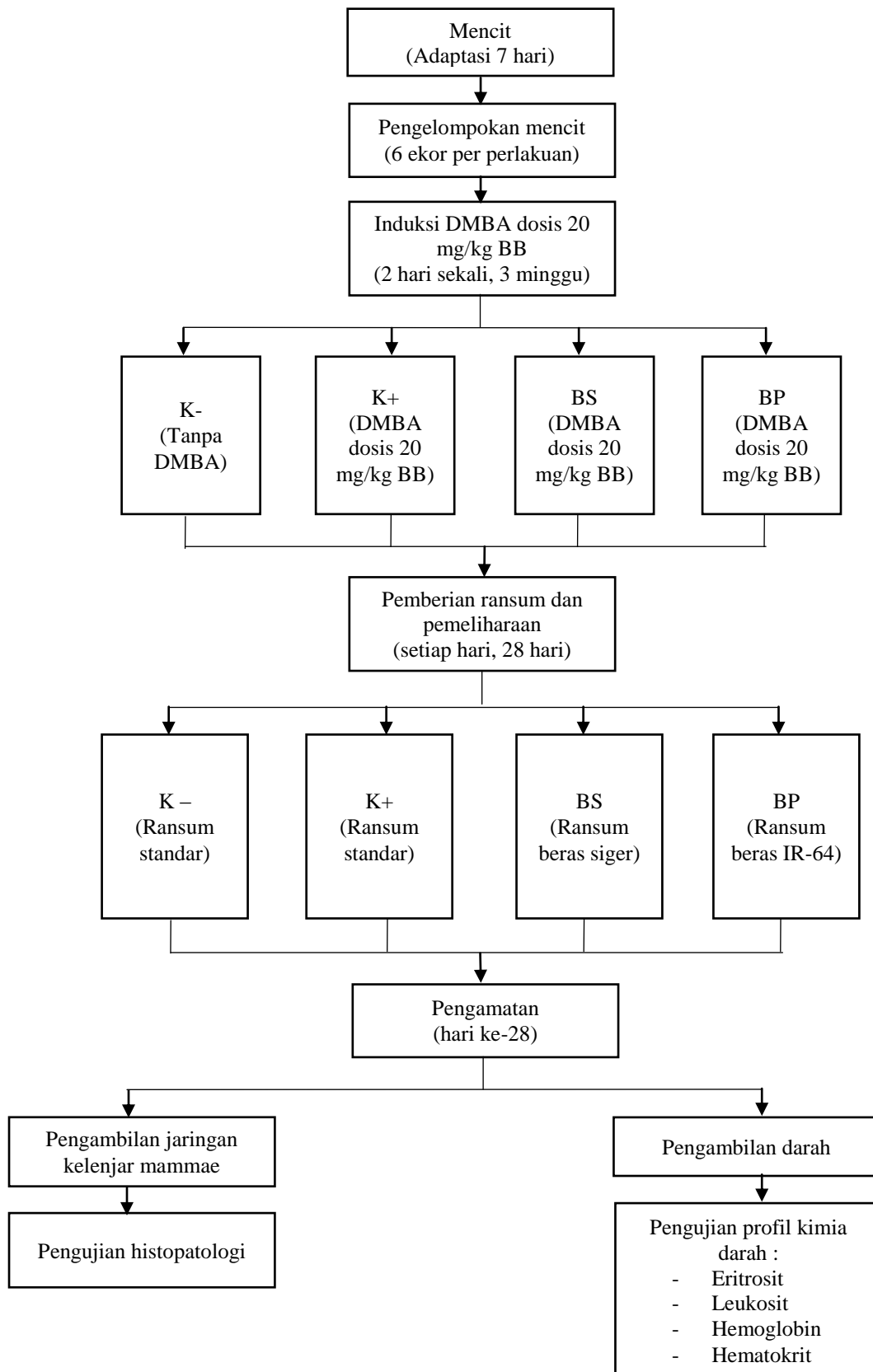
Parameter	Persentase (%)	
	Beras Siger	Beras IR-64
Air	9,81	10,14
Abu	0,47	0,98
Lemak	0,90	0,45
Protein	2,13	8,25
Serat kasar	4,79	0,20
Karbohidrat	81,90	79,98

Sumber: Subeki *et al.* (2020b)

Perlakuan yang diberikan pada mencit yaitu berupa komposisi ransum standar AIN-93M yang dimodifikasi, ransum standar yang disubstitusi 500 gram beras siger, dan ransum standar yang disubstitusi 500 gram beras padi IR-64. Komposisi ransum perlakuan seperti pada Tabel 4. Pelaksanaan penelitian dapat dilihat pada Gambar 8.

Tabel 4. Komposisi ransum sebagai perlakuan

Komposisi (g)	Perlakuan			
	K- (AIN-93M)	K+ (AIN-93M)	BS (Beras siger)	BP (Beras IR-64)
Tepung beras siger	-	-	500	-
Tepung beras IR-64	-	-	-	500
Pati jagung	570	570	158,9	163,91
Kasein	140	140	129,35	98,75
Minyak jagung	40	40	35,5	37,75
CMC	50	50	26,05	49
Air	50,7	50,7	1,65	0
Mineral mix	35	35	32,65	30,1
Vitamin mix	10	10	10	10
Sukrosa	100	100	100	100
L-cystine	1,8	1,8	1,8	1,8
Cholin	2,5	2,5	2,5	2,5
Total	1000	1000	998,4	993,81
Total Energi (Kal)	3516	3516	3516	3516
Total Protein	12%	12%	12,08%	12,60%



Gambar 8. Alur pelaksanaan penelitian

3.5 Pengamatan

Pengamatan dilakukan terhadap gambaran histopatologi kelenjar mammae dan profil kimia darah, yaitu eritrosit, leukosit, hematokrit, dan hemoglobin.

3.5.1 Histopatologi kelenjar mammae

Pengamatan terhadap jaringan kelenjar mammae mencit diawali dengan mematikan mencit dengan cara narkose menggunakan kloroform terlebih dahulu. Setelah itu dilanjutkan dengan pembedahan untuk mengambil kelenjar mammae pada mencit dan dilanjutkan dengan pembuatan preparat. Prosedur pembuatan preparat berdasarkan metode pembuatan preparat histopatologi dari Balai Besar Penyidikan dan Pengujian Veteriner Regional III Provinsi Lampung, yang mengacu pada Suvarna *et al.*, (2013).

Pembuatan preparat histopatologi dilakukan pada 4 kelompok mencit (K-, K+, BS dan BP) melalui tahap fiksasi, dehidrasi, embedding, parafin blok, pemotongan, pewarnaan dan *mounting*. Fiksasi dilakukan dengan menyimpan potongan jaringan ke dalam *buffered neutral formalin* 10% selama 24 jam. Jaringan didehidrasi menggunakan *tissue processor* yang di dalamnya terdapat etanol bertingkat 70%, 80%, dan 90%, absolut I, absolut II, absolut III, masing-masing dilakukan selama 60 menit. Setelah dehidrasi selesai kemudian dilakukan penjernihan dengan menggunakan xylol I, xylol II, dan xylol III. Jaringan selanjutnya diinfiltrasi parafin cair 2 kali masing-masing 1 jam, dicetak, kemudian dipotong dengan mikrotom 3-5 mikron (Suvarna *et al.*, 2013).

Pewarnaan Hematoxylin Eosin dimulai dengan deparafinisasi menggunakan xylol I, xylol II, dan xylol III masing-masing dilakukan selama 5 menit. Preparat dimasukkan ke dalam etanol absolut I, absolut II, absolut III, etanol 90%, etanol 80%, dan etanol 70% masing-masing selama 5 menit. Preparat selanjutnya dibilas dengan aquadest dan direndam dalam Hematoxylin selama 5 menit, kemudian dibilas kembali menggunakan air mengalir selama 5 menit, selanjutnya direndam

dalam Eosin selama 3-5 menit. Preparat direndam ke dalam etanol 70%, etanol 80%, etanol 90%, absolut I, absolut II, dan absolut III masing-masing selama 3 menit; xylol I, xylol II, dan xylol III masing-masing selama 5 menit. Tahap terakhir ditutup dengan entellan dan gelas penutup (Suvarna *et al.*, 2013).

Slide preparat kemudian diamati dibawah mikroskop cahaya dengan perbesaran 100x dan dibaca berdasarkan parameter mikroskopis *grading* histologi dengan kriteria sistem skoring histologi *Nottingham (the Elston-Ellis modifikasi dari Scarff-Bloom-Richardson grading system)* (Elston and Ellis, 1991). Penilaian kanker dilakukan oleh ahli patologi anatomi dengan didasarkan pada formasi tubular (kelenjar), pleomorfisme inti sel, dan mitosis sel. Skala penilaian ini terlihat pada 3 gambaran sel yang berbeda dan diklasifikasikan masing-masing skor dari 1-3, dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Sistem skoring *nottingham*

Skor	1	2	3
Formasi tubular (kelenjar)	> 75% dari area tumor membentuk struktur glandular.	10% - 75% dari area tumor membentuk struktur glandular.	< 10% dari area tumor membentuk struktur glandular.
Pleomorfisme inti sel	Nukleus kecil dengan sedikit peningkatan ukuran dibandingkan sel epitel payudara yang normal, garis luar teratur, kromatin nukleus seragam, dan sedikit bervariasi dalam ukuran.	Sel-selnya tampak lebih besar dari normal dengan nukleus vesikular terbuka, nukleolus terlihat, dan variabilitas sedang dalam ukuran dan bentuk.	Nukleus vesikular, nukleolus menonjol, variasi ukuran dan bentuk yang mencolok, biasanya bentuk yang sangat besar dan aneh.
Mitosis sel	≤ 7 mitosis per 10 lapang pandang.	8-14 mitosis per 10 lapang pandang.	≥ 15 mitosis per 10 lapang pandang.

Sumber: Elston and Ellis (1991)

Kemudian setiap skor akan dijumlahkan untuk menentukan derajat diferensiasi atau tingkat *grading* kanker payudara dengan jarak 3-9 seperti pada Tabel 6.

Tabel 6. *Grading* histologi

<i>Grading</i> Histologi	Total Skor	Deskripsi
<i>Grade 1</i> (diferensiasi baik)	3-5	Terdiferensiasi dengan baik, sel kanker tumbuh lebih lambat dan lebih mirip jaringan payudara normal.
<i>Grade 2</i> (diferensiasi sedang)	6-7	Cukup dapat dibedakan, sel kanker tumbuh dengan cepat.
<i>Grade 3</i> (diferensiasi buruk)	8-9	Kurang terdiferensiasi, sel kanker terlihat sangat berbeda daripada sel normal dan mungkin akan tumbuh dan menyebar lebih cepat.

Sumber: Elston and Ellis (1991)

3.5.2 Profil kimia darah

Pengamatan terhadap profil kimia darah dilakukan di Laboratorium Patologi Balai Besar Penyidikan dan Pengujian Veteriner Regional III Provinsi Lampung.

Pengambilan darah mencit dilakukan pada jantung mencit dengan menggunakan jarum suntik sebanyak 1 cc. Darah kemudian ditampung dalam tabung EDTA 3 mL yang berisi antikoagulan K2 dan segera dihomogenkan dengan cara membolak-balikkan tabung beberapa kali untuk menghindari penggumpalan trombosit dan pembekuan darah (Gandasoebrata, 1999). Jumlah eritrosit, jumlah leukosit dan kadar hemoglobin dianalisis menggunakan *Hematology Analyzer* dan dibaca hasilnya.

Nilai hematokrit dianalisis menggunakan metode Gandasoebrata (1999) yaitu darah mencit dihisap dengan hematokrit kapiler sebanyak tiga per empat.

Kemudian ditutup bagian bawah dengan parafin. Lalu dimasukkan ke dalam sentrifuse 30 menit dengan kecepatan 4000 rpm dengan bagian yang tertutup mengarah keluar. Baca hasilnya dengan memperhatikan warna plasma di atas yang warna kuning, tebalnya lapisan putih di atas sel-sel merah yang tersusun dari leukosit dan trombosit (*buffy coat*) serta volume sel-sel darah merah.

V. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

1. Pemberian beras siger dari klon ubi kayu *waxy* pada mencit yang diinduksi DMBA menyebabkan penurunan derajat diferensiasi menjadi baik dengan gambaran histopatologi sel kanker mammae sama dengan jaringan payudara normal.
2. Pemberian beras siger dari klon ubi kayu *waxy* pada mencit yang diinduksi DMBA memberikan jumlah eritrosit (5,38 juta/mm³), leukosit (4,00 ribu/mm³), hemoglobin (9,25 g/dL) dan hematokrit (30 %).

5.2 Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh peningkatan konsentrasi beras siger klon ubi kayu *waxy* terhadap gambaran histopatologi kanker payudara dan profil kimia darah mencit yang diinduksi DMBA.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh lama waktu pemberian beras siger klon ubi kayu *waxy* terhadap gambaran histopatologi kanker payudara dan profil kimia darah mencit yang diinduksi DMBA.

DAFTAR PUSTAKA

DAFTAR PUSTAKA

- Adriani, L., Hernawan, E., Kamil, K.A., dan Mushawwir, A. 2010. *Fisiologi Ternak*. Widya Padjajaran. Bandung. hlm 93-95.
- Aiemnaka, P., Wongkaew, A., Chanthaworn, J., Nagashima, S.K., Boonma, S., Authapun, J., Jenweerawat, S., Kongsila, P., Kittipadakul, P., Nakasathien, S., Sreewongchai, T., Wannarat, W., Vichukit, V., Lavallo, L.A.B.L., Ceballos, H., Rojanaridpiched, C., and Phumichai, C. 2012. Molecular characterization of a spontaneous *waxy* starch mutation in cassava. *Crop Science*. 52:2121-2130.
- Akrom, Mustafa, Marstyawan, dan Mubarika. 2013. Efek kemopreventif dan antihematotoksik minyak biji jinten hitam. *Jurnal Media Farmasi*. 10(2):56-70.
- Al-Attar, A.M. 2004. The influence of dietary grape seed oil on dmbs-induced liver enzymes disturbance in the frog, *Rana ridibunda*. *Pakistan Journal of Nutrition*. 3(5):304-309.
- Al-Fajar, B., Mardina, F., dan Alitrah, N.R. 2019. Pemberian ekstrak daun *Sphagneticola trilobata* terhadap profil eritrosit dan leukosit (*Mus musculus*) yang diinduksi 7,12 dimethylbenz(a)anthracene (DMBA) pada jaringan payudara. *Jurnal Jeumpa*. 6(1):184-195.
- Al-Rasyid, H., Winanti, D.D.T., dan Subeki. 2019. Scale Up Produksi Beras Siger dari Klon Ubi Kayu *Waxy* Kapasitas 100 Kg per Jam. In: *Semnas Tektan Polinela 2019, 7 November 2019*. Bandar Lampung.
- Almatsier, S. 2001. *Prinsip Dasar Ilmu Gizi*. PT Gramedia Pustaka Utama. Jakarta.
- Androutsopoulos, V.P., Tsatsakis, A.M., Spandidos, D.A. 2009. Cytochrome P450 CYP1A1: Wider roles in cancer progression and prevention. *BMC Cancer*. 9(187):1-17.

- Arya, R.K., Singh, A., Yadav, N.K., Cheruvu, S.H., Hossain, Z., Meena, S., Maheshwari, S., Singh, A.K., Shahab, U., Sharma, C., Singh, K., Narender, T., Mitra, K., Arya, K.A., Singh, R.K., Gayen, J.R., and Datta, D. 2015. Anti-breast tumor activity of Eclipta extract in-vitro and in-vivo: novel evidence of endoplasmic reticulum specific localization of Hsp60 during apoptosis. *Scientific reports*. 5(18457): 1-14.
- Badan Pusat Statistik. 2018. *Luas Panen dan Produksi Ubi Kayu Menurut Provinsi, 2014-2018*. BPS – Statistics Indonesia. Jakarta.
- Betts, J.G., Desaix, P., Johnson, E., Johnson, J. E., Korol, O., Kruse, D., Poe, B., Wise, J.A., Womble, M., and Young, K.A. 2013. *Anatomy & Physiology Openstax College*. Rice University. Houston-Texas.
- Brennan, C. 2010. *Use of DMBA in Animals*. Sigma-Aldrich. USA.
- Ceballos, H., Sánchez, T., Tofiño, A.P., Rosero, A., Dufour, D., Smith, A., Denyer, K., Pérez, J.C., Morante, N., Calle, F., Lentini, Z., Fregene, M., and Mestres, C. 2007. Development and Identification of Cassava Clones With Special Starch Characteristics. (Proceedings). The 4th International Conference on Starch Technology. 6-7 November 2007, Bangkok.
- Chang, H.K., Shin, M.S., Yang, H.Y., Lee, J.W., Kim, Y.S., Lee, M.H., Kim, J., Kim, K.H., and Kim, C.J. 2006. Amygdalin induces apoptosis through regulation of bax and Bcl-2 expressions in Human DU145 and LNCaP prostate cancer cells. In *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 29(8):1597-1602.
- Ciaramella, P., Corona, M., Ambrosio, R., Consalvo, F., dan Persechino, A. 2005. Haematological profile on non-lactating Mediterranean Buffaloes (*Bubalus bubalis*) ranging in age from 24 months to 14 years. *Research in Veterinary Science*. 79: 77–80.
- CMIC (Chinese Medicine Industry Council) of Australia Ltd. 2020. *Scheduling Evaluation Report: Application to Amend the Poisons Standard with Respect to Amygdalin and Hydrocyanic Acid for Human Therapeutic Use*. Australia. Pp 31.
- Cortes, M.L., Gracia-Escudero, V., Hughes, M., Izquierdo, M. 2002. Cyanide by stander effect of the linamarase/linamarin killer suicide gene therapy system. *The Journal of Gene Medicine*. 407 – 414.
- Culbert, M. 1983. *What the Medical Establishment Won't Tell You That Could Save Your Life*. Donning Co. California.
- Cunningham, J.G. 2002. *Textbook of Veterinary Physiology*. Ed ke-3. W.B. Saunders Company. Philadelphia (US).

- Dellman, H.D., and Brown, E.M. 1992. *Veterinary Histology and Outline Atlas*. Dalam Hartono, R. *Buku Teks Histologi Veteriner II Edisi ke 3*. Universitas Indonesia, UI Press. Jakarta.
- Demiate, I.M., and Kotovicz, V. 2011. Cassava starch in the Brazilian food industry. *Journal of Food Science and Technology*. 31: 388–397.
- Elizabeth, J. C. 2009. *Buku Saku Patofisiologi Corwin*. Aditya Media. Jakarta. 842 Hlm.
- Elston, C.W., dan Ellis, I.O. 1991. Pathological prognostic factor in breast cancer. I. The value of histological *grade* in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 19:403-410.
- Eroschenko, V.P. 2013. *Atlas of Histology*. Edisi ke 12. Lippincott Williams & Wilkins. Baltimore, MD. pp: 548-549.
- FAO. 2011. *The Cassava Transformation in Africa*. The Food and Agriculture Organization of The United Nations (FAO).
- Fitricia, I., Winarni, D., dan Pidada, R. 2012. Pengaruh pemberian tomat (*Solanum lycopersicum* l.) terhadap histologi kelenjar mammae mencit yang diinduksi 7,12- dimetilbenz(a)antrasena (DMBA). *Jurnal Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Airlangga*. 2(15) : 9.
- Frandsen, R.D., Wike, W.L., and Fails, A.D. 2009. *Anatomy and Physiology of Farm Animals*. 7th Ed. Wiley-Blackell, Ames, Iowa.
- Fristiohady, A., dan Haruna, L.A. 2020. Review jurnal: Potensi spons laut sebagai antikanker payudara. *Jurnal Mandala Pharmacoon Indonesia*. 6(1): 30-51.
- Gandasoebrata, R. 1999. *Penuntun Laboratorium Klinik*. Penerbit Dian Rakyat. Jakarta. 159 Hlm.
- Ganong, W. F. 2003. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Edisi ke-20*. Penerbit EGC. Jakarta.
- Geneser, F. 1993. *Textbook of Histology*. Copenhagen. Denmark.
- Griffin, E. G. 1974. *World Without Cancer, The Story of Vitamin B17- Part 1*. American Media. Thousand Oaks, California.
- Gustiana, M. 2019. Enkapsulasi Pembuatan Beras Siger dari Ubi Kayu (*Manihot esculenta*) Menggunakan Lesitin Kedelai. (Skripsi). Universitas Lampung. Bandar Lampung.
- Guyton, A. C. and Hall, J. E. 2006. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Penerjemah : Irawati Setiawan. Penerbit EGC. Jakarta.

- Guyton, A.C and Hall, J.E. 2010. *Fisiologi Kedokteran* edisi ke 12. Penerjemah: Widjajakusuma MH dan Tanzil A. Jakarta. 612 Hlm
- Hakkak, R., Holley, A.W., MacLeod, S.L., Simpson, P.M., Fuchs, G.J., Jo, C.H., Emmons, T.K., and Korourian, S. 2005. Obesity promotes 7,12-dimethylbenz(a)anthracene induced mammary tumor development in female zucker rats. *Breast Cancer Research*. 7(5):627-633.
- Halim. 2012. Beras Siger, Nasi atau Singkong?. <http://www.polinela.ac.id/>. Diakses pada 21 Desember 2020.
- Handayani, L., Suharmiati, dan Ayuningtyas, A. 2012. *Menaklukkan Kanker Serviks dan Kanker Payudara dengan 3 Terapi Alami*. PT AgroMedia Pustaka. Jakarta.
- Hartati, I., Kurniasari, L., dan Yulianto, M.E. 2008. Inaktivasi enzimatis pada produksi linamarin dari daun singkong sebagai senyawa anti neoplastik. *Momentum*. 4 (2): 1 – 6.
- Haryono, B. 1978. *Hematologi Klinik*. Bagian Kimia Medik Veteriner. Fakultas Kedokteran Hewan. Universitas Gadjah Mada. Yogyakarta.
- Hatim, N.B. 2012. Aktivitas Antikanker Ekstrak Etanol Daun Surian (*Toona sinensis*) pada Tikus Betina *Sprague Dawley* yang diinduksi 7,12-dimetilbenz(a)antrasena.(Skripsi). Institut Pertanian Bogor. Bogor.
- Hidayat, B. 2016. Prospek Pengembangan dan Teknologi Pengolahan Beras Siger (Tiwul dan Oyek yang telah Dimodifikasi). *Pidato Ilmiah Rapat Senat Terbuka dalam Rangka Dies Natalis ke XXXXII Politeknik Negeri Lampung, 7 April 2016*. Bandar Lampung.
- Hoda, S.A., Brogi, E., Koerner, F.C., and Rosen, P.P. 2014. *Rosen's Breast Pathology Ed ke-4*. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia. 1400 hlm.
- Hoffbrand, A.V., dan Pettit, J.E. 1987. *Haematologi*. Penerbit Egc. Jakarta.
- Husain, N.P., Kairupan, C.F., dan Durry, M.F. 2015. Gambaran histopatologik payudara mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi dengan senyawa karsinogenik benzo(α)pyrene dan diberikan ekstrak buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.). *Jurnal e-Biomedik*. 3 (1): 1 – 10.
- Jayalekshmi, P., Varughese, S.C., Kalavathi, Nair, M.K., Jayaprakash, V., Gangadharan, P., Nair, R.R.K., and Akiba, S. 2009. A nested case-control study of female breast cancer in Karunagappally Cohort in Kerala, India. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 10 : 241 – 245.

- Jarocho, D., and Majka, M. 2011. Influence of amygdalin on biology of cervical carcinoma cells. In *Abstract of the 2nd Congress of Biochemistry and Cell Biology*. p.280.
- Johns Hopkins Medicine. 2015. Breast Cancer & Breast Pathology. Staging & Grade - Breast Pathology | Johns Hopkins Pathology (jhu.edu). Diakses pada 10 Juli 2021.
- Karlström, A., Calle, F., Salazar, S., Morante, N., Dufour, D., and Ceballos, H. 2016. Biological implications in cassava for the production of amylose-free starch: Impact on root yield and related traits. *Frontiers in Plant Science*. 7: 604.
- Kasdu, D. 2005. *Solusi Problem Wanita Dewasa*. Penerbit Puspa Swara. Jakarta.
- Kasolo, J.N., Bimeya, G.S., Ojok, L., Ochieng, J., and Okwal-okeng, J.W. 2010. Phytochemicals and uses of Moringa oleifera leaves in Ugandan rural communities. *Journal of Medical Plant Research*. 4(9): 753-7.
- Kemkes RI. 2011. Pedoman Interpretasi Data Klinik | Direktorat Jenderal Kefarmasian dan Alat Kesehatan (kemkes.go.id). Diakses pada 20 Desember 2020.
- Kemkes RI. 2019. Hari Kanker Sedunia 2019. <https://www.kemkes.go.id/article/view/19020100003/hari-kanker-sedunia-2019.html>. Diakses pada 16 Desember 2020.
- Kimball, J. W. 1988. *Biologi*. Edisi Kelima. Jilid 2. Alih Bahasa: Siti Soetarmi Tjitrosomo dan Nawangsari Sugiri. Erlangga. Jakarta.
- Kimball, Jhon W. 1999. *Biologi*. Erlangga. Jakarta.
- Komite Penanggulangan Kanker Nasional. 2013. *Panduan Penatalaksanaan Kanker Payudara*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Krebs, E.T.Jr. 1970. The nitriloside (Vitamin B-17): Their nature, occurrence and metabolic significance. *Journal of Applied Nutrition*. 22: 75-86.
- Krebs, E.T.Jr. 1974. *The nitrilosides in plants and animals in Vitamin B-17*. M. Culbert New Rochille, Arlington House. pp 145-164.
- Kusumawati, D. 2004. *Bersahabat dengan Hewan Coba*. Gadjah Mada University Press. Yogyakarta.
- Liangcheng, D., Mpoko, B., Birger, L. M., and Barbara, A. H. 1995. The biosynthesis of cyanogenic glucosides in roots of cassava. *Phytochemistry*. 39 (2): 323-326.

- Manoharan, S., and Selvan, M.V. 2012. Chemopreventive Potential of geraniol in 7,12- dimethylbenz(a)anthracene (DMBA) Induced Skin Carcinogenesis in Swiss albino mice. *Journal of Environmental Biology*. 33(2):55-60.
- Mardiana, L. 2009. *Mencegah dan Mengobati Kanker pada Wanita Dengan Tanaman Obat*. Penebar Swadaya. Jakarta.
- Meiyanto, E., Susilowati, S., Taminatun, S., Murwanti, R., dan Sugiyanto. 2007. Efek kemopreventif ekstrak *Gynura procumbens* (Lour), Merr pada karsinogenesis kanker payudara tikus. *Majalah Farmasi Indonesia*. 18(3):154-161.
- Meyer, D.J., and Harvey, J.W. 2004. *Veterinary Laboratory Medicine Interpretation and Diagnosis*. Saunders. Philadelphia.
- Moradipoodeh, B., Jamalana, M., Zeinali, M., Fereidoonzhad, M., and Mohammadzadeh, G. 2019. In vitro and in silico anticancer activity of amygdalin on the SK-BR-3 human breast cancer cell line. *Molecular Biology Report*. 46(6):6361-6370.
- Morante, N., Ceballos, H., Sánchez, T., Rolland-Sabaté, A., Calle, F., Hershey, C., ... Dufour, D. 2016. Discovery of new spontaneous sources of amylose-free cassava starch and analysis of their structure and techno-functional properties. *Food Hydrocolloids*. 56:383–395.
- Nacci, G. 2008. Thousand plants againts cancer without chemo-therapy. http://technologies.ew.eea.europa.eu/technologies/pollut_mngt/waste/innovative-managementwaste/mare_nostrum/. Diakses tanggal 20 Desember 2020.
- Nagalingam, A., Kuppusamy, P., Singh, S.V., Sharma, D., Saxena, N. K. 2014. Mechanistic elucidation of the antitumor properties of withaferin a in breast cancer. *Cancer Research*. 74 (9): 2617 – 2629.
- Nesheim, M.C., Austic, R.E., Card, L.E. 1979. *Poultry Production*. Ed ke-12. Lea and Febiger. Philadelphia.
- Nuraeni, D. 2006. Pendugaan Jumlah Sel Darah Merah (RBC) Melalui Nilai Hematokrit (PCV). (Skripsi). Fakultas Kedokteran Hewan Institut Pertanian Bogor. Bogor. 43 Hlm
- Ogawa, M., Oyamate, Isse, T., Yamaquchi, T., Murakami, T., Endo, Y., and Kawamoto, T. 2006. Hemoglobin adducts as a marker of exposure to chemical substances, especially PRTR class I designated chemical substances. *Journal of Occupational Health*. 48 (5) 314-28.
- Orchad, G., and Nation, B. 2012. *Histopathology*. Oxford University Press. United States.

- Pearce, E.C. 1989. *Anatomi dan Fisiologi untuk Paramedis*. Gramedia Pustaka Utama. Jakarta.
- Purwono. 2009. *Budidaya 8 Jenis Tanaman Unggul*. Penebar Swadaya. Jakarta. 144 hlm.
- Rachmawati, R. 2010. Pengaruh Penambahan Tepung Jagung pada Pembuatan Tiwul Instan terhadap Daya Kembang dan Sifat Organoleptik. <http://digilib.unimus.ac.id>. Diakses tanggal 21 Desember 2020.
- Reeves, P.G., Nielsen, F.H., and Fahey, G.C.Jr. 1993. AIN93 purified diets for laboratory rodents: Final report of the American Institute of Nutrition and adhoc writingcommittee on the reformulation of the AIN-76A diet. *Journal of Nutrition*. 123:1939-1951.
- Richard, T.S., Kamdje, A.H.N., and Mukhtar, F. 2015. Medicinal plants in breast cancer therapy. *Journal Of Diseases And Medicinal Plants*. 1(1): 19 – 23.
- Rios-Arrabal, S., Artacho-Cordon, F., Leon, J., Roman-Marinetto, Salinas-Asensio, M., Calvente, I., and Nunez, M.I. 2013. Involvement of Free Radicals in Breast Cancer. *SpringerPlus*. 2: 404.
- Safarzadeh, E., Shotorbani, S.S., and Baradaran, B. 2014. *Advanced pharmaceutical bulletin*. 4 (1): 421 – 427.
- Saidu, Y. 2004. Physicochemical features of rhodanese: a review. *Africa Journal of Biotechnology*. 3(8):370-374.
- Sandriya, A. 2020. Aktivitas Antitumor Ekstrak Etanol Daun Keladi Tikus (*Typhonium flagelliforme*) pada Mencit yang Diinduksi dengan 7.12-dimetilbenz(α)anthracene (DMBA). [Tesis]. IPB. Bogor.
- Santos, E.W., Dalila, C.O., Oliveira, D.C., Araceli, H., Silva, G.B., Oliveira Beltran, J.S., Maristela, T., Amanda, R.C., Sylvania, M.P.N., Ricardo, A.F., and Primavera, B. 2016. Hematological and biochemical reference value for C57BL/6 Swiss Webster and balb/c mice. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*. 53(2): 138-145.
- Samad, M.Y. 2003. Pembuatan Beras Beras Siger dengan Bahan Baku Ubi kayu dan Sagu. Di dalam: *Prosiding seminar Teknologi untuk Negeri*. Vol II, hal 36-40. BPPT. Jakarta.
- Schalm, O. W., Jain, N.C., and Carrol, E.J. 1975. *Veterinary Haematology, 3rd Edn*. Lea and Febiger. Philadelphia. pp. 197-199.
- Schalm. 2010. *Schalm's Veterinary Hematology, 6th Ed*. Blackwell Publishing Ltd. Oxford.

- Simatupang, M.D. 2017. Gambaran Histopatologi Kanker Payudara Duktal Invasif berdasarkan Grading pada Perempuan Usia 40 Tahun Kebawah di RSUP Haji Adam Malik Medan Periode 2014-2016. (Skripsi). USU. Medan.
- Sloane, E. 2004. *Anatomi dan Fisiologi untuk Pemula*. Penerbit Buku Kedokteran ECG. Jakarta.
- Soemarjo, P. 1992. Pemuliaan Ubi kayu. *Simposium Pemuliaan Tanaman I Komda Jatim*.
- Soetrisno. 1987. *Diktat Fisiologi Ternak*. Fakultas Peternakan Unsoed. Purwokerto.
- Sonjaya, H. 2012. *Dasar Fisiologi Ternak*. IPB Press. Bogor.
- Sturkie, P. D. 1976. *Alimentary Canal Anatomy, Prehension, Deglutition, Feeding, Drinking, Passage of Ingesta, and Motility*. Di dalam: Sturkie PD, editor. *Avian Physiology*. Ed ke-3. Springer-Verlag. New York. Hlm 185-195.
- Subeki, Ibrahim, G.A., Utomo, T.P., Yuliadi, E., and Adawiyah, R. 2020a. Effect of siger rice from *waxy* cassava (*manihotesculenta*) on oligosaccharide levels and chemical blood profiles in mice. *Journal of Physics: Conference Series*. 1467:1–11.
- Subeki, Muhartono, and Huzna, N.C. 2020b. Siger rice made from cassava (*waxy*) as rice which is recommended for diabetics. *Health Biotechnology and Biopharma*. 4(2):70–79.
- Suprapti, L. 2005. *Teknologi Pengolahan Pangan Tepung Tapioka dan Pemanfaatannya*. PT Gramedia Pustaka. Jakarta. 77 hlm.
- Suprijatna, E., Umiyati, A. dan Ruhyat, K. 2005. *Ilmu Dasar Ternak Unggas*. Penebar Swadaya. Jakarta. 228 hlm.
- Susantiningih, T., Jaelani, A.Y., Syazili, M., dan Zulfian. 2014. Pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak terhadap kadar hemoglobin darah tikus putih yang diinduksi karsinogen 7,12dimethylbenz[α]anthrancene (DMBA). *Jurnal Majority*. 3(6): 118-194.
- Suvarna, S.K., Layton, C., and Bancroft, J.D. 2013. *Bancroft's Theory and Practice of Histological Techniques, 7th edition*. Queen's Medical Centre. Nottingham, UK.
- Suyanto, P.Y., Utomo, A.R., Sandra, F. 2008. Mutasi gen p53 prediktif kanker payudara. *Indonesian Journal of Cancer*.4: 138 – 143.

- Swenson, M. J. 1993. *Physiological Properties and Cellular and Chemical Constituent of Blood in Dukes Physiology of Domestic Animals. 11th ed.* Comstock Publishing Associates a division of Cornell University Press. Ithaca and London.
- Syamsul, B. 2018. Analisis jumlah leukosit dan jenis leukosit pada individu yang tidur dengan lampu menyala dan yang dipadamkan. *Jurnal Medika Analisis Kesehatan*. 1(1): 83-91.
- Teresa, S., Dominique, D., Nelson, M., and Herman, C. 2010. Discovery of natural waxy cassava starch. Evaluation of its potential as a new functional ingredient in food. *International Confrence on Food Innovation*. 25-29 October 2010.
- Vijayanand, K., Pattanayak, D.P., Mohan, T.R.R., and Banerjee, R. 2005. Interpreting blood-biomaterial interactions from surface free energy and work adhesion. *Trends Biomater Artif Organs*. 18(2):73-83.
- Wahyuningsih, M.S.H. 2010. Potensi Pengembangan Obat Bahan Alam Indonesia untuk Penyakit Kanker. *Artikel Ilmiah*. Edisi Juli 2010. IX. No 7.
- Wang, S., Li, C., Copeland, L., Niu, Q., and Wang, S. 2015. Starch retrogradation. *A Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 14: 568–585.
- WHO. 2010. Insiden Kanker Payudara.<http://www.who.go.org>.Diakses pada 21 Desember 2020.
- WHO. 2020. Data Global Cancer Observatory 2020. 360-indonesia-fact-sheets.pdf (iarc.fr). Diakses pada 16 Desember 2020.
- Yu, M., Jones, M.L., Gong, M., Sinha, R., Schut, H.A.J., and Synderwine, E.G. 2004. Mutagenicity of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridin (PhIp) in the Mammary Gland of Big Blue rats on High and Low Fat Diets. *Carcinogenesis*. 23 (5): 877-884.
- Zhao, S.S., Dufour, D., Sánchez, T., Ceballos, H., and Zhang, P. 2011. Development of waxy cassava with different biological and physico-chemical characteristics of starches for industrial applications. *Biotechnology and Bioengineering*. 108: 1925–1935.
- Zhou, C., Qian, L., Ma, H., Yu, X., Zhang, Y., Qu, W., Zhang, X., and Xia, W. 2012. Enhancement of amygdalin activated with α -D-glucosidase on HepG2 cells proliferation and apoptosis. In *Carbohydrate Polymers*. 90: 516-523.