

**GAMBARAN HISTOLOGI DUKTUS LAKTIFERI DAN  
VASKULARISASI KELENJAR MAMMAE MENCIT BETINA  
(*Mus musculus* L.) YANG DIINDUKSI 7,12-dimethyl-benz( $\alpha$ )anthracene  
(DMBA) SETELAH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN BUNGUR  
(*Lagerstroemia speciosa* L.)**

**(Skripsi)**

**Oleh**

**DINDA SHAFI TIARANNISA  
1957021001**



**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2023**

## ABSTRAK

### GAMBARAN HISTOLOGI DUKTUS LAKTIFERI DAN VASKULARISASI KELENJAR MAMMAE MENCIT BETINA (*Mus musculus L.*) YANG DIINDUKSI 7,12-dimethyl-benz( $\alpha$ )anthracene (DMBA) SETELAH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN BUNGUR (*Lagerstroemia speciosa L.*)

Oleh

DINDA SHAFI TIARANNISA

7,12-dimethyl-benz( $\alpha$ )anthracene (DMBA) merupakan senyawa golongan hidrokarbon aromatik polisiklik (HAP) yang terdapat pada asap rokok, polutan air dan makanan asap yang berpotensi memicu karsinogenesis pada kelenjar mammae. Ekstrak dari daun bungur (*Lagerstroemia speciosa L.*) diduga memiliki aktivitas antioksidan dan antikanker. Tujuan penelitian ini adalah untuk menguji efek dari ekstrak daun bungur terhadap gambaran histologi duktus laktiferi dan vaskularisasi pada kelenjar mammae mencit betina yang diinduksi DMBA. Penelitian ini dilakukan menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 3 kelompok perlakuan yang terdiri dari kontrol, kontrol negatif (diinduksi DMBA 0,45 mg/BB) dan perlakuan (diberikan ekstrak daun bungur 500 mg/KgBB/hari selama 14 hari setelah induksi DMBA 0,45 mg/BB). Induksi senyawa DMBA dilakukan secara intraperitoneal selama 10 hari sebanyak 5 kali. Parameter yang diamati adalah histologi dari kelenjar mammae mencit betina yang meliputi lapisan sel epitel kuboid disekitar duktus laktiferi dan pembuluh darah (vaskularisasi). Data penelitian dianalisis dengan metode statistik ANOVA dan dilanjutkan dengan uji *Duncan*. Didapatkan perbedaan yang bermakna pada rerata jumlah lapisan epitel kuboid dengan nilai  $p = 0,002$  ( $p \leq 0,05$ ) dan rerata jumlah pembuluh darah dengan nilai  $p = 0,000$  ( $p \leq 0,05$ ). Pemberian ekstrak daun bungur dapat mengurangi lapisan sel epitel kuboid duktus laktiferi dan memperbaiki jaringan ikat disekitarnya, serta dapat mengurangi jumlah pembuluh darah yang terbentuk pada kelenjar mammae mencit betina.

**Kata kunci :** 7,12-dimethyl-benz( $\alpha$ )anthracene (DMBA), Bungur (*Lagerstroemia speciosa L.*), kelenjar mammae, duktus laktiferi, vaskularisasi

**GAMBARAN HISTOLOGI DUKTUS LAKTIFERI DAN  
VASKULARISASI KELENJAR MAMMAE MENCIT BETINA  
(*Mus musculus* L.) YANG DIINDUKSI 7,12-dimethyl-benz( $\alpha$ )anthracene  
(DMBA) SETELAH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN BUNGUR  
(*Lagerstroemia speciosa* L.)**

**Oleh**

*Dinda Shafa Tiarannisa*

**Skripsi**

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar  
SARJANA SAINS**

**Pada**

**Jurusan Biologi  
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Universitas Lampung**



**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2023**

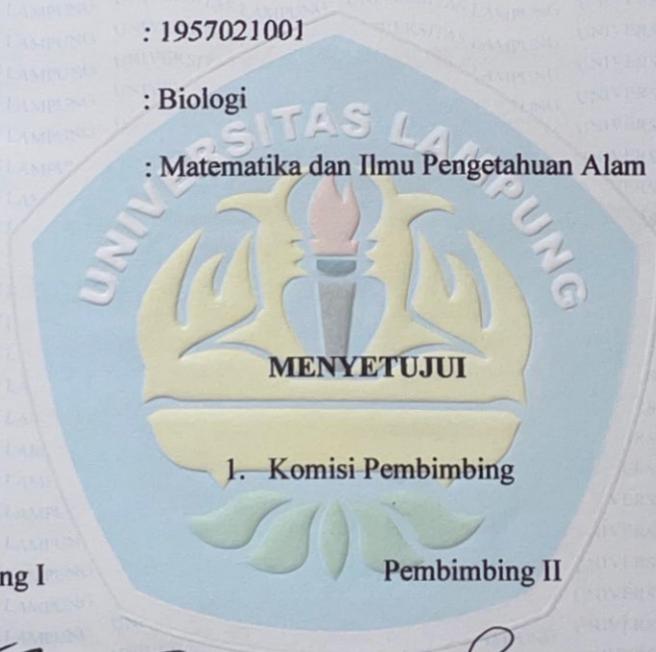
**Judul Penelitian** : **GAMBARAN HISTOLOGI DUKTUS LAKTIFERI DAN VASKULARISASI KELENJAR MAMMAE MENCIT BETINA (*Mus musculus* L.) YANG DIINDUKSI 7,12-dimethyl-benz(a)anthracene (DMBA) SETELAH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN BUNGUR (*Lagerstroemia speciosa* L.)**

**Nama Mahasiswa** : ***Dinda Shafa Tiarannisa***

**NPM** : 1957021001

**Jurusan** : Biologi

**Fakultas** : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam



**Pembimbing I**

**Pembimbing II**

**Prof. Dr. Sutyarso, M.Biomed.**  
NIP. 19570424 198703 1001

**Prof. Dr. Hendri Busman, M.Biomed.**  
NIP. 19590101 198703 1001

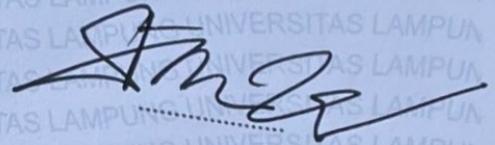
**2. Ketua Jurusan Biologi**

**Dr. Jani Master, S.Si., M.Si.**  
NIP. 19830131 200812 1001

**MENGESAHKAN**

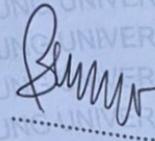
1. Tim Penguji  
Ketua

: **Prof. Dr. Sutyarso, M.Biomed.**



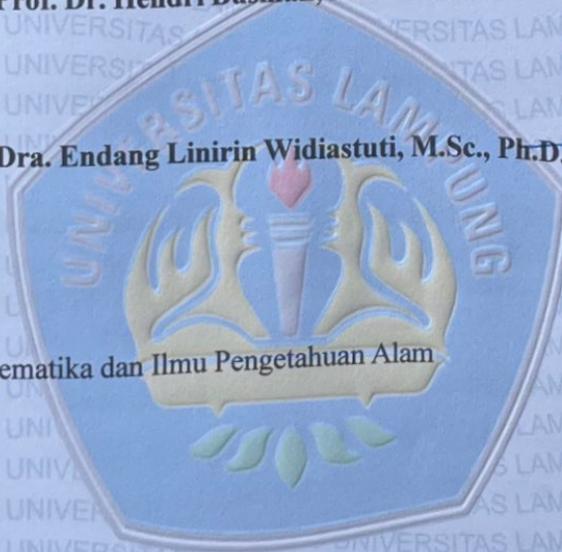
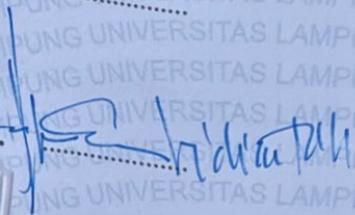
Sekretaris

: **Prof. Dr. Hendri Busman, M.Biomed.**



Anggota

: **Dra. Endang Linirin Widiastuti, M.Sc., Ph.D.**



2. Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam



**Dr. Eng. Heri Satria, S.Si., M.Si.**

NIP. 19711001 200501 1002

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : **26 Mei 2023**

## PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Dinda Shafa Tiarannisa  
NPM : 1957021001  
Jurusan : Biologi  
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Perguruan Tinggi : Universitas Lampung

menyatakan dengan sebenar-benarnya dan sesungguhnya bahwa skripsi saya yang berjudul:

**“Gambaran Histologi Duktus Laktiferi dan Vaskularisasi Kelenjar Mammae Mencit Betina (*Mus musculus* L.) yang Diinduksi 7,12-dimethyl-benz(a)anthracene (DMBA) Setelah Pemberian Ekstrak Daun Bungur (*Lagerstroemia speciosa* L.)”**

adalah benar karya saya sendiri yang saya susun dengan mengikuti norma dan etika akademik yang berlaku. Kemudian, saya juga tidak keberatan apabila sebagian atau seluruh data pada skripsi ini digunakan oleh dosen dan/atau program studi untuk kepentingan publikasi, sepanjang nama saya disebutkan.

Jika kemudian hari terbukti pernyataan saya tidak benar, saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar sarjana maupun tuntutan hukum.

Bandar Lampung, 20 Mei 2023

Yang menvatakan,



Dinda Shafa Tiarannisa  
NPM. 1957021001

## RIWAYAT HIDUP



Penulis lahir di Bandung, Jawa Barat pada tanggal 13 Maret 2002 dari pasangan Bapak Dian Rahadian dan Ibu Rany Sofia Permani, S.T. Penulis merupakan anak pertama dari tiga bersaudara. Penulis bertempat tinggal di Jl. Raya Banjaran No. 664 B, Kel. Lebakwangi, Kec. Arjasari, Kab. Bandung, Jawa Barat.

Penulis memulai pendidikan pertamanya di TK Al-Hafidhi pada tahun 2006. Di tahun 2007, penulis bersekolah di SD Al-Mabrur dan melanjutkan ke sekolah menengah di SMP Al-Maso'em pada tahun 2013. Setelah lulus di sekolah menengah, penulis melanjutkan sekolah ke SMAN 1 Banjaran pada tahun 2016 hingga lulus 2019, dan melanjutkan ke Perguruan Tinggi sebagai mahasiswa di Jurusan Biologi FMIPA Universitas Lampung melalui jalur SMM-PTN Barat pada tahun 2019. Selama menjadi mahasiswa di Jurusan Biologi FMIPA Universitas Lampung, penulis pernah menjadi asisten praktikum mata kuliah Fisiologi Mikroba dan Fisiologi Tumbuhan. Penulis juga aktif dalam kegiatan Organisasi Himpunan Mahasiswa Biologi (HIMBIO) FMIPA Unila sebagai Anggota Bidang Ekspedisi periode 2020-2021. Selain itu, penulis pernah mengikuti Organisasi Club Selam Anemon Unila sebagai Anggota pada tahun 2019.

Pada tahun 2019, penulis pernah mengikuti kegiatan Karya Wisata Ilmiah (KWI) selama 7 hari di Desa Tambah Dadi, Kec. Purbolinggo, Kab. Lampung Timur. Pada tanggal 04 Januari sampai 12 Februari 2022, penulis melaksanakan Praktik

Kerja Lapangan (PKL) di Laboratorium Biologi Molekuler dan Laboratorium Mikrobiologi, Instalasi Patologi Klinik, RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung dengan judul “**Deteksi dan Analisis Pola Kepekaan Antibiotika pada *Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase (ESBL) Klebsiella pneumoniae* dari Sampel Pasien di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung pada Periode Januari-Desember 2021**”. Pada tahun 2022, penulis melaksanakan Kuliah Kerja Nyata (KKN) di Desa Sumber Hadi, Kec. Melinting, Kab. Lampung Timur selama 40 hari pada bulan Juli sampai Agustus. Penulis membuat tugas akhir berupa skripsi dengan judul “**Gambaran Histologi Duktus Laktiferi dan Vaskularisasi Kelenjar Mammae Mencit Betina (*Mus musculus L.*) yang Diinduksi 7,12-dimetyl-benz( $\alpha$ )anthracene (DMBA) Setelah Pemberian Ekstrak Daun Bungur (*Lagerstroemia speciosa L.*)**”.

## *MOTTO*

### *Allah with Us*

“Jangan engkau bersedih, sesungguhnya Allah bersama kita.”

(At-Taubah : 40)

“Cukuplah Allah menjadi pelindung dan cukuplah Allah menjadi penolong  
(bagimu).”

(An-Nisa' : 45)

“... boleh jadi kamu tidak menyenangi sesuatu, padahal itu baik bagimu, dan boleh  
jadi kamu menyukai sesuatu, padahal itu tidak baik bagimu. Allah mengetahui,  
sedang kamu tidak mengetahui.”

(Al-Baqarah : 216)

“Maka sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan, sesungguhnya bersama  
kesulitan ada kemudahan.”

(Al-Insyirah : 5-6)

## *PERSEMBAHAN*

*Bismillahirrahmanirrahim*

*Dengan menyebut nama Allah Yang Maha Pengasih lagi  
Maha Penyayang*

*Puji syukur kepada Allah SWT atas segala berkat, rahmat,  
ridho, dan karunia-Nya di setiap langkah hidupku*

*Kupersembahkan karya kecilku ini, untuk:*

*Ibu dan Papihku tercinta yang selalu berdo'a serta ridho atas  
kesuksesan hidupku, yang selalu memotivasi serta  
memberikan dukungan dalam setiap perjalanan dan  
langkahku, yang selalu mencurahkan kasih dan sayangnya  
kepadaku tanpa henti.*

*Adik-adikku tersayang yang selalu berdo'a, menghibur dan  
memberikan semangat serta dukungan.*

*Bapak dan ibu dosen yang selalu memberikan ilmu, arahan  
dan bimbingan selama masa perkuliahan dalam menggapai  
sebuah kesuksesan.*

*Keluarga, Saudara, Sahabat, Teman, Kakak-kakak, dan  
Adik-adik yang selalu memberikanku semangat, canda tawa  
dan bantuan.*

*Serta Almamaterku tercinta.*

## SANWACANA

*Assalamu 'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh*

*Alhamdulillahirobbil 'alamin,*

Segala puji dan syukur penulis panjatkan atas kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan ridho-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “**Gambaran Histologi Duktus Laktiferi dan Vaskularisasi Kelenjar Mammae Mencit Betina (*Mus musculus L.*) yang Diinduksi 7,12-dimethyl-benz( $\alpha$ )anthracene (DMBA) Setelah Pemberian Ekstrak Daun Bungur (*Lagerstroemia speciosa L.*)**” yang merupakan salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Sains di Universitas Lampung.

Selama penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan, nasehat, saran, serta motivasi dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Kedua orangtuaku tercinta Ibu Rany Sofia Permani, S.T. dan Bapak Dian Rahadian yang telah membesarkan, medidik, menjaga, melindungi, dan memberikan kasih sayang tiada henti, serta do'a, dukungan dan semangat yang sangat luar biasa kepada penulis dalam menjalani kehidupan suka dan duka untuk mencapai cita-cita. Serta adik-adikku tersayang Muhammad Adira Berliana dan Muhammad Atira Al Fitrah yang selalu memberikan dukungan, motivasi dan semangat kepada penulis.
2. Bapak Prof. Dr. Sutyarso, M.Biomed. selaku dosen pembimbing I yang telah memberikan bimbingan, arahan, kritik, dan saran serta motivasi, baik selama perkuliahan dan dalam penyusunan skripsi.

3. Bapak Prof. Dr. Hendri Busman, M.Biomed. selaku dosen pembimbing akademik dan dosen pembimbing II yang telah memberikan bimbingan, arahan, kritik, dan saran serta motivasi, baik selama perkuliahan dan dalam penyusunan skripsi.
4. Ibu Dra. Endang Linirin Widiastuti, M.Sc., Ph.D. selaku dosen pembahas atas semua ilmu, arahan, kritik, dan saran, baik selama perkuliahan dan dalam penyusunan skripsi.
5. Bapak Dr. Eng. Suropto Dwi Yuwono, S.Si., M.T. selaku dekan FMIPA Universitas Lampung.
6. Ibu Dr. Kusuma Handayani, S.Si., M.Si. selaku Ketua Program Studi S1 Biologi FMIPA Universitas Lampung.
7. Bapak Dr. Jani Master, S.Si., M.Si. selaku Ketua Jurusan Biologi FMIPA Universitas Lampung.
8. Seluruh dosen Jurusan Biologi FMIPA Universitas Lampung.
9. Seluruh staff, laboran dan karyawan Jurusan Biologi FMIPA Universitas Lampung.
10. Keluarga besar Banjara dan Cibaduyut yang selalu memberikan do'a, semangat dan dukungan yang tiada henti.
11. Sahabat-sahabatku tersayang Faradiba Chalid, Adira Saskia Daniyah, Annisa Rahma Annabawi, Dinda Dwi Kania Safitri, dan Nirmala Khoirunnissa yang selalu menemani penulis selama masa SMA hingga saat ini.
12. *My beloved friend and partner in everything*, Chyntia Bella Laureta yang selalu memberikan do'a, semangat, dukungan, nasihat, dan saran serta selalu siap mendengarkan keluh kesah penulis dalam segala situasi dan kondisi.
13. Teman-temanku tersayang Mala Irma Pramita, Mutiara Pradita Sari dan Dewi Restika Ayu Safitri yang selalu memberikan semangat, do'a dan canda tawa kepada penulis.
14. Teman-teman tim PKL dan KKN.
15. Teman-teman seperjuangan angkatan 2019 Upik, Lupi, Kiky, Kika, Inayah, Eunike, Mega, Emilia, Cita, Denada, Asty, Alma, Kezia, Annisa, Farhan, Aryan, Viki, Ilyas, Rachmat, Alvian, David, Jensa, dan seluruh rekan yang tidak dapat saya sebutkan satu-persatu atas kebersamaan dan canda tawanya.

16. Almamater tercinta Universitas Lampung.

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan dalam penyusunan skripsi ini dan jauh dari kata sempurna, oleh karena itu penulis mengharapkan saran dan masukan guna kesempurnaan skripsi ini dikemudian hari. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat dan berguna bagi kita semua. Aamiin.

*Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh*

Bandar Lampung, 20 Mei 2023

Penulis,

*Dinda Shafa Tiarannisa*

## DAFTAR ISI

	Halaman
<b>SAMPUL DEPAN.....</b>	<b>i</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>ii</b>
<b>HALAMAN JUDUL DALAM .....</b>	<b>iii</b>
<b>HALAMAN PERSETUJUAN .....</b>	<b>iv</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN.....</b>	<b>v</b>
<b>PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI.....</b>	<b>vi</b>
<b>RIWAYAT HIDUP.....</b>	<b>vii</b>
<b>MOTTO .....</b>	<b>ix</b>
<b>PERSEMBAHAN.....</b>	<b>x</b>
<b>SANWACANA.....</b>	<b>xi</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>xiv</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>xvii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR .....</b>	<b>xviii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>xx</b>
<b>I. PENDAHULUAN.....</b>	<b>21</b>
1.1.Latar Belakang dan Masalah.....	21
1.2.Tujuan Penelitian.....	23

1.3.	Manfaat Penelitian .....	24
1.4.	Kerangka Pemikiran.....	24
1.5.	Hipotesis.....	25
<b>II.</b>	<b>TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>26</b>
2.1.	Mencit ( <i>Mus musculus L.</i> ).....	26
2.1.1.	Biologi Mencit .....	26
2.1.2.	Morfologi dan Anatomi Mencit .....	27
2.2.	Kanker Payudara ( <i>Carcinoma mammae</i> ).....	28
2.2.1.	Anatomi Payudara .....	28
2.2.2.	Fisiologi Payudara.....	30
2.2.3.	Histologi Payudara .....	31
2.2.4.	Definisi Kanker Payudara .....	32
2.2.5.	Karsinogenesis .....	33
2.3.	Epitel Kuboid Duktus Laktiferi.....	34
2.4.	Vaskularisasi Kelenjar Mammae.....	36
2.5.	Ekstrak Daun Bungur ( <i>Lagerstroemia speciosa L.</i> ).....	38
2.5.1.	Biologi Bungur.....	38
2.5.2.	Kandungan Fitokimia Bungur.....	39
2.6.	7,12-dimethyl-benz(a)anthracene (DMBA).....	40
<b>III.</b>	<b>METODE PENELITIAN .....</b>	<b>42</b>
3.1.	Waktu dan Tempat.....	42
3.2.	Alat dan Bahan.....	42
3.3.	Rancangan Penelitian .....	43
3.4.	Prosedur Penelitian.....	43
3.4.1.	Aklimatisasi dan Pemeliharaan Mencit.....	43
3.4.2.	Pembuatan Larutan Karsinogen DMBA dalam Minyak Jagung .....	44
3.4.3.	Pembuatan Ekstrak Daun Bungur .....	45
3.4.4.	Perlakuan pada Hewan Uji.....	46
3.5.	Parameter Penelitian.....	46

3.6.	Analisis Data .....	47
3.7.	Diagram Alir Penelitian.....	48
<b>IV.</b>	<b>HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>49</b>
4.1.	Jumlah Lapisan Epitel Kuboid Duktus Laktiferi .....	49
4.2.	Vaskularisasi pada Kelenjar Mammae .....	54
<b>V.</b>	<b>KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>59</b>
5.1.	Kesimpulan .....	59
5.2.	Saran.....	60
	<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>61</b>
	<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>67</b>

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Kandungan fitokimia bungur ( <i>Lagerstroemia speciosa</i> L.).....	40
Tabel 2. Rancangan penelitian pengaruh pemberian ekstrak daun bungur terhadap mencit model kanker payudara .....	43
Tabel 3. Konversi <i>Food Drug Administration</i> (FDA) berdasarkan luas permukaan tubuh.....	44
Tabel 4. Rata-rata jumlah lapisan epitel kuboid duktus laktiferi .....	49
Tabel 5. Rata-rata jumlah pembuluh darah kelenjar mammae .....	54

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Morfologi mencit.....	27
Gambar 2. Anatomi eksternal mencit.....	27
Gambar 3. Anatomi internal mencit.....	28
Gambar 4. Rumus puting susu mencit betina.....	29
Gambar 5. Histologi payudara normal pada manusia .....	31
Gambar 6. Histologi payudara normal pada mencit .....	32
Gambar 7. Perbandingan gambaran histologi duktus laktiferi kelenjar mammae dalam kondisi normal dan abnormal .....	35
Gambar 8. Perbandingan pembuluh darah pada jaringan normal dan pembuluh darah pada mencit yang terinfeksi tumor .....	37
Gambar 9. Pohon Bungur ( <i>Lagerstroemia speciosa</i> L.) .....	39
Gambar 10. Daun Bungur .....	39
Gambar 11. Struktur 7,12-dimethyl-benz( $\alpha$ )anthracene (DMBA).....	41
Gambar 12. Diagram alir penelitian.....	48
Gambar 13. Gambaran mikroskopik duktus laktiferi kelenjar mammae mencit betina.....	50
Gambar 14. Gambaran mikroskopik pembuluh darah kelenjar mammae mencit betina.....	55

Gambar 15. Proses kering-angin daun bungur.....	68
Gambar 16. Pembuatan simplisia daun bungur.....	68
Gambar 17. Maserasi .....	68
Gambar 18. Ekstrak daun bungur.....	68
Gambar 19. Ekstrak dilarutkan CMC .....	68
Gambar 20. Senyawa karsinogen DMBA.....	69
Gambar 21. Kandang mencit.....	69
Gambar 22. Proses induksi DMBA secara intraperitoneal .....	69
Gambar 23. Proses pemberian ekstrak daun bungur secara oral.....	69
Gambar 24. Preparat kelenjar mammae mencit betina kelompok kontrol.....	70
Gambar 25. Preparat kelenjar mammae mencit betina kelompok kontrol (-) .....	70
Gambar 26. Preparat kelenjar mammae mencit betina kelompok perlakuan.....	70

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Dokumentasi Penelitian.....	68
Lampiran 2. Hasil Analisis Data dengan SPSS.....	71

## I. PENDAHULUAN

### 1.1.Latar Belakang dan Masalah

Kanker termasuk ke dalam salah satu penyakit mematikan yang merenggut banyak nyawa penduduk dunia. Kanker disebabkan karena adanya perubahan struktur DNA atau terjadinya mutasi gen yang mengakibatkan perubahan sel menjadi abnormal dan tidak terkendali, sehingga jaringan tubuh normal menjadi rusak. Sel kanker tidak akan mati, melainkan akan memperbanyak diri hingga jumlah yang tidak bisa dikendalikan lagi dan dapat muncul pada bagian tubuh mana saja. Salah satu jenis kanker yang mendominasi di Indonesia adalah kanker payudara yang berkontribusi sebesar 30% dan paling sering menyerang kaum wanita (Depkes RI, 2013).

Kanker disebabkan oleh faktor endogen berupa produk-produk gen, hormon, serta enzim tertentu, dan faktor eksogen berupa radiasi, virus dan senyawa kimia karsinogen (Hahn, 2003). Salah satu penyebab terjadinya kanker adalah karena adanya paparan zat radikal bebas dari senyawa kimia yang berpotensi sebagai karsinogen seperti *7,12-dimethyl-benz(α)anthracene* (DMBA), yaitu senyawa golongan hidrokarbon aromatik polisiklik (HAP) yang terdapat pada asap rokok, polutan air dan makanan yang diasap.

Dalam jumlah tertentu, radikal bebas memang diperlukan oleh tubuh untuk membantu proses-proses fisiologis dengan transfer elektron. Namun radikal bebas juga dapat menyebabkan stres oksidatif, yaitu keadaan dimana jumlah radikal bebas di dalam tubuh melebihi kapasitas untuk menetralkannya sehingga terjadi ketidakseimbangan yang kemudian mengakibatkan gangguan

pertumbuhan sel normal. Pertumbuhan sel yang semula normal menjadi abnormal ini diakibatkan karena adanya hiperplasia sel yang cepat dan tidak terkendali. Selain hiperplasia sel, proses penting pada perkembangan kanker adalah proses vaskularisasi yaitu dimana terjadi pembentukan pembuluh darah baru sebagai jalur penyebaran kanker. Menurut Park (2002), untuk mencegah terjadinya pertumbuhan sel kanker, dibutuhkan antioksidan baik dari sumber alami maupun sintetik untuk membantu proses pengendalian radikal bebas dalam tubuh.

Indonesia dikenal memiliki banyak keanekaragaman hayati, salah satunya adalah tanaman. Menurut pemaparan dari *The Indonesian Country Study of Biodiversity*, spesies tanaman yang teridentifikasi di Indonesia berkisar antara 25.000 sampai 30.000 spesies. Telah dilakukan identifikasi oleh Zuhud dkk. (2003) terdapat 1.845 spesies tanaman yang berpotensi sebagai tanaman obat. Sementara itu, BPOM mencatat terdapat 283 tanaman yang secara resmi telah diregistrasi sebagai obat herbal dalam penggunaan medis.

Bungur (*Lagerstroemia speciosa* L.) tersebar di wilayah Asia Tenggara meliputi Indonesia, Malaysia, Thailand, Filipina, dan Vietnam. Bungur telah banyak dimanfaatkan dalam pengobatan tradisional untuk menurunkan kadar glukosa darah, antihipertensi, antiinflamasi, diuretik dan sebagai antioksidan (Riyanti dkk., 2019). Setiap tanaman memiliki senyawa metabolit sekunder yang tersebar di seluruh bagian tanaman dengan kadar yang berbeda-beda. Berdasarkan pendekatan kemotaksonomi menurut Ansar dkk. (2017), tanaman *Lythrum salicaria* termasuk kedalam suku yang sama dengan *Lagerstroemia speciosa* L. yaitu *Lythraceae* yang mengandung senyawa metabolit sekunder golongan flavonoid, sehingga diduga bahwa daun bungur juga memiliki senyawa flavonoid. Panche dkk. (2016) menyatakan bahwa flavonoid memiliki kontribusi penting dalam bidang kesehatan dan telah dilaporkan bahwa flavonoid memiliki aktivitas antioksidan, antibakteri, antivirus, antiinflamasi, antialergi, dan antikanker dengan cara menghambat mekanisme

pembelahan serta mengaktifkan jalur apoptosis untuk mencegah proliferasi sel yang abnormal.

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan oleh Pebriana dkk. (2008) mengenai pengaruh ekstrak metanolik daun kenikir terhadap pemacu apoptosis sel kanker payudara pada sel T47D menunjukkan bahwa senyawa flavonoid yang terkandung dalam *Cosmos caudatus* Kunth. dapat memacu apoptosis sel melalui berbagai macam kemungkinan mekanisme. Penelitian terdahulu menunjukkan senyawa flavonoid yang terkandung dalam daun tanaman sambung nyawa (*Gynura procumbens*) efektif sebagai terapi kanker melalui mekanisme penghambatan angiogenesis yang diujikan pada kanker paru mencit dan payudara pada tikus yang diinduksi DMBA (Sugiyanto dkk., 1993; Meiyanto dkk., 2007).

Oleh karena itu, berdasarkan penelitian-penelitian sebelumnya terkait model mencit betina yang diinduksi senyawa karsinogen mendorong penulis untuk melakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian ekstrak daun bungur terhadap gambaran histologi lapisan epitel kuboid duktus laktiferi dan vaskularisasi kelenjar mammae mencit betina oleh karsinogenik DMBA, mengingat penelitian ini masih sangat jarang di Indonesia.

## **1.2. Tujuan Penelitian**

Tujuan dari penelitian ini berdasarkan latar belakang dan masalah adalah sebagai berikut :

1. Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun bungur (*Lagerstroemia speciosa* L.) terhadap gambaran histologi lapisan epitel kuboid duktus laktiferi kelenjar mammae mencit betina yang diinduksi karsinogenik DMBA,

2. Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun bungur (*Lagerstroemia speciosa* L.) terhadap gambaran histologi vaskularisasi pada kelenjar mammae mencit betina yang diinduksi karsinogenik DMBA.

### **1.3. Manfaat Penelitian**

Manfaat yang diperoleh dari penelitian ini adalah dapat memberikan informasi mengenai efektivitas pemberian ekstrak daun bungur (*Lagerstroemia speciosa* L.) untuk penghambatan aktivitas karsinogenik DMBA sebagai senyawa karsinogen pada mencit betina.

### **1.4. Kerangka Pemikiran**

Kanker merupakan salah satu penyakit mematikan yang memiliki banyak jenisnya, salah satunya adalah kanker payudara. Kanker payudara menjadi penyakit yang mendominasi di Indonesia dikalangan kaum wanita. Kanker dapat disebabkan akibat adanya jumlah radikal bebas yang melebihi kapasitas sehingga menyebabkan stres oksidatif dan pada akhirnya dapat merangsang pertumbuhan sel kanker. Radikal bebas merupakan suatu atom yang memiliki satu atau lebih elektron tidak berpasangan atau bebas pada orbit terluarnya, elektron-elektron yang tidak berpasangan tersebut bersifat tidak stabil sehingga dapat dengan mudah berpasangan dengan molekul lain dan menimbulkan reaksi yang tidak diinginkan. Stres oksidatif pemicu kanker dapat diperlambat dan dihambat menggunakan antioksidan dan antikanker.

Salah satu senyawa yang berpotensi sebagai antioksidan adalah senyawa flavonoid yang merupakan senyawa metabolit sekunder yang dihasilkan oleh tanaman. Bungur (*Lagerstroemia speciosa* L.) dipercaya mengandung senyawa flavonoid tersebut sehingga berpotensi sebagai tanaman obat yang memiliki aktivitas antioksidan. Molekul antioksidan akan bekerja dengan cara

mengambil elektron tidak berpasangan dari radikal bebas sehingga radikal bebas tidak mengakibatkan terjadinya kerusakan sel, oleh karena itu dengan adanya kandungan antioksidan maka radikal bebas akan terkendali, dan proliferasi sel terhambat akibat adanya pemacuan apoptosis.

### **1.5.Hipotesis**

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini berdasarkan latar belakang dan masalah adalah sebagai berikut :

1. Pemberian ekstrak daun bungur (*Lagerstroemia speciosa* L.) pada mencit betina (*Mus musculus* L.) yang diinduksi DMBA dapat mempengaruhi gambaran histologi lapisan epitel kuboid duktus laktiferi pada kelenjar mammae,
2. Pemberian ekstrak daun bungur (*Lagerstroemia speciosa* L.) pada mencit betina (*Mus musculus* L.) yang diinduksi DMBA dapat mempengaruhi gambaran histologi vaskularisasi pada kelenjar mammae.

## II. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1. Mencit (*Mus musculus* L.)

#### 2.1.1. Biologi Mencit

Mencit merupakan hewan yang sering digunakan sebagai hewan uji di laboratorium dengan persentase penggunaannya berkisar 40%. Mencit memiliki siklus hidup yang relatif pendek, jumlah anakan setiap kelahiran banyak, mudah ditangani, karakteristik serta reproduksinya mirip hewan mamalia lain, dan dapat hidup mencapai umur 1-3 tahun. Mencit sering digunakan sebagai objek penelitian klinis karena memiliki kemiripan struktur anatomi dan fisiologi seperti manusia, serta merupakan kelompok mamalia yang telah diketahui karakter genetiknya dan mempunyai kemiripan genetik dengan manusia.

Adapun taksonomi dari mencit adalah sebagai berikut (Nugroho, 2018).

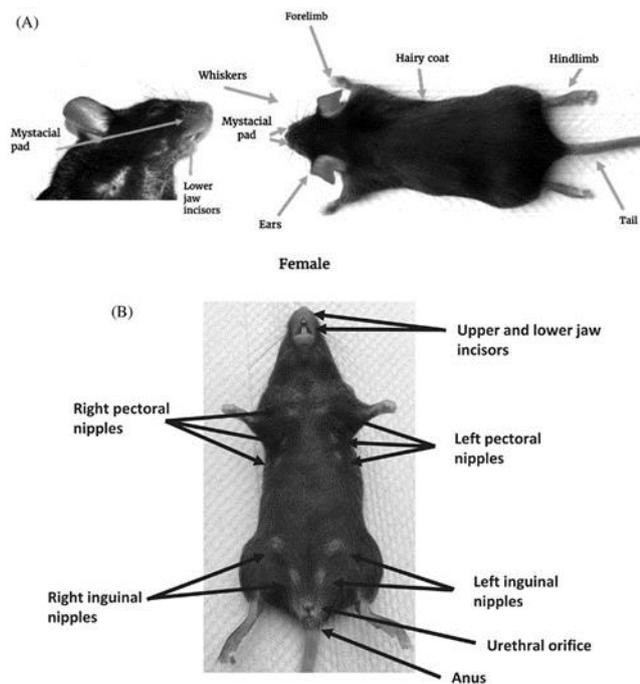
Kingdom	: Animalia
Phylum	: Chordata
Classis	: Mamalia
Ordo	: Rodentia
Familia	: Muridae
Genus	: <i>Mus</i>
Species	: <i>Mus musculus</i> L.

### 2.1.2. Morfologi dan Anatomi Mencit

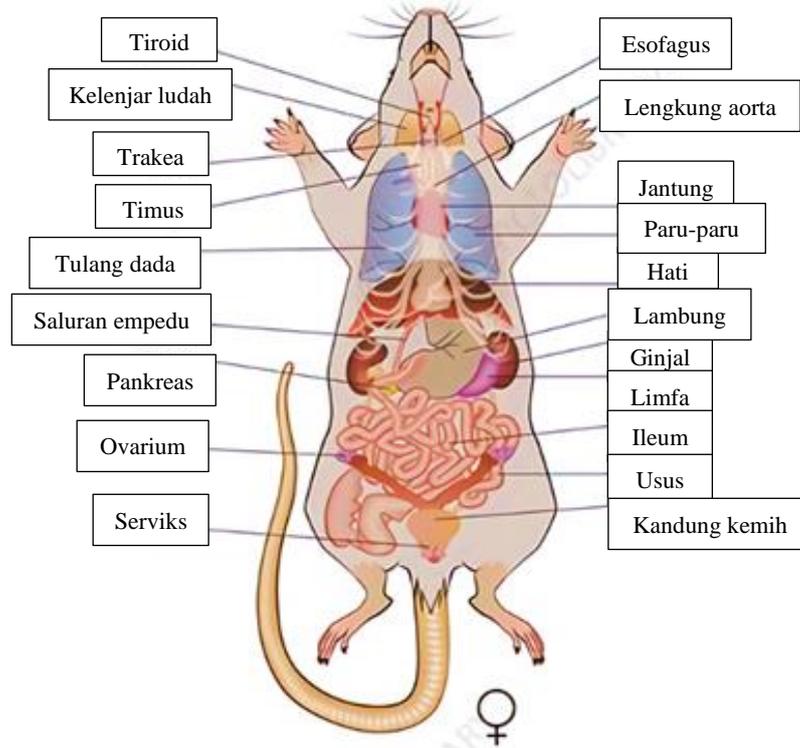
Morfologi dari mencit adalah memiliki bulu pendek halus berwarna putih, ekor berwarna kemerahan yang ukurannya lebih panjang dari badan dan kepala, bentuk hidung kerucut terpotong, badan berbentuk silindris agak membesar ke belakang, dan bermata merah (Gambar 1). Anatomi mencit terdiri atas anatomi internal dan eksternal (Gambar 2 dan Gambar 3). (Nugroho, 2018).



**Gambar 1.** Morfologi mencit (Bowler, 2010)



**Gambar 2.** Anatomi eksternal mencit (Jajali dkk., 2017)



**Gambar 3.** Anatomi internal mencit (Brock, 2022)

## 2.2.Kanker Payudara (*Carcinoma mammae*)

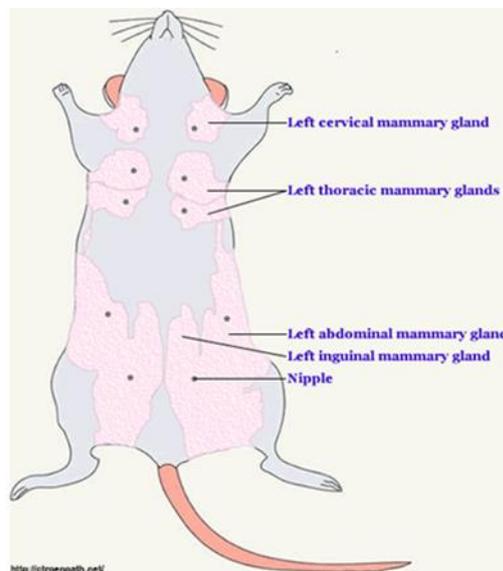
### 2.2.1. Anatomi Payudara

Payudara merupakan organ tubuh yang terletak di antara kulit dan dinding dada. Pertumbuhan payudara bergantung pada hormon estrogen, yaitu hormon yang berfungsi utama untuk meningkatkan pertumbuhan dan perkembangan sistem reproduksi, payudara dan karakteristik seksual sekunder wanita. Estrogen dapat memicu perkembangan jaringan stroma, pertumbuhan sistem duktus dan simpanan lemak pada payudara. Pada wanita dewasa, payudara merupakan organ yang berfungsi sebagai penghasil air susu yang terdiri dari berbagai jaringan dan kelenjar. Jaringan-jaringan pada payudara terdiri atas kelenjar air susu, jaringan lemak, jaringan otot, jaringan pembuluh darah, dan jaringan kelenjar getah bening. Kelenjar susu secara umum terbagi atas dua bagian, yaitu duktus

yang merupakan saluran kelenjar dan lobulus yang merupakan badan kelenjar (Soemitro, 2012).

Payudara manusia terdiri atas 15-25 lobus jenis tubulo alveolar kompleks, berfungsi menyekresi air susu yang kemudian akan diberikan pada neonatus sebagai nutrisi atau yang disebut dengan menyusui (laktasi). Lobus satu dengan yang lainnya dipisahkan oleh jaringan ikat padat (*dense connective tissue*) dan jaringan adiposa yang merupakan suatu kelenjar dengan duktus laktiferi ekskretorisnya tersendiri. Duktus memiliki panjang sekitar 2-4,5 cm yang berkumpul di papilla mammae dengan 15-25 muara secara terpisah dengan masing-masing diameter sebesar 0,5 mm (Mescher, 2010).

Berdasarkan taksonomi, mencit dimasukkan kedalam kelas mamalia yang merujuk pada ciri utama adanya kelenjar mammae atau kelenjar air susu pada mencit betina yang dapat diberikan kepada keturunannya sebagai nutrisi (Gambar 4).



**Gambar 4.** Rumus puting susu mencit betina (Tamam, 2016)

Menurut Wahyuningsih dan Yuni (2017) payudara terdiri dari tiga bagian utama, yaitu sebagai berikut.

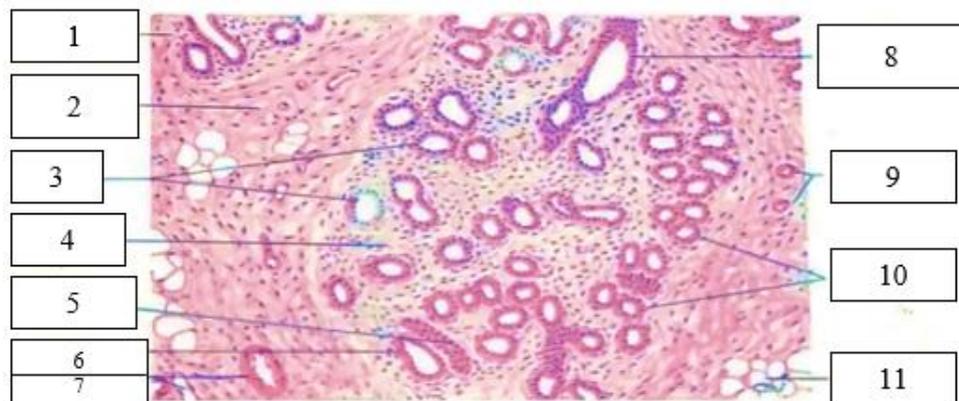
1. Korpus (badan) merupakan bagian yang membesar, terdiri atas alveolus sebagai unit terkecil yang memproduksi susu. Sel Aciner, jaringan lemak, sel plasma, sel otot polos, dan pembuluh darah merupakan bagian dari alveolus. Kumpulan dari alveolus disebut lobulus sedangkan kumpulan dari lobulus disebut lobus, biasanya terdiri atas 15-20 lobus pada tiap payudara. Saluran ASI berawal dari alveolus ke dalam saluran kecil disebut duktulus yang kemudian saluran-saluran ini bergabung membentuk saluran yang lebih besar disebut dengan duktus laktiferus.
2. Areola, yaitu bagian yang berwarna kehitaman di bagian tengah payudara. Pada bagian bawah areola terdapat saluran yang melebar disebut sinus laktiferus.
3. Papilla (puting), yaitu bagian yang menonjol pada puncak payudara.

### **2.2.2. Fisiologi Payudara**

Wahyuningsih dan Yuni (2017) menyatakan bahwa hormon mempengaruhi perubahan-perubahan yang terjadi pada payudara wanita. Perubahan tersebut terdiri dari tiga jenis, diantaranya yaitu perubahan pertama yang dimulai dari masa hidup anak melalui masa pubertas hingga menopause, yang dimana saat beranjak pubertas hormon estrogen dan progesteron menyebabkan berkembangnya duktus dan timbulnya sinus. Perubahan kedua terjadi sesuai dengan siklus menstruasi, yaitu dimana beberapa hari sebelum menstruasi payudara akan mengalami pembesaran maksimal, tegang dan nyeri. Perubahan ketiga terjadi pada masa hamil dan menyusui, yaitu payudara akan mengalami pembesaran akibat proliferasi epitel duktus lobul dan duktus alveolus sehingga tumbuh duktus baru. Pada masa ini terjadi laktasi yang dipicu oleh adanya sekresi hormon prolaktin, dimana alveolus menghasilkan ASI dan disalurkan ke sinus kemudian dikeluarkan melalui duktus ke puting susu (Pearce, 2007).

### 2.2.3. Histologi Payudara

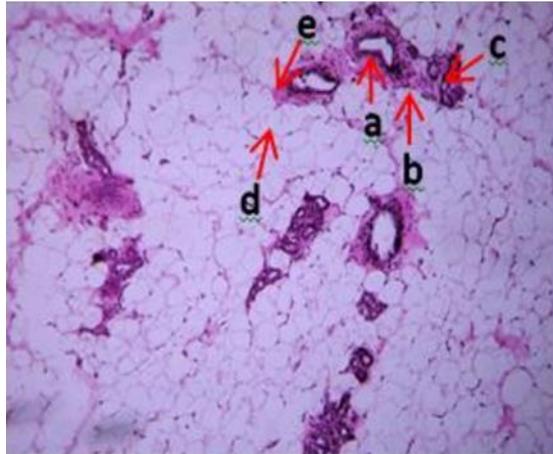
Junqueira dan Carneiro (2007) menyatakan bahwa struktur histologi kelenjar mammae bervariasi yang dipengaruhi oleh jenis kelamin, usia dan status fisiologis. Gambar perbandingan antara histologi payudara manusia dengan histologi payudara mencit dapat dilihat pada Gambar 5 dan Gambar 6. Histologi payudara normal pada manusia ditandai dengan banyak jaringan ikat dengan sedikit unsur kelenjar dan alveoli belum terbentuk sehingga yang tampak hanya duktus-duktus.



**Gambar 5.** Histologi payudara normal pada manusia (Junqueira dan Carneiro, 2003; Eroschenko, 2003)

Keterangan :

1. Bagian sebuah lobulus
2. Jaringan ikat padat interlobular
3. Tubulus
4. Jaringan ikat longgar intralobular
5. Korda sel padat
6. Duktus intralobular kecil
7. Arteri dan vena
8. Duktus intralobular ekskretorius
9. Arteriola
10. Tubulus
11. Jaringan lemak.



**Gambar 6.** Histologi payudara normal pada mencit (Malita, 2016)

Histologi payudara normal pada mencit ditandai dengan adanya duktus yang ditandai dengan huruf (a) pada gambar, (b) lobulus, (c) tubulus, (d) jaringan lemak, dan (e) jaringan ikat. Dari Gambar 5 dan Gambar 6 dapat diketahui bahwa histologi dari payudara manusia dan mencit memiliki kemiripan, diantaranya terdapat duktus, lobulus, tubulus, jaringan-jaringan ikat, dan sel-sel lemak.

#### 2.2.4. Definisi Kanker Payudara

Sel kanker dapat tumbuh dari bagian sel mana saja dan bersifat ganas. Kanker merupakan penyakit yang tidak menular, namun apabila sel kanker atau sel tidak normal terus-menerus tumbuh hingga tidak terkendali akan menyebabkan kerusakan jaringan yang berada di sekitarnya serta dapat menjalar ke jaringan-jaringan lain yang jauh dari tempat awal tumbuhnya, kemampuan ini disebut sebagai metastasis dengan mekanisme sel kanker tersebut melepaskan diri dari tumor utama kemudian masuk ke dalam pembuluh darah serta ikut bersirkulasi di dalamnya dan pada akhirnya tumbuh di jaringan normal lain yang jauh dari tempat asal tumor utama (Depkes RI, 2009).

Kanker payudara merupakan penyakit neoplasma ganas yang berasal dari bagian organ produktif (*parenchyma*) yang dapat menyerang kedua payudara atau salah satu payudara. Kanker dapat tumbuh di dalam kelenjar susu, saluran susu, jaringan lemak, atau jaringan ikat pada payudara yang disebabkan karena adanya kerusakan pada materi genetik sel.

Pertumbuhan sel kanker ini dapat lebih cepat apabila bersentuhan atau terpapar bahan kimia yang memicu stres oksidatif sehingga menyebabkan sel menjadi lebih ganas (Rozi, 2012).

Dalam dunia kedokteran, berdasarkan kemampuan metastasisnya kanker payudara terdiri dari dua kategori yaitu kanker payudara invasif dan kanker payudara non-invasif, namun pada sebagian besar kanker payudara yang ditemukan bersifat invasif (*American Cancer Society [ACS]*, 2015).

#### **2.2.5. Karsinogenesis**

Karsinogenesis merupakan sel-sel normal yang mengalami perubahan menjadi malignant neoplasma (kanker), biasanya disebabkan karena adanya paparan dari zat karsinogen secara berkali-kali dan adiktif pada dosis tertentu. Proses karsinogenesis termasuk kompleks dan bertingkat yang dimulai dengan terbentuknya populasi sel abnormal, kemudian meningkat pada tahap selanjutnya menjadi mutasi dan perubahan pola ekspresi gen (Simanjutak, 2012).

Proses karsinogenesis dikelompokkan menjadi tiga tahap (Faried, 2015; Oberley, 2001 dalam Simanjutak, 2012) yaitu sebagai berikut.

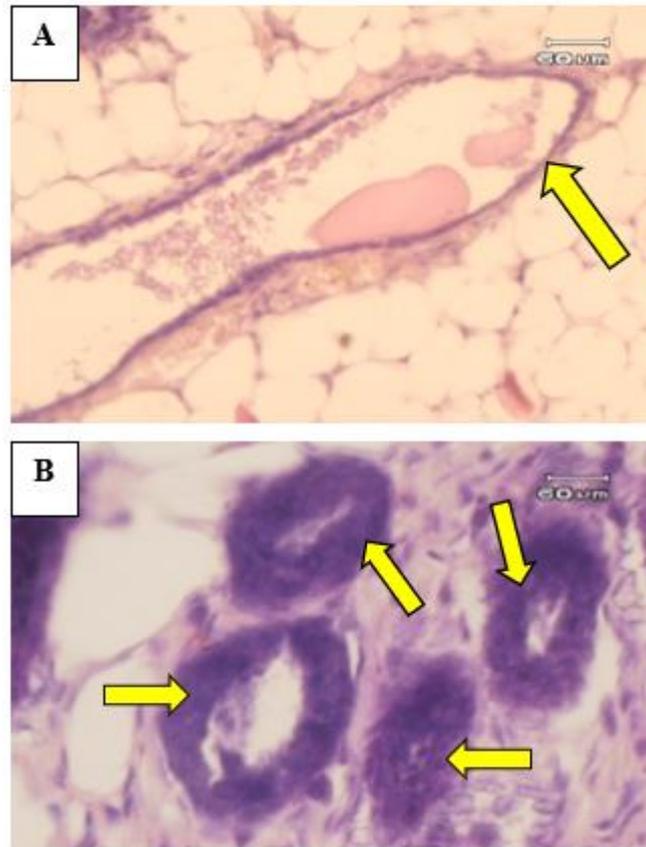
1. Tahap inisiasi, adanya perubahan DNA yang ireversibel yaitu reaksi antara zat karsinogen dengan DNA. Pada stadium ini terjadi proliferasi abnormal dari satu sel karena adanya perubahan genetik.
2. Tahap promosi, adanya aktivitas gen akibat proses kerja xenobiotik yang mencakup seluruh jaringan. Pada stadium ini ditandai dengan perubahan ekspresi gen dari sel yang terinisiasi.

3. Tahap progresi, terjadinya perubahan dari pre-malignant menjadi malignan dan disertai dengan pertumbuhan yang cepat, invasi, metastasis, dan peningkatan ketidakstabilan genetik.

### 2.3. Epitel Kuboid Duktus Laktiferi

Kelenjar mammae terdiri atas sinus laktiferus dan beberapa cabang sinus, yakni duktus laktiferus. Saat dewasa, duktus laktiferus akan melebar dan membentuk sinus laktiferus di dekat papilla mammae. Bagian-bagian ini terlapisi oleh beberapa lapisan epitel. Pada sinus laktiferus, bagian muara luarnya dilapisi oleh epitel selapis gepeng yang kemudian berubah menjadi epitel berlapis silindris atau berlapis kuboid. Sedangkan pada duktus laktiferus dan duktus terminal, dikelilingi oleh epitel selapis kuboid dan dibungkus sel mioepitel yang berhimpitan (Junqueira dan Carneiro, 2007).

Secara histologi, dalam kondisi normal sel epitel yang melapisi duktus laktiferus tersusun atas satu lapis sel yang rapi dan tampak sel epitel selapis kubus atau kuboid dengan jumlah dan ukuran yang normal (sekitar 1-2 lapis), serta adanya jaringan ikat yang normal. Namun dalam kondisi abnormal, sel epitel kuboid yang melapisi duktus laktiferus tersusun atas tiga atau lebih lapisan sel dan disertai dengan adanya gambaran kromatin inti yang kasar sehingga dinding duktus tampak lebih tebal, serta adanya sel-sel *polymorphonuclear* (PMN) yang tersebar disekitar jaringan ikat. Hal ini menandai terjadinya hiperplasia (penebalan) sel-sel epitel kuboid yang menunjukkan tanda-tanda awal pertumbuhan dan perkembangan ke arah tumor ganas (Sander dkk., 2008; Nansi dkk., 2015). Perbandingan gambaran histologi sel epitel kuboid yang mengelilingi duktus laktiferi kelenjar mammae dalam kondisi normal dan abnormal dapat dilihat dalam Gambar 7.



**Gambar 7.** Perbandingan gambaran histologi sel epitel kuboid yang mengelilingi duktus laktiferi kelenjar mammae dalam kondisi normal dan abnormal (Nansi dkk., 2015)

Keterangan :

A = Histologi kelenjar mammae menciit dalam kondisi normal

B = Histologi kelenjar mammae menciit dalam kondisi abnormal (terinduksi *benzo(α)pyrene*)

Gambar 7 menunjukkan perbandingan gambaran histologi sel epitel kuboid yang mengelilingi duktus laktiferi kelenjar mammae dalam kondisi normal dan abnormal (ditandai dengan tanda panah).

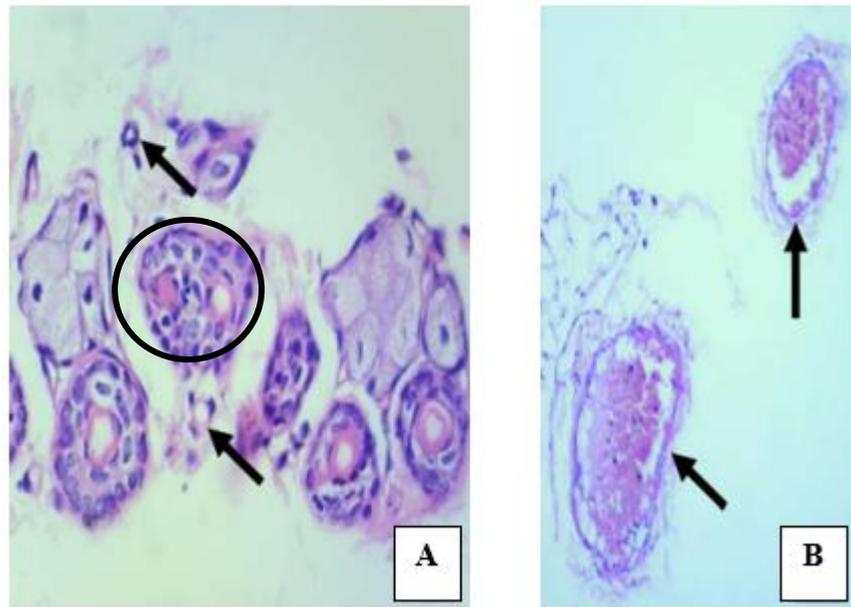
Berdasarkan hasil penelitian Nansi dkk. (2015) mengenai gambaran histopatologik payudara menciit yang diinduksi *benzo(α)pyrene*, gambar 7 bagian A merupakan gambaran mikroskopik mammae menciit normal (kontrol negatif) dengan perbesaran 100x, tampak terlihat duktus laktiferi yang dikelilingi sel epitel kuboid normal tersusun atas 1-2 lapis (tanda panah kuning). Sedangkan bagian B merupakan gambaran mikroskopik mammae

mencit abnormal terinduksi *benzo(a)pyrene* (kontrol positif) dengan perbesaran 100x, tampak terlihat lapisan sel epitel kuboid tebal (>4 lapis) yang mengelilingi duktus laktiferi (tanda panah kuning). Hal ini menunjukkan adanya gambaran mikroskopik yang abnormal, yaitu ditemukannya tanda-tanda awal pertumbuhan dan perkembangan ke arah tumor ganas berupa hiperplasia sel-sel epitel kuboid yang melapisi dinding duktus laktiferi.

#### **2.4.Vaskularisasi Kelenjar Mammae**

Pertumbuhan kanker dipengaruhi oleh beberapa faktor, salah satunya adalah angiogenesis. Angiogenesis merupakan proses dari pembentukan pembuluh darah baru dari pembuluh darah yang telah ada secara abnormal dalam pembentukan tumor. Terbentuknya pembuluh darah-pembuluh darah baru dalam sistem vaskularisasi memiliki peran sebagai penyedia nutrisi, oksigen dan jalur yang mendukung penyebaran tumor melalui sistem sirkulasi. Angiogenesis dibutuhkan oleh sel kanker agar dapat tumbuh hingga diameter diatas 1-2 mm (Hasibuan, 2019).

Menurut Siemann (2011), pembuluh darah pada tumor berbeda dengan pembuluh darah pada jaringan normal. Pada tumor, lapisan pembuluh darah tidak hanya tersusun atas sel-sel endotel, namun terdapat juga sel tumor yang membentuk lapisan pembuluh darah tersebut dan struktur serta fungsi pembuluh darahnya tidak teratur baik bentuk maupun aliran darahnya. Pembuluh darah tampak berkelok-kelok dan berdistalasi dengan diameter yang sangat bervariasi. Hal ini diperlukan oleh pembuluh darah tumor untuk terjadinya metastasis, yaitu penyebaran sel kanker dari satu jaringan ke jaringan lainnya. Perbandingan pembuluh darah pada jaringan normal dengan pembuluh darah pada tumor dapat dilihat dalam Gambar 8.



**Gambar 8.** Perbandingan pembuluh darah pada jaringan normal dan pembuluh darah pada tikus yang terinfeksi tumor (Hasibuan, 2019)

Keterangan :

A = Gambaran pembuluh darah pada jaringan normal tikus

B = Gambaran pembuluh darah pada tikus model kanker payudara yang diinduksi senyawa karsinogen *benzo(a)pyrene*

Gambar 8 menunjukkan perbandingan jumlah dan ukuran pembuluh darah pada jaringan normal dan pembuluh darah yang terbentuk pada jaringan tumor (ditandai dengan tanda panah dan lingkaran hitam). Bagian A merupakan gambaran pembuluh darah pada jaringan normal tikus; bagian B merupakan gambaran pembuluh darah pada tikus model kanker payudara yang diinduksi senyawa karsinogen *benzo(a)pyrene*.

Berdasarkan hasil penelitian Hasibuan (2019), gambar 8 bagian A merupakan gambaran histologi kelenjar mammae tikus tanpa induksi *benzo(a)pyrene* (kontrol negatif) dengan perbesaran 100x, sedangkan bagian B merupakan gambaran histologi kelenjar mammae tikus yang diinduksi *benzo(a)pyrene* dan tanpa pengobatan (kontrol positif) dengan perbesaran 100x. Berdasarkan pengamatannya, gambar bagian B (kontrol positif) menunjukkan bahwa jumlah pembuluh darah lebih banyak dan ukurannya lebih besar dibandingkan gambar bagian A (kontrol negatif). Hal ini menunjukkan pada kelenjar

mammae tikus yang diinduksi *benzo(a)pyrene* terjadi angiogenesis atau vaskularisasi, sedangkan pada kelenjar mammae tikus tanpa diinduksi *benzo(a)pyrene* tidak terjadi.

## 2.5. Ekstrak Daun Bungur (*Lagerstroemia speciosa* L.)

### 2.5.1. Biologi Bungur

Bungur (*Lagerstroemia speciosa* L.) termasuk kedalam salah satu tanaman obat yang tumbuh di Indonesia. Bungur berhabitus pohon yang sistem perakarannya tunggang, batang simpodial dengan arah tumbuh keatas, daun memanjang berseling, bunga majemuk berwarna ungu yang tersusun dalam malai sepanjang 10-15 cm, dan buah sejati berbentuk bulat dengan panjang 1,8-2,5 cm dan berdiameter 1,5-2 cm. Pohon bungur memiliki tinggi berkisar 10-30 m, batang berbentuk bulat berwarna coklat muda, berdaun tunggal dan bertangkai pendek, helaian daun berbentuk oval memanjang dengan panjang berkisar 9-28 cm dan lebar 4-12 cm berwarna hijau tua (Gambar 9 dan 10) (Liu, 2001; Suradji, 2017; dalam Rahmah dkk., 2021).

Cronquist (1981) memasukkan bungur kedalam taksonomi berikut.

Kingdom	: Plantae
Divisio	: Magnoliophyta
Classis	: Magnoliopsida
Ordo	: Myrtales
Familia	: Lythraceae
Genus	: <i>Lagerstroemia</i>
Species	: <i>Lagerstroemia speciosa</i> L.



**Gambar 9.** Pohon Bungur (*Lagerstroemia speciosa* L.)  
(Dokumentasi pribadi)



**Gambar 10.** Daun Bungur (*Lagerstroemia speciosa* L.)  
(Dokumentasi pribadi)

### 2.5.2. Kandungan Fitokimia Bungur

Bungur merupakan salah satu tanaman yang dapat menghasilkan senyawa metabolit sekunder, yaitu senyawa organik yang disintesis oleh tanaman tersebut yang dapat dikembangkan dalam penemuan sebagai sumber senyawa obat. Metabolit sekunder pada tanaman dapat digolongkan atas alkaloid, terpenoid, steroid, fenolik, flavonoid, dan saponin (Saifudin, 2014). Kandungan senyawa-senyawa metabolit sekunder berpotensi

sebagai antioksidan, antikanker, antiinflamasi, antimikroba, antidiabetes, dan antitripanosoma (Gunawan dkk., 2016).

Kandungan fitokimia bungur (*Lagerstroemia speciosa* L.) menurut Roni dkk. (2018) adalah sebagai berikut (Tabel 1).

**Tabel 1.** Kandungan fitokimia bungur (*Lagerstroemia speciosa* L.) (Roni dkk., 2018)

Metabolit	Simplisia	n-heksan	Etil Asetat	Etanol
Alkaloid	-	-	-	-
Flavonoid	+	+	+	+
Fenol	+	-	-	+
Tanin	+	-	-	+
Kuinon	+	-	-	+
Saponin	+	-	-	+
Steroid/Triterpenoid	+	+	+	+

Keterangan :

(+) = Mengandung senyawa yang diuji

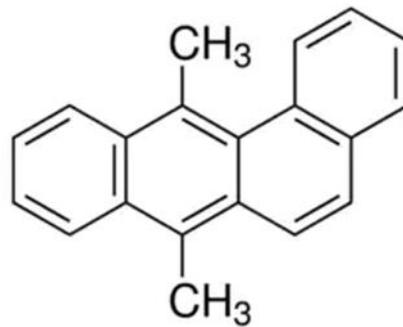
(-) = Tidak mengandung senyawa yang diuji

Salah satu senyawa metabolit sekunder yang berpotensi sebagai antioksidan adalah flavonoid dengan mekanisme mencegah pembentukan radikal bebas yang baru terbentuk dengan memutus reaksi berantai dan mengubah radikal bebas tersebut menjadi produk yang lebih stabil (Pourmorad dkk., 2006).

### 2.6.7,12-dimethyl-benz( $\alpha$ )anthracene (DMBA)

Secara luas, hewan percobaan yang diinduksi senyawa kimia untuk menghasilkan kanker dapat digunakan sebagai model karsinogenesis payudara pada manusia. Salah satu senyawa karsinogen yang poten dalam menginduksi lesi kanker payudara pada hewan percobaan adalah *7,12-dimethyl-benz( $\alpha$ )anthracene* (DMBA). DMBA merupakan senyawa golongan hidrokarbon aromatik polisiklik (HAP) yang terdapat pada asap rokok, polutan

air dan makanan yang diasap (Gambar 10). Induksi DMBA memberikan efek yang toksik hingga dapat mengakibatkan stres oksidatif dan sebagai produksi metabolit karsinogen. HAP akan bermetabolisme menjadi senyawa karsinogen aktif diantaranya membentuk radikal bebas yang mengikat DNA dan membentuk DNA *adduct* atau DNA yang telah termutasi pada tahapan karsinogenesis (Melendez dkk., 2000; Costa dkk., 2002; Kim dkk., 2010).



**Gambar 11.** Struktur *7,12-dimethyl-benz(a)anthracene* (DMBA) (Sigma-Aldrich, 2007)

Senyawa DMBA digunakan sebagai model untuk kanker payudara pada tikus karena model karsinogenesisnya mirip dengan kelainan payudara pada manusia. DMBA dapat mengakibatkan kelenjar payudara tikus menunjukkan kerentanan yang tinggi untuk mengembangkan neoplasma, sebagian besar neoplasma yang terbentuk menyerupai penyakit pada manusia khususnya adenokarsinoma payudara. Inisiasi karsinogenesisnya terjadi terutama pada duktal-lobular terminal unit dan kedua lesi molekuler yang dihasilkan mirip dengan manusia (Wuyung, 2016).

### III. METODE PENELITIAN

#### 3.1. Waktu dan Tempat

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Desember 2022 sampai Februari 2023. Adapun lokasi penelitian antara lain di Laboratorium Botani, Laboratorium Zoologi dan Unit Pengelolaan Hewan Percobaan, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung.

#### 3.2. Alat dan Bahan

Adapun alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain bak plastik berukuran 20 x 30 cm yang dilengkapi tutup kawat, botol minum dan wadah berisi pakan, kulkas, neraca digital, mikroskop, *beaker glass*, gelas ukur, spatula, set alat ekstraksi (oven, corong *Buchner*, kertas saring, cawan petri, dan *rotary evaporator*), nampan, *sprit Syringe* 1 cc untuk pemberian senyawa DMBA, sonde lambung untuk pemberian ekstrak daun, dan kamera untuk dokumentasi.

Adapun bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain mencit betina (*Mus musculus* L.), daun bungur (*Lagerstroemia speciosa* L.), minyak jagung, pakan mencit komersial, air minum, etanol 96%, aquades, CMC, dan senyawa *7,12-dimethyl-benz(α)anthracene* (DMBA).

### 3.3.Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan tipe Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan menggunakan 3 kelompok perlakuan dengan total 24 ekor mencit betina. Kelompok yang digunakan yaitu kontrol (tanpa induksi DMBA dan pemberian ekstrak daun bungur), kontrol negatif (induksi DMBA), serta kelompok perlakuan yang dilakukan adalah induksi DMBA dan pemberian ekstrak daun bungur (Tabel 2).

**Tabel 2.** Rancangan penelitian pengaruh pemberian ekstrak daun bungur terhadap mencit model kanker payudara

<b>Kelompok</b>	<b>Jumlah mencit</b>	<b>Keterangan</b>
<b>Kontrol</b>	8	Kelompok yang diberi pakan dan minum tanpa diberikan senyawa DMBA maupun bahan uji ekstrak hingga akhir penelitian
<b>Kontrol negatif (-)</b>	8	Kelompok yang diinduksi senyawa DMBA dan tidak diberikan bahan uji ekstrak hingga akhir penelitian
<b>P (perlakuan)</b>	8	Kelompok yang diinduksi senyawa DMBA dan dilanjutkan dengan pemberian ekstrak daun <i>Lagerstroemia speciosa</i> L. dengan dosis 500 mg/KgBB/hari selama 14 hari

### 3.4.Prosedur Penelitian

#### 3.4.1. Aklimatisasi dan Pemeliharaan Mencit

Hewan uji yakni mencit betina berumur 3-4 bulan sebanyak 24 ekor dengan berat sekitar 25-35 gram yang terbagi ke dalam 3 kelompok perlakuan. Hewan uji diaklimatisasi selama 14 hari dalam kondisi laboratorium untuk penyesuaian lingkungan dan membatasi pengaruh lingkungan dalam percobaan. Hewan uji dipelihara dalam bak kandang berbahan plastik dengan penutup kawat dilengkapi dengan wadah pakan dan wadah air minum.

### 3.4.2. Pembuatan Larutan Karsinogen DMBA dalam Minyak Jagung

Senyawa karsinogen DMBA yang diinjeksikan pada mencit betina dilarutkan terlebih dahulu ke dalam minyak jagung, hal ini dilakukan karena DMBA memiliki sifat yang tidak larut dalam air. Induksi senyawa DMBA dilakukan dengan menyuntikkan larutan DMBA menggunakan *sprit Syringe* secara intraperitoneal. Dosis DMBA yang digunakan yaitu 0,45 mg/ekor/hari dalam 0,1 ml minyak jagung. Semua kelompok perlakuan kecuali kelompok kontrol diinduksi dengan DMBA setiap 48 jam sekali selama 10 kali (Syafuadi, 2017).

Dosis DMBA yang diinduksi secara intraperitoneal ke kelenjar mammae mencit betina dikonversi melalui tabel konversi acuan berdasarkan luas permukaan tubuh dari Food Drug Administration (FDA). Berikut ini merupakan bentuk tabel konversi FDA.

**Tabel 3.** Konversi *Food Drug Administration* (FDA) berdasarkan luas permukaan tubuh

Spesies	To Convert Animal Dose in mg/kg to Dose in mg/m <sup>2</sup> , Multiply by km	To Convert Animal Dose in mg/kg to HEDa in mg/m, Either:	
		Divide Animal Dose By	Multiply Animal Dose By
Human	37	-	-
Child (20 kg) <sup>b</sup>	25	-	-
Mouse	3	12.3	0.08
Hamster	5	7.4	0.13
Rat	6	6.2	0.16
Ferret	7	5.3	0.19
Guinea pig	8	4.6	0.22
Rabbit	12	3.1	0.32
Dog	20	1.8	0.54
<b>Primates</b>			
Monkey	12	3.1	0.32
Marmoset	6	6.2	0.16
Squirrel monkey	7	5.3	0.19
Baboon	20	1.8	0.54
Micro-pig	27	1.4	0.73
Mini-pig	35	1.1	0.95

$$\begin{aligned}
 \text{Konversi dari dosis tikus ke manusia} &= 7,5 \text{ mg/kg} \times 0,16 \text{ mg/kg} \\
 &= 1,2 \text{ mg/kg BB manusia} \\
 \text{Konversi dari dosis manusia ke mencit} &= \frac{1,2 \text{ mg/kg}}{0,08 \text{ mg/kg}} \\
 &= 15 \text{ mg/kg BB mencit} \\
 &= 0,015 \text{ mg/g BB mencit}
 \end{aligned}$$

Jadi, dosis DMBA yang digunakan pada penelitian ini adalah 0,015 mg/g BB mencit

Untuk mendapatkan konsentrasi, DMBA dilarutkan terlebih dahulu menggunakan minyak jagung. Volume pelarut minyak jagung yang digunakan sebagai pelarut DMBA adalah 0,1 ml/mencit. Adapun rumus untuk menentukan volume pemberian dosis adalah sebagai berikut (Singletary dkk., 1998; Kubatka dkk., 2000 yang dimodifikasi).

#### **Volume DMBA yang diinjeksikan**

$$\text{Volume (ml)} = \frac{BB \text{ (g)}}{1000} \times \frac{20}{\text{kadar DMBA } \left(\frac{\text{mg}}{\text{ml}}\right)}$$

#### **3.4.3. Pembuatan Ekstrak Daun Bungur**

Daun bungur dibersihkan serta dicuci bersih menggunakan air mengalir dan ditiriskan, daun bungur kemudian dijemur dengan panas matahari tidak langsung selama tujuh hari. Setelah kering, daun dimasukan ke dalam oven pada suhu 60°C selama  $\pm 7$  jam. Kemudian daun digiling dan diayak hingga diperoleh serbuk daun. Ekstraksi serbuk dengan cara maserasi menggunakan pelarut etanol 96% selama 3x24 jam hingga diperoleh maserat. Filtrat dari maserat yang diperoleh dikumpulkan kemudian diendapkan, diuapkan selama  $\pm 12$  jam hingga diperoleh ekstrak cair dengan pengurangan tekanan menggunakan *rotary evaporator*. Ekstrak yang telah didapatkan dilarutkan terlebih dahulu dalam CMC 1%. Ekstrak daun bungur dibuat sebagai larutan untuk kelompok perlakuan

dengan dosis 500 mg/KgBB/hari selama 14 hari (Mochtar, 2016). Adapun rumus untuk menentukan volume maksimal pemberian secara peroral kepada hewan uji adalah sebagai berikut (Singletary dkk., 1998; Kubatka dkk., 2000 yang dimodifikasi).

### **Volume ekstrak yang diberikan**

$$\text{Volume (ml)} = \frac{BB \text{ (g)}}{1000} \times \frac{\text{dosis}}{\text{kadar ekstrak } \left(\frac{\text{mg}}{\text{ml}}\right)}$$

#### **3.4.4. Perlakuan pada Hewan Uji**

Hewan uji diadaptasikan terlebih dahulu selama 14 hari agar mencit dapat terbiasa dengan kondisi. Kemudian perlakuan yang diberikan terhadap hewan uji terdiri atas kontrol, kontrol negatif dengan pemberian DMBA serta perlakuan dengan pemberian DMBA dan ekstrak daun bungur, seperti yang tertera dalam Tabel 2. Kemudian semua hewan uji dikirim ke Balai Veteriner Lampung untuk pembuatan sediaan histologi kelenjar mammae untuk pengamatan selanjutnya.

### **3.5. Parameter Penelitian**

Parameter yang digunakan dalam penelitian ini adalah pengamatan histologis kelenjar mammae mencit, yaitu sebagai berikut.

#### **a. Lapisan epitel kuboid duktus laktiferi**

Pengamatan epitel kuboid dilakukan dengan membandingkan jumlah lapisan epitel kuboid yang mengelilingi duktus laktiferi antara jaringan normal dan jaringan abnormal. Menurut Kim dkk., (2010), duktus laktiferi pada kelenjar mammae normal dilapisi 1-2 lapisan epitel kuboid dengan bentuk dan ukuran yang normal. Pengamatan dilakukan dengan menggunakan mikroskop pada perbesaran 400x.

b. Vaskularisasi pada kelenjar mammae

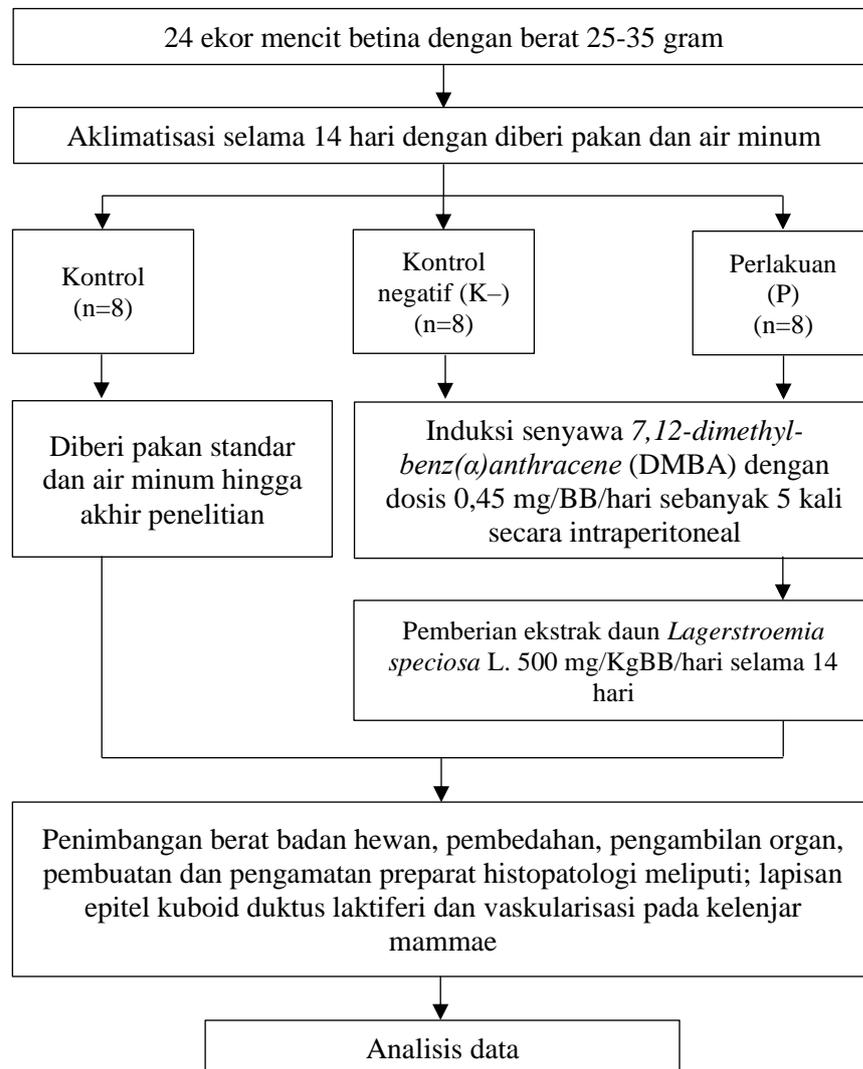
Pengamatan vaskularisasi dilakukan mengamati pembuluh darah yang terbentuk pada sediaan mikroskopis payudara mencit. Kelenjar mammae yang mengalami kerusakan ditandai dengan banyaknya jumlah pembuluh darah baru. Pengamatan dilakukan dengan menggunakan mikroskop pada perbesaran 400x dan dilakukan sebanyak lima lapang pandang.

### 3.6. Analisis Data

Pada penelitian ini parameter yang digunakan adalah pengamatan secara histologi yaitu lapisan epitel kuboid duktus laktiferi dan vaskularisasi pada kelenjar mammae. Untuk melihat perubahan histologi pada kelenjar mammae digunakan pewarnaan hematoxylin dan eosin. Pembacaan sediaan histologi kelenjar mammae mencit betina dilakukan di Laboratorium Histologi dan Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung.

Data yang diperoleh dari pengamatan histologi kemudian dianalisis menggunakan program *software* SPSS versi 25. Data yang telah didapatkan akan dianalisis secara statistik dengan menggunakan uji normalitas dan homogenitas, setelah itu analisis data dilanjutkan dengan metode statistik ANOVA (*Analyze of Variance*), perbedaan dinyatakan signifikan apabila  $p < 0,05$ . Kemudian dilanjutkan dengan uji *Duncan*. Pengamatan dilakukan dengan membandingkan gambar antara kelompok kontrol, kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan.

### 3.7. Diagram Alir Penelitian



**Gambar 12.** Diagram alir penelitian

## V. KESIMPULAN DAN SARAN

### 5.1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, maka diperoleh kesimpulan sebagai berikut :

1. Pemberian ekstrak daun bungur (*Lagerstroemia speciosa* L.) pada mencit (*Mus musculus* L.) betina yang diinduksi *7,12-dimethyl-benz(α)anthracene* (DMBA) dapat mempengaruhi gambaran histologi duktus laktiferi pada kelenjar mammae dengan adanya pengurangan jumlah lapisan epitel kuboid disekitar duktus laktiferi dan perbaikan jaringan ikat.
2. Pemberian ekstrak daun bungur (*Lagerstroemia speciosa* L.) pada mencit (*Mus musculus* L.) betina yang diinduksi *7,12-dimethyl-benz(α)anthracene* (DMBA) dapat mempengaruhi gambaran histologi vaskularisasi kelenjar mammae dengan adanya pengurangan jumlah pembuluh darah pada kelenjar mammae.

### 5.2. Saran

Saran yang dapat diberikan setelah melakukan penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Perlu dilakukan perpanjangan waktu induksi *7,12-dimethyl-benz(α)anthracene* (DMBA) untuk memperoleh keadaan sel yang telah berubah menjadi sel kanker agar dapat diketahui efek pemberian bahan uji pada sel kanker.

2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang mekanisme senyawa-senyawa yang terkandung dalam ekstrak daun bungur (*Lagerstroemia speciosa* L.) yang sekiranya berpengaruh besar terhadap perbaikan jaringan sel kelenjar mammae pada mencit (*Mus musculus* L.) betina.

## DAFTAR PUSTAKA

- Amalina, N.D., Sri M. dan Aditya M. 2021. *Mengungkap Potensi Aktivitas Antikanker Senyawa Citrus Flavonoid (Citrus sp.)*. Universitas Negeri Semarang. Semarang.
- American Cancer Society [ACS]. 2015. *A Guide to Chemotherapy*. American Cancer Society.
- Ansar, M., A.Rahmadani, J.Fadraersada. 2017. Uji Aktivitas Sub Fraksi Daun Bungur (*Lagerstroemia speciosa* (L) pers) sebagai Antibakteri dan Antioksidan. *Proceeding of the 6th Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*. Samarinda.
- Antonsson, B. 2001. Bax and other pro-apoptotic Bcl-2 family “killer-proteins” and their victim, the mitochondria. *Cell Tissue Res.* 306 : 347–361.
- Ardiani, R. 2012. Perbedaan Aktivitas Proliferasi Sel Mukosa Nosofaring pada Pemberian Divine Kretek. *Karya Tulis Ilmiah*. Universitas Diponegoro. Semarang.
- Bankfalvi, A., Giuffre G., Öfner D., Diallo R., Poremba C., Buchwalow I. B., Barresi V., Bocker W., and Tuccari G. 2002. Relationship between HER2 status and proliferation rate in breast cancer assessed by immunohistochemistry, fluorescence in situ hybridisation and standardised AgNOR analysis. *International J. Of Onc.* 23 : 1285–1292.
- Beck, W.T., Mo, Y.Y., dan Bhat, U.G. 2001. Cytotoxic signalling by inhibitor of DNA topoisomerase II. *Biochemical Society.* 29 (6) : 702–703.
- Bowler, M. 2010. *Albino White Mouse (Mus musculus)*. Nature Picture Library. Perancis.
- Brock, J. 2022. *Mouse anatomy, illustration*. Science Photo Library. London.

- Burlacu, A. 2003. Regulation of Apoptosis by Bcl-2 family proteins (Review). *J. Cell. Mol. Med.* 7(3) : 249–257.
- Depkes RI. 2009. Pencegahan Kanker Leher Rahim dan Kanker Payudara. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. Jakarta.
- Depkes RI. 2013. *Riset Kesehatan Dasar*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. Jakarta.
- Costa, I., Solanas M, Escrich E. 2002. Histopathologic Characterization of Mammary Neoplastic Lesions Induced With 7,12-Dimethylbenz(a)anthracene in the Rat A Comparative Analysis With Human Breast Tumors. *Arch Pathol Lab Med.* 126 : 915–27.
- Sander M, Trump BF, Tennant RW. 2008. The 20<sup>th</sup> aspen cancer conference; mechanism of toxicity, carcinogenesis, cancer prevention and cancer therapy. *Mol Carcinog.* 47 (9) : 707–732.
- Cronquist, A. 1981. *An Integrated System of Classification of Flowering Plants*. Columbia University Press. New York.
- Eroschenko, V.P. 2003. “*Di Fiore’s Atlas of Histology with Functional Correlations*” Edisi 9. Terjemahan Jan Tambayong. *Atlas Histologi di Fiore*. EGC. Jakarta.
- Fariied, A. 2015. Bagaimana mereka (sel kanker) berjalan. *Journal of Cell Sciences.* 1-6.
- Gaztelu IZ, Casanovas O. 2018. Unraveling the role of angiogenesis in cancer ecosystems. *Frontiers in Oncology.* 8 (248) : 1–13.
- Giovana, S., Marco D., Stefan R. 2009. The Soluble VEGF Receptor sFlt1 Contributes to Endothelial Dysfunction in CKD. *Journal of The American Society of Nephrology.* 20 (10) : 2235–2245.
- Gunawan, T., Chikmawati, Sobir, Sulistijorini. 2016. Review: Fitokimia Genus *Baccaurea* spp. *Bioeksperimen.* 2 (2) : 96–110.
- Hahn, D.B. & Payne, W.A. 2003. *Focus on Health*. The McGraw-Hill Companies Inc. New York.

- Hansel, T.T, Barnes P.J. 2004. *An Atlas of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Parthenon Publishing Group. London.
- Hasibuan, F.E. 2019. Mikrostruktur Jaringan Tumor dan Ekspresi p53 pada Tikus Model Kanker Payudara yang Diberi Ekstrak Metanol Daun Biwa (*Eriobotrya japonica* (Thunb.) Lindl.). *Tesis*. USU. Medan.
- Jajali, M., Francesca Y.L.S., Mehdi J. 2017. *Basic Science Methods for Clinical Researchers*. Academic Press. London.
- Junqueira, L.C., Carneiro J. 2003. *Basic Histology : Text & Atlas, 10 Ed.* McGraw-Hill. New York.
- Junqueira, L.C., Carneiro J. 2007. *Histologi Dasar Edisi 10*. EGC. Jakarta.
- Kanoko, M. 2006. Neoplasma. Editor: Pringgoutomo S, Himawan S, Tjarta A. Patologi I (umum) Edisi 1. Sagung Seto. Jakarta.
- Kim JM., Lee EK., Kim DH., Yu BP., Chung HY. 2010. Kaempferol modulates pro-inflammatory NF-kappaB activation by suppressing advanced glycation endproduct-induced NADPH oxidase. *The Official Journal of The American Aging Association*. 32 (2) : 197–208.
- King, R.J.B. 2000. *Cancer Biology, 2nd Ed.* Pearson Education Limited. London.
- Kubatka, P., E. Ahlersova, I. Ahlers, dkk. 2002 Variability of Mammary Carcinogenesis Induction in Female Sprague-Dawley and Wistar Han Rats : The Effect of Season and Age. *Physiol Res*. 51 : 633–640.
- Liu, F., Kim, J. K., Li, Y. and Chen, X. 2001. An Extract of *Lagerstroemia speciosa* L. Has Insulin-Like Glucose Uptake–Stimulatory and Adipocyte Differentiation–Inhibitory Activities in 3T3-L1 Cells. *Jurnal National Library of Medical*. 2 (3) : 189–199.
- Malita, S. 2016. Aktivitas Kemopreventif Ekstrak Temu Ireng (*Curcuma aeruginosa* Roxb) terhadap Histopatologi Tumor Payudara Tikus Putih yang Diinduksi 7,12-Dimetilbenz[ $\alpha$ ]antrasena. *Tesis*. IPB. Bogor.
- Matter, A. 2001. Tumor angiogenesis as a therapeutic target. *Drug Discovery Today*. 6 (19) : 1005–1020.

- Meiyanto, E., Susilowati S., Tasminatun S., Murwanti R., dan Sugiyanto. 2007. Penghambatan karsinogenesis kanker payudara tikus terinduksi DMBA pada fase post inisiasi oleh ekstrak etanolik daun *Gynura procumbens* (Lour.) Merr. *MFI*. 18 (4) : 169–175.
- Melendez-Colon, V.J., Luch A, Seidel A, Baird W.M. 2000. Formation of Stable DNA Adducts and Apurinic Sites upon Metabolic Activation of Bay and Fjord Region Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Human Cell Cultures. *Chem Res Toxicol*. 13 : 10–7.
- Mescher, A.L. 2010. *Junquiera's Basic Histology Text & Atlas 12th ed*. The McGraw-Hill Companies Inc. New York.
- Mochtar, F. 2016. Ekstrak Daun Bungur (*Lagerstroemia speciosa*) Memperbaiki Profil Lipid Tikus Wistar Jantan Dislipidemia. *Tesis*. Universitas Udayana. Denpasar.
- Nansi, E.M., Meilany F.D., Carla K. 2015. Gambaran Histopatologik Payudara Mencit (*Mus musculus*) yang Diinduksi *Benzo(α)pyrene* dan Diberikan Ekstrak Kunyit (*Curcuma longa* L.). *Jurnal e-Biomedik (eBm)*. 3 (1) : 510–515.
- Nugroho, R.A. 2018. *Mengenal Mencit sebagai Hewan Laboratorium*. Mulawarman University Press. Samarinda.
- Oberley, T.D. 2002. Oxidative damage and cancer. *Am.J. Pathol*. 160.
- Panche, A.N., Diwan, A.D., Chandra, S.R. 2016. Flavonoids: an overview. *J. Nutr. Sci*. 5, e47.
- Pearce, E.C. 1999. *Anatomi dan fisiologi untuk paramedis*. Gramedia. Jakarta.
- Pebriana, R.B., Bantari W.K.W., Esti W., dkk. 2008. Pengaruh Ekstrak Metanolik Daun Kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth.) terhadap Pemacuan Apoptosis Sel Kanker Payudara. *PHARMACON*. 9 (1) : 21–26.
- Pourmorad, F., Hosseinimehr, S.J., Shahabimajd, N. 2006. Antioxidant Activity, Phenol, and Flavonoid Content of Some Selected Iranian Medicinal Plants. *African Journal of Biotechnology*. 5 (11) : 1142–1145.

- Rahayu, W.P., Anisyah A., Heny E. 2012. Aktivitas Antiproliferatif Jintan Hitam (*Nigella sativa*) pada Sel Paru Tikus yang Diinduksi 7,12-dimetilbenz[ $\alpha$ ]antrasena (DMBA). *MAKARA, KESEHATAN*. 16 (2) : 51–56.
- Rahmah, S.M., Dharmono, A.P. Putra. 2021. Kajian Etnobotani Tumbuhan Bungur (*Lagerstroemia speciosa*) di Kawasan Hutan Bukit Tamiang Kabupaten Tanah Laut sebagai Buku Ilmiah Populer. *BIODIK: Jurnal Ilmiah Pendidikan Biologi*. 7 (1) : 1–12.
- Ren, W., Qiao, Z., Wang, H., Zhu, L., Zhang, L. 2003. Flavonoids: Promising Anticancer Agents. *Medicinal Research Reviews*. 23 (4) : 519–534.
- Roni, A., A.G Suganda, R. Hartati. 2018. Isolasi Senyawa 5, 3', 4' Trihidroksi Flavonol dari Daun Bungur (*Lagerstroemia speciosa* Pers.). *Jurnal Farmasi Galenika*. 5 (2) : 82–90.
- Rozi, A. 2012. *Ca Mammae (Kanker Payudara)*. Buku Saku Dokter. Jakarta.
- Riyanti, S., A.S.Windyaswari & Gloria. 2019. Potensi Daun Bungur (*Lagerstroemia loudonii* Teijsm. & Binn.) Gugur Sebagai Sumber Antioksidan Alami. *Seminar Nasional Farmasi 8 & TOI 56*. Universitas Andalas.
- Saifudin, A. 2014. *Senyawa Alam Metabolit Sekunder*. Deepublish. Yogyakarta.
- Setiawati, A., Endah P.S., Titi R.W., M. Rifki R. 2007. Sambung Nyawa (*Gynura procumbens* (Lour.) Merr.) sebagai Agen Kemopreventif. Fak. Farmasi. UGM. Yogyakarta.
- Sismindari. 2002. *Handout Kuliah Biologi Molekuler*. Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada. Yogyakarta.
- Soemitro, P.M. 2012. *Blak-blakan Kanker Payudara: Temukan Segini Mungkin*. Qanita. Bandung.
- Siemann, D.W. 2011. The Unique Characteristics of Tumor Vasculature and Preclinical Evidence for its Selective Disruption by Tumor-Vascular Disrupting Agents. *Cancer Treat Rev*. 37 (1) : 63–74.
- Sigma-Aldrich. 2007. *7,12-Dimethylbenz[a]anthracene*. Available from: <https://www.sigmaaldrich.com>. Diakses pada 24 Oktober 2022.

- Simanjutak, K. 2012. Mekanisme Radikal Bebas terhadap Induksi Karsinogenesis. *BINA WIDYA*. 23 (5) : 256–263.
- Singleton, K., C. Macdonald, M. Wallig. 1997. The Plasticizer Benzyl Butyl Phtalate (BBP) Inhibits 7,12-dimethylbenz( $\alpha$ )anthracene (DMBA) induced rat Mammary DNA Adduct Formation and Tumorigenesis. *Carcinogenesis*. 18 (8) : 1669–1673.
- Sugiyanto, Sudarto B., Meiyanto E. 1993. Efek Penghambatan Karsinogenisitas benzo( $\alpha$ )piren oleh Preparat Tradisional Tanaman *Gynura* sp. dan Identifikasi Awal Senyawa yang Berkhasiat. *Laporan Penelitian P4M DitJen DikTi*. Fak. Farmasi. UGM. Yogyakarta.
- Suradji dan Mey S. 2017. Perbenihan Tanaman Hutan (*Lagerstroemia speciosa*). *Jurnal Informasi Singkat Benih*. 105.
- Syafuadi, R. 2017. Pengaruh Terapi Preventif dan Kuratif Kombinasi Curcumin dan Vitamin E dibandingkan Doxorubicin terhadap Kadar Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) dan Gambaran Histopatologi Mammae Tikus (*Rattus norvegicus*) Model Kanker Mammae Hasil Induksi 7,12 Dimethylbenz( $\alpha$ )antrasen (DMBA). *Skripsi*. Universitas Brawijaya. Malang.
- Tamam, M.H.B. 2016. *Anatomi, Morfologi dan Klasifikasi Mencit (Mus musculus)*. Yayasan Generasi Biologi Indonesia. Jakarta.
- Wahyuningsih, H.P dan Yuni K. 2017. *Bahan Ajar Kebidanan: Anatomi Fisiologi*. Kemenkes RI. Jakarta.
- Wuyung, P.E. 2016. Induksi DMBA dalam Karsinogenesis Kelenjar Payudara. *Pratista Patologi*. 5 (1) : 44–51.
- Zuhud, E.A.M. 2011. *Potensi Hutan Tropika Indonesia sebagai Penyangga Bahan Obat Alam untuk Kesehatan bangsa*. Biology eastborneo.