

Research Article

Effect of Garlic (*Allium sativum*) Extract Administration on the Histopathological Features of Mammary Glands in Female Sprague-Dawley Rats Induced with 7,12-Dimethylbenz(a)anthracene (DMBA)

Pengaruh Pemberian Ekstrak Bawang Putih (*Allium sativum*) terhadap Gambaran Histopatologi Payudara Tikus Putih Sprague-Dawley Diinduksi 7,12 Dimetilbenz(A)Antrasen (DMBA)

Intan Putri Dewanti¹, Efrisca Meliyuita Br. Damanik², Anita Lidesna Shinta Amat³, I Nyoman Sasputra²

¹Faculty of Medicine, University of Nusa Cendana

²Department of Pathology Anatomy Faculty of Medicine, University of Nusa Cendana

³Department of Biochemistry Faculty of Medicine, University of Nusa Cendana

*Intan Putri Dewanti

intanputri1709@gmail.com

Abstract

Background: Cancer is one of the leading causes of death, number 2 in the world, or one of the six deaths in 2018. The incidence of breast cancer as much as 11,6% and the number of death are 6,6% in 2018. Medical plants are expected to have potential as an anticancer with minimal side effects when used at the correct dosage, timing and when used it properly.

Objectives: To determine the effect of garlic extract on the histopathological picture of female Sprague-Dawley rats induced by DMBA.

Methodology: This study used an experimental method with a post-test-only control group design approach using 6 treatment groups. The number of samples was 30 rats, with each group containing 5 rats. All data were analysed using the Shapiro-Wilk normality test, followed by the Kruskal-Wallis non-parametric test.

Results: The results showed that there was no effect on the administration of garlic extract on the histopathological picture of female Sprague-Dawley rats induced DMBA. Group 1 there was no change in the ductal epithelium. Group 2 There were changes in the ductal epithelium to hyperplasia with atypia. Group 3, group 4, group 5, group 6 there were changes in the epithelial ducts up to severe hyperplasia. The results of the Kruskal-Wallis statistical test showed that there were no significant differences between groups ($p > 0.05$). The results of the Mann-Whitney post hoc test in groups 1 and 2 showed a significant difference ($p < 0.05$).

Conclusion: DMBA induced can cause changes in the histopathological picture of female Sprague-Dawley rats breast. There was no effect of garlic extract on the histopathological picture of the female Sprague-Dawley rats breasts induced by DMBA.

Keywords: Breast cancer, *Allium sativum*, DMBA, Epithel ductus, Sprague-Dawley.

How to Cite:

Dewanti IP, Riwu M, Damanik EM, Amat AL, Sasputra IN. Pengaruh Pemberian Ekstrak Bawang Putih (*Allium sativum*) terhadap Gambaran Histopatologi Payudara Tikus Putih Sprague-Dawley Diinduksi 7,12 Dimetilbenz(A)AntrasenI (DMBA). Cendana Medical Journal (CMJ). 2024;12(2):47-56. DOI: <https://doi.org/10.35508/cmj.v%vi%i.10948>

© 2024 The Authors. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License. 

Research Article

Abstrak

Latar Belakang: Kanker adalah penyebab utama kedua kematian secara global, terhitung sekitar 9,6 juta kematian, atau satu dari enam kematian pada tahun 2018. Angka insidensi kanker payudara sebanyak 11.6% dan angka kematian 6,6% pada tahun 2018. Tanaman obat diduga memiliki potensi sebagai antikanker dengan efek samping minimal jika digunakan dengan dosis dan waktu penggunaan yang tepat serta cara penggunaan yang tepat.

Tujuan Penelitian: Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak bawang putih terhadap gambaran histopatologi payudara tikus *Sprague-Dawley* betina yang diinduksi DMBA.

Metodologi : Penelitian ini menggunakan metode eksperimental *post test only control group design* dengan 6 kelompok perlakuan. Sampel sebanyak 30 tikus setiap kelompok berisi 5 ekor tikus. Data dianalisis dengan menggunakan uji normalitas *Shapiro-wilk* dan uji non-parametrik *Kruskal Wallis*.

Hasil : Hasil penelitian didapatkan tidak terdapat pengaruh pada pemberian ekstrak bawang putih terhadap gambaran histopatologi payudara tikus *Sprague-Dawley* betina yang diinduksi DMBA. Kelompok 1 epitel duktus normal. Kelompok 2 perubahan epitel duktus hiperplasia dengan atipia. Kelompok 3, kelompok 4, kelompok 5, kelompok 6 perubahan epitel duktus *severe* hiperplasia. Hasil uji statistik *Kruskal-Wallis* didapatkan perbedaan yang tidak signifikan ($p>0,05$). Hasil uji *post hoc Mann-Whitney* pada kelompok 1 dan 2 didapatkan perbedaan yang signifikan ($p<0,05$).

Kesimpulan : Pemberian ekstrak bawang putih (*Allium sativum*) tidak dapat memberikan perubahan terhadap gambaran histopatologi payudara tikus *Sprague-Dawley* betina yang diinduksi 7,12 Dimetilbenz(a)antrasen (DMBA).

Kata Kunci: Kanker Payudara, *Allium sativum*, DMBA, epitel duktus, *Sprague-Dawley*.

PENDAHULUAN

Kanker adalah penyebab utama kedua kematian secara global, terhitung sekitar 9,6 juta kematian, atau satu dari enam kematian pada tahun 2018.¹ Kanker payudara adalah kanker yang paling sering terjadi pada wanita, berdampak pada 2,1 juta wanita setiap tahun, dan menyebabkan kematian terbesar terkait kanker di antara wanita. Pada tahun 2018 di dunia, diperkirakan 627.000 wanita meninggal karena kanker payudara sekitar 15% dari seluruh kematian akibat kanker di kalangan wanita.¹ Berdasarkan *Cancer Country Profile* tahun 2020, insiden kanker payudara di Indonesia menempati urutan kanker nomor 1 dengan angka 16,7% dari 348.809 insiden kanker pada tahun 2018. Sedangkan angka kematiannya berada di urutan ke 2 setelah kanker paru – paru dengan angka

11% dari 207.210 kematian akibat kanker pada tahun 2018.³

Kanker payudara merupakan suatu penyakit neoplasma yang ganas dimana pada jaringan parenkim terdapat pertumbuhan jaringan payudara abnormal yang bersifat infiltratif dan destruktif serta dapat bermetastase yang dapat berasal dari epitel duktus maupun lobulusnya.

Kanker payudara dapat disebabkan oleh senyawa kimia yang bersifat karsinogenik. Karsinogen kimia dianggap sebagai inisiator yang dapat menyebabkan kanker, salah satunya adalah *Polycyclic Aromatic Hydrocarbons* (PAH). Salah satu contoh senyawa kimia yang masuk dalam kelompok PAH adalah DMBA. DMBA merupakan polutan lingkungan dan produk pirolisis dari minyak dan material biologi, yang biasa dihasilkan oleh asap rokok, asap

Research Article

kendaraan, dan pembakaran tidak sempurna dari bahan bakar batubara dan minyak bumi.⁸

Senyawa DMBA dikenal untuk menginduksi kanker payudara pada tikus *Sprague-Dawley* betina. Selain itu, DMBA digunakan sebagai model untuk mempelajari mekanisme molekuler kanker payudara pada tikus *Sprague-Dawley* betina. Dosis tunggal DMBA yang diberikan secara intragastrik dapat menginduksi adenokarsinoma pada payudara tikus.⁹

Tanaman obat diduga memiliki potensi sebagai antikanker dengan efek samping minimal jika digunakan dengan dosis dan waktu penggunaan yang tepat serta cara penggunaan yang tepat. Salah satunya adalah bawang putih (*Allium sativum*). Bawang putih dikenal sejak dahulu sebagai bahan baku makanan dan digunakan untuk pengobatan herbal. Sejumlah penelitian eksperimental dan klinis menyebutkan bahwa bawang putih dapat memberi efek sebagai antioksidan dan antimikroba; pengurangan risiko penyakit kardiovaskular; pengurangan risiko kanker; dan peningkatan detoksifikasi senyawa asing dan hepatoproteksi.¹³

Bawang putih mengandung 0,1% - 0,36% minyak essential dengan komponen utamanya adalah *diallyl disulfide*, *diallyl trisulfide*, *allyl propyl disulphide*. Asupan minyak bawang putih secara teratur dapat menurunkan tekanan darah, mencegah

penyakit jantung termasuk aterosklerosis dan kanker. Ekstrak bawang putih dapat mencegah modifikasi oksidatif DNA, lipid, protein dengan mengambil *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan meningkatkan enzim antioksidan pada tingkat sel.

Ekstrak bawang putih terbukti memiliki aktivitas anti kanker atau anti tumor namun belum banyak diketahui. Maka penelitian ini sangat perlu dilakukan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak bawang putih terhadap gambaran histopatologi payudara tikus *Sprague-Dawley* betina yang diinduksi DMBA.

METODE

Penelitian dilakukan di Fakultas Kedokteran Universitas Nusa Cendana. Pembuatan preparat dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Prof. DR. W. Z. Johannes Kupang. Penelitian dilaksanakan selama 4 minggu (1 bulan).

Jenis penelitian yang dilakukan adalah eksperimental laboratorium dengan *post test only control group design* dengan 6 kelompok perlakuan. Penentuan jumlah sampel dalam penelitian ini menggunakan teknik *simple random sampling* dengan jumlah tikus setiap kelompok sebanyak 5 ekor tikus.

Penelitian ini dibagi kedalam 6 kelompok percobaan. Kelompok 1 (kontrol negatif) tanpa perlakuan, Kelompok 2

Research Article

(kontrol positif) induksi DMBA 25 mg/kgBB, Kelompok 3 induksi DMBA 25 mg/kgBB dilanjutkan dengan induksi ekstrak bawang putih dengan dosis 3,5g/kgBB, Kelompok 4 induksi DMBA 25 mg/kgBB dilanjutkan dengan induksi ekstrak bawang putih dengan dosis 5,3g/kgBB, Kelompok 5 induksi DMBA 25 mg/kgBB dilanjutkan dengan induksi ekstrak bawang putih dengan dosis 7g/kgBB, Kelompok 6 induksi DMBA 25 mg/kgBB dilanjutkan dengan induksi ekstrak bawang putih dengan dosis 8,7g/kgBB. Perlakuan induksi DMBA diberikan selama 7 hari setelah aklimatisasi dan induksi ekstrak bawang putih diberikan selama 14 hari setelah induksi DMBA.

Pada akhir penelitian, tikus di euthanasia menggunakan anestesi secara inhalasi dengan klorofom dosis 10 ml per 10 tikus. Anestesi dilakukan sampai tikus mati. Selanjutnya hewan uji akan dibedah untuk diambil kelenjar payudara bagian inguinal.

Setiap sampel jaringan payudara dalam penelitian ini dibuatkan preparatnya dan diamati secara mikroskopis untuk menentukan skor perubahan ephitel duktus, berdasarkan Tin et al. (2007):

- 0 = Normal
- 1 = *Mild hyperplasia* (2-3 hiperplasia)
- 2 = *Severe hyperplasia* (>4 hiperplasia)
- 3 = *Hyperplasia with atypia*
- 4 = *DCIS*
- 5 = *DCI*

Hasil penelitian ini dianalisis dengan menggunakan program analisis data. Uji normalitas data yang dilakukan adalah uji *Shapiro-Wilk* ($p>0,05$). Apabila setelah dilakukan uji normalitas didapatkan data yang terdistribusi normal, maka dilanjutkan dengan uji parametrik yaitu *T-test* tidak berpasangan. Apabila setelah dilakukan uji normalitas didapatkan data yang tidak terdistribusi normal, maka dilanjutkan dengan uji non-parametrik yaitu *Kruskal-Wallis* dan untuk mengetahui perbandingan tiap kelompok dilakukan uji *Mann-Whitney*.

HASIL

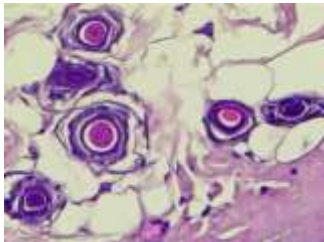
Hasil Pengukuran Berat Badan dan Kondisi Tikus Selama Perlakuan

Hasil pengukuran berat badan tikus selama masa adaptasi relatif tetap, tidak terdapat tikus yang mengalami penurunan atau kenaikan mencapai 10%. Namun terdapat satu tikus dari kelompok perlakuan 6 nomor 5 mengalami penurunan >10% yang dimulai dari hari ke 15 dan kembali naik pada hari ke 20 perlakuan.

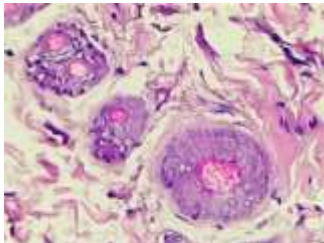
Pada penilaian kondisi umum, diketahui bahwa tikus dalam keadaan sehat yang dapat dilihat dari tikus bergerak aktif, rambut tidak kusam dan rontok, tidak terdapat adanya cacat anatomi. Namun, pada tikus kelompok 6 nomor 5 diketahui sakit mulai dari hari ke 15 penelitian yang diketahui kondisi umum tikus yang terlihat lemas, tidak mau makan, tidak BAB dan

Research Article

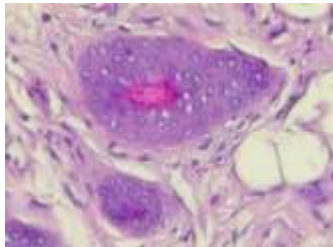
terdapat suara tambahan pada nafas berupa *rhonki*.



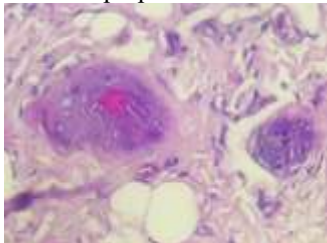
Gambar 1.
Epitel duktus normal.



Gambar 2.
Epitel duktus dengan hiperplasia ringan.



Gambar 3.
Epitel duktus dengan hiperplasia berat.



Gambar 4.
Epitel duktus dengan hiperplasia dengan atipia.

Tabel 1. Interpretasi Hasil Penelitian

	TIKUS				
	1	2	3	4	5
K 1	0	0	0	-	-
K 2	3	1	2	2	1
K 3	2	0	0	0	2
K 4	2	2	0	2	2
K 5	2	3	0	0	0
K 6	2	0	2	3	-

Statistik Hasil Penelitian

Tabel 2. Hasil Analisis Normalitas Data

	Shapiro-Wilk		
	Sig.	Nilai p	Distribusi
K 1			Constant
K 2	,314	>0,05	Normal
K 3	,006	<0,05	Tidak Normal
K 4	,000	<0,05	Tidak Normal
K 5	,042	<0,05	Tidak Normal
K 6	,406	>0,05	Normal

Tabel 3. Hasil Analisis Uji Kruskal-wallis

	Asymp. sig	Nilai p
Perubahan		
Kelenjar	,207	>0,05
Payudara		

PEMBAHASAN

Pada analisis uji *Mann-Whitney U Test* kelompok kontrol negatif (tanpa perlakuan) dan kelompok kontrol positif (perlakuan DMBA) didapatkan hasil bahwa terdapat perbedaan yang signifikan. Sehingga dapat diartikan bahwa DMBA

Research Article

dapat memberikan perubahan gambaran histopatologi pada kelenjar payudara tikus. Pada kelompok kontrol negatif hanya didapatkan gambaran epitel duktus normal sedangkan pada kelompok kontrol positif paling banyak didapatkan gambaran hiperplasia dengan atipia. Penyimpangan morfologik epitel payudara pada proses karsinogenesis secara berurutan dapat terlihat sebagai hiperplasia epitel, hiperplasia atipik, karsinoma in situ serta karsinoma invasif.⁸

Pada hasil analisis menggunakan uji *Kruskal-wallis* menunjukkan nilai $p < 0,05$ sehingga dapat diartikan tidak ada pengaruh pemberian ekstrak bawang putih terhadap gambaran histologis payudara tikus *Sprague-Dawley* betina yang di induksi DMBA. Pada kelompok 3, kelompok 4, kelompok 5 dan kelompok 6 masih didapatkan gambaran histopatologi *severe hyperplasia*, hiperplasia dengan atipia dan disertai dengan pleomorfisme dari nukleus, displasia sel, atrofi sel, dan terdapat kista pada kelompok 5 dan kelompok 6. Pada analisis uji *Mann-whitney U test* yang dilakukan pada kelompok kontrol negatif dengan kelompok 4 didapatkan nilai $p < 0,05$ yang artinya terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol negatif (tanpa perlakuan) dengan kelompok 4.

Berdasarkan hasil analisis uji *Mann-whitney U test* yang dilakukan antara kelompok 2 dengan kelompok 3, 4, 5, 6

dosis yang memiliki nilai *Asymp, sig* mendekati nilai $p (0,05)$ adalah kelompok 3 dengan dosis 3,5 g/kgBB. Sehingga dapat diartikan bahwa gambaran histologi pada kelompok 3 sudah terdapat perbedaan yang hampir signifikan dibandingkan dengan gambaran histologi kelompok 2 yang hanya diinduksi DMBA. Hasil analisis uji *Mann-whitney U test* yang dilakukan antara kelompok 1 dengan kelompok 3, 4, 5, 6 dosis yang memiliki nilai *Asymp, sig* yang paling tinggi di atas nilai $p (0,05)$ adalah kelompok 5 dengan dosis 7 g/kgBB yang artinya gambaran histologi kelompok 5 adalah kelompok yang paling mendekati dengan kelompok 1 (tanpa perlakuan). Hal ini sejalan dengan gambaran histologi yang didapatkan pada kelompok 3 dan 5 didapati gambaran histologi normal lebih banyak dibandingkan dengan kelompok 4 dan kelompok 6. Pada kelompok 5 masih didapati adanya gambaran hiperplasia dengan atipia, sedangkan pada kelompok 3 gambaran dengan skor tertinggi yang didapatkan adalah gambaran *severe* hiperplasia.

Senyawa *Allicin* diketahui dapat meningkatkan pengobatan kanker pankreas dan menahan proliferasi sel kanker.³² Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh *Zhang et al.* 2015, mengungkapkan bahwa *Allicin* dapat mencegah proliferasi sel kanker gastrointestinal MGC 803 dan menginduksi apoptosis.³³ Polisulfan yang

Research Article

diturunkan dari *Allicin* telah dilaporkan menargetkan mikrotubulus, yang menyebabkan gangguan siklus sel dan akhirnya apoptosis. Beberapa studi melaporkan aktivitas *Allicin* dalam mencegah proliferasi sel dengan menargetkan tubulin yang membentuk spindle mitosis sehingga dapat menghambat pembelahan sel.³⁴

KESIMPULAN

Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa induksi DMBA dapat menyebabkan perubahan pada gambaran histopatologi kelenjar payudara tikus *Sprague-Dawley* betina dan pemberian ekstrak bawang putih (*Allium sativum*) tidak dapat memberikan perubahan terhadap gambaran histopatologi payudara tikus *Sprague-Dawley* betina yang diinduksi DMBA. Dosis 3,5 g/kgBB ekstrak bawang putih (*Allium sativum*) berpengaruh terhadap gambaran histopatologi payudara tikus *Sprague-Dawley* betina yang diinduksi DMBA.

SARAN

1. Pada penelitian selanjutnya disarankan untuk memperpanjang masa induksi zat karsinogenik dan ekstrak bawang putih.
2. Pada penelitian selanjutnya disarankan untuk meningkatkan dosis pemberian induksi DMBA dan ekstrak bawang putih.

3. Pada penelitian selanjutnya disarankan untuk melakukan uji fitokimia pada ekstrak bawang putih.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Cancer. Geneva: World Health Organization; Available from: https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1
2. Globocan Observatory W, IARC, World Health Organization (WHO). Breast Cancer. Source: Globocan 2018. *Int Agency Res Cancer*. 2019;876:2018-2019. <http://gco.iarc.fr/today%0Ahttps://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>.
3. Cancer country profiles 2020. <https://www.who.int/cancer/country-profiles/en/>.
4. Profil Kesehatan Indonesia. *Profil Kesehatan Indonesia 2018*. Vol 1227.; 2018. doi:10.1002/qj
5. Dinas Kesehatan Republik Indonesia. Riset Kesehatan Dasar. 2013:87-90. doi:1 Desember 2013
6. Yohanes F.S Lado, Sebastianus K. Tahu SB. Studi Fenomenologi Pengalaman Hidup Pasien Kanker Dalam Meningkatkan Kualitas Hidupnya Di Ruang Mutis RSUD Prof Dr. W. Z. Johannes Kupang. 2019;3(1):61-68.
7. Satya Wangsa IGMSW, Nirvana IW, Anda Tusta Adiputra PATA, Pande Arista Dewi NPA. Gambaran stadium dan jenis histopatologi kanker payudara di Subbagian Bedah Onkologi RSUP

Research Article

- Sanglah Denpasar tahun 2015-2016. *Intisari Sains Medis*. 2018;9(1):80-84. doi:10.15562/ism.v9i1.165
8. Wuyung PE. Pratista Patologi Induksi DMBA dalam Karsinogenesis Kelenjar Payudara Pratista Patologi. 2016;5(1).
 9. Kerdelhué B, Forest C, Coumoul X. Dimethyl-Benz(a)anthracene: A mammary carcinogen and a neuroendocrine disruptor. *Biochim Open*. 2016;3:49-55. doi:10.1016/j.biopen.2016.09.003
 10. Karnam KC, Ellutla M, Bodduluru LN, et al. Preventive effect of berberine against DMBA-induced breast cancer in female Sprague Dawley rats. *Biomed Pharmacother*. 2017;92:207-214. doi:10.1016/j.biopha.2017.05.069
 11. Kusnul Z, Suryono S, Tamsuri A. Ekstrak Propolis Memperbaiki Profil Berat Badan Tikus Model Kanker Payudara yang Diinduksi dengan 7,12-dimethylbenz(a) anthracene (DMBA). *Media Penelit dan Pengemb Kesehat*. 2019;29(2):135-142. doi:10.22435/mpk.v29i2.640
 12. Zuhrotun NF, Astuti M, Kusmardi, Susanti S, Meiyanto E. Efek kombinasi doxorubicin dan ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap sel payudara pada tikus Sprague Dawley yang diinduksi DMBA (7,12-dimethylbenz[a]anthracene). *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 2016; 71-76
 13. Ajami M, Vazirijavid R. *Garlic (Allium Sativum L.)*. Elsevier Inc.; 2018. doi:10.1016/B978-0-12-812491-8.00033-3
 14. Szychowski KA, Binduga UE, Rybczyńska-Tkaczyk K, Leja ML, Gmiński J. Cytotoxic effects of two extracts from garlic (*Allium sativum* L.) cultivars on the human squamous carcinoma cell line SCC-15. *Saudi J Biol Sci*. 2018;25(8):1703-1712. doi:10.1016/j.sjbs.2016.10.005
 15. Antony S, Kumar KK, Menon JS. Assessment of phyto-constituents by GC-MS and anti-tumour activity of garlic grown in different altitude: A comparative study. *Pharmacogn J*. 2019;11(2):350-354. doi:10.5530/pj.2019.11.52
 16. Biochemical Investigation of the Effect of Garlic (*Allium sativum*) on 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA) Induced Mammary Cancer in Female Albino Rats. *Asian J Biochem*. 2006;1(3):251-256. doi:10.3923/ajb.2006.251.256
 17. American Cancer Society. Breast Cancer What is breast cancer? *Am Cancer Soc Cancer Facts Fig Atlanta, Ga Am Cancer Soc*. 2017:1-19. <http://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/what-is-breast-cancer.html>.
 18. Female Reproductive System. https://www.histology.leeds.ac.uk/female/FRS_breast.php. Accessed June 25, 2020.
 19. What Are the Risk Factors for Breast Cancer? https://www.cdc.gov/cancer/breast/basic_info/risk_factors.htm.
 20. Komite Penanggulangan Kanker Nasional. Panduan Penatalaksa⁵⁴ Kanker Payudara. *Kementerian Kesehatan Republik Indones*. 2015:1, 12-14, 24-26, 45. doi:10.1111/evo.12990
 21. Breast Cancer Risk Factors You Cannot Change. <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/risk-and-prevention/breast-cancer-risk-factors-you-cannot-change.html>.
 22. Lifestyle related Breast Cancer Risk

Research Article

- Factors.
<https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/risk-and-prevention/lifestyle-related-breast-cancer-risk-factors.html>.
23. Bedah DI, Kedokteran F, Airlangga U. Gradasi Histopatologi sebagai predictor kejadian kekambuhan pada kanker payudara. 2016.
24. Fitriardi Sejati, Kiki Rizki RY. Hubungan Derajat Histopatologi DAN Invasi Limfovaskular Terhadap Metastasis Kelenjar Getah Bening Aksila Pada Kanker Payudara Dini. Medika Kartika.2019; 3(1):37-49.
25. Johns Hopkins University. Staging & Grade - Breast Pathology | Johns Hopkins Pathology. <https://pathology.jhu.edu/breast/staging-grade/>. Published 2019.
26. Santhosha SG, Jamuna P, Prabhavathi SN. Bioactive components of garlic and their physiological role in health maintenance: A review. *Food Biosci*. 2013;3:59-74.
doi:10.1016/j.fbio.2013.07.001
27. Islam MS, Kusumoto Y, Al-Mamun MA. Cytotoxicity and Cancer (HeLa) Cell Killing Efficacy of Aqueous Garlic (*Allium sativum*) Extract. *J Sci Res*. 2011;3(2):375-382.
doi:10.3329/jsr.v3i2.6557
28. Retnani V, Prajoko YW. Pengaruh suplementasi ekstrak daun *Annona muricata* terhadap kejadian displasia epitel kelenjar payudara tikus Sprague Dawley yang diinduksi 7,12-dimethylbenz[α]anthracene [undergraduate thesis]. Semarang: Faculty of Medicine, Diponegoro University; 2011.
29. Praktikum Farmakologi komprehensif. 1393:93.
[http://bppsdmk.kemkes.go.id/pusdiksdmk/wp-](http://bppsdmk.kemkes.go.id/pusdiksdmk/wp-content/uploads/2017/08/Praktikum-Farmakologi-komprehensif.pdf)
[content/uploads/2017/08/Praktikum-Farmakologi-komprehensif.pdf](http://bppsdmk.kemkes.go.id/pusdiksdmk/wp-content/uploads/2017/08/Praktikum-Farmakologi-komprehensif.pdf).
30. Berahmana DS, Rusmarilin H, Lubis LM. Pengaruh Ekstraksi Alliin Bawang Putih (*Allium sativum* L .) Terhadap Resiko Kanker Paru-Paru pada Mencit Percobaan yang Diinduksi Akrilamida. [undergraduate thesis]. Medan: Faculty of Medicine, Sumatra Utara University; 2017.
31. Meiyanto E. Uji antikarsinogenesis. *Prosedur CCRC (Cancer Chemoprevention Res Center) Fak Farm UGM*. 2009.
32. Chhabria S V, Akbarsha MA, Li AP, Kharkar PS, Desai KB. In situ alliin generation using targeted alliinase delivery for inhibition of MIA PaCa-2 cells via epigenetic changes, oxidative stress and cyclin-dependent kinase inhibitor (CDKI) expression. *Apo1* 2015;20(10):1388-1409.
doi:10.1007/s10495-015-1159-4
33. Zhang X, Zhu Y, Duan W, Feng C, He X. Allicin induces apoptosis of the MGC-803 human gastric carcinoma cell line through the p38 mitogen-activated protein kinase/caspase-3 signaling pathway. *Mol Med Rep*. 2015;11(4):2755-2760.
doi:10.3892/mmr.2014.3109
34. Rana S V., Pal R, Vaiphei K, Sharma SK, Ola RP. Garlic in health and disease. *Nutr Res Rev*. 2011;24(1):60-71.
doi:10.1017/S0954422410000338
35. Singh V, Belloir C, Siess M-H, Le Bon A-M. Inhibition of Carcinogen-Induced DNA Damage in Rat Liver and Colon by Garlic Powders With Varying Alliin Content. *Nutr Cancer*. 2006;55(2):178-184. doi:10.1207/s15327914nc5502_9
36. Hewen, W., Nurina, R., & Liana, D. Pengaruh Pemberian Ekstrak Bawang Putih (*Allium Sativum*) Terhadap

Research Article

Penurunan Kadar Kolesterol Total Tikus
Putih (*Rattus Norvegicus*) Dengan
Hiperkolesterol. *Cendana Medical
Journal*, 2020; 8(1), 572-580.