

Efek kemopreventif ekstrak etanolik *Gynura procumbens* (Lour), Merr pada karsinogenesis kanker payudara tikus

Chemopreventive effect of ethanolic extract of *Gynura procumbens* (Lour), Merr on the carcinogenesis of Rat breast cancer development

Edy Meiyanto^{1*)}, Sri Susilowati²⁾, Sri Tasminatun³⁾, Retno Murwanti¹⁾ dan Sugiyanto¹⁾

¹⁾ CCRC-Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

²⁾ Universitas Wahid Hasyim, Semarang

³⁾ Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

Abstrak

Tanaman *Gynura procumbens*, (Lour) Merr atau sambung nyawa telah digunakan oleh masyarakat untuk mencegah berkembangnya tumor dan juga terbukti mampu mengurangi insidensi tumor paru pada mencit. Penelitian ini bertujuan untuk menguji potensi ekstrak etanolik daun *G. procumbens* dalam menghambat timbulnya tumor payudara akibat pemaparan DMBA. Tikus Sprague Dawley (SD) digunakan pada penelitian ini yang dibagi ke dalam beberapa kelompok. DMBA digunakan untuk induksi terjadinya tumor payudara yang diberikan seminggu dua kali selama lima minggu. Ekstrak etanolik *G. procumbens* dengan peringkat 3 dosis, yakni 250, 500, dan 750 mg/kgBB diberikan seminggu dan selama pemaparan DMBA. Timbulnya tumor diamati dengan palpasi setiap minggu hingga 16 minggu setelah pemberian DMBA terakhir. Hasilnya menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanolik *G. procumbens* pada konsentrasi 250, 500, dan 750 mg/kgBB mampu menurunkan insidensi tumor mammae sebesar masing-masing 60 %, 30%, dan 20 %. Dosis 500 dan 750 mg/kgBB secara kuat mampu menghambat multiplicity tumor, sedang dosis 250 mg/kgBB memiliki kemampuan yang lebih rendah. Secara keseluruhan dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanolik *G. procumbens* dengan dosis 250 mg/kgBB sudah cukup memberikan efek kemopreventif terhadap karsinogenesis kanker *mammae* (Lour) Merr.

Kata kunci: kemopreventif, *G. procumbens*, kanker mammae

Abstract

Gynura procumbens (Lour) Merr., empirically, used to prevent cancer development and has been proven to be able to suppress lung cancer development. The aim of this research is to examine the potential of ethanolic extract of *G. procumbens* to suppress DMBA-induced breast cancer development. Sprague Dawly Rats were used in this research and were grouped as indicated treatment. Ethanolic extract of *G. procumbens* was administered into 3 levels of doses, namely 250, 500, and 750 mg/kgBW. Tumor development was examined by palpation every week and terminated at week 16th after the end of DMBA treatment. The result showed that extract treatment at the dose of 250, 500, and 750 mg/kgBW reduced tumor incidence by 60%, 30 %, and 20 % respectively. The doses of 500 and 750 mg/kgBW exhibited strong suppression of tumor multiplicity, where as the dose of 250 performed less potential suppression. In conclusion, ethanolic

extract of *G. procumbens* performs chemopreventive effect to suppress breast cancer development at the dose of 250 mg/kgBW.

Key words : chemopreventive, *Gynura procumbens* (Lour) Merr, breast cancer.

Pendahuluan

Proses karsinogenesis merupakan proses terjadinya kanker yang diawali dengan adanya kerusakan DNA atau mutasi pada gen-gen pengatur pertumbuhan, seperti gen *p53* dan *ras* (Hanahan and Weinberg, 2000). Mutasi tersebut umumnya disebabkan karena adanya paparan senyawa karsinogen seperti senyawa golongan polisiklik aromatik hidrokarbon (PAH) (misalnya DMBA) yang metabolit aktifnya dapat berikatan dengan DNA (Rundle *et al.*, 2000). Proses menuju terjadinya kanker yang progresif umumnya berjalan lama dan melibatkan perubahan-perubahan genetic lanjut serta perubahan ekspresi gen yang dapat mempengaruhi sifat pertumbuhan sel. Secara keseluruhan proses karsinogenesis tersebut dapat dibagi menjadi 2 fase yaitu fase inisiasi, yakni fase aktivasi senyawa karsinogen hingga terjadinya mutasi awal, dan fase post inisiasi yang meliputi tahap promosi dan progresi (Hanahan and Weinberg, 2000). Sayangnya, penyakit kanker umumnya baru diketahui setelah sampai pada tahap progresi hingga sulit dilakukan terapi, karena sudah mengalami kelainan seluler yang majemuk. Oleh karena itu pengembangan terapi kanker perlu dilakukan terhadap kesemua tahap untuk mencegah terjadinya dan perkembangan lanjut dari sel-sel tumor tersebut.

Daun tanaman sambung nyawa (*G. procumbens*, (Lour) Merr) merupakan salah satu jenis herba yang sering digunakan oleh masyarakat untuk mencegah pertumbuhan kanker. Daun tanaman ini diketahui mengandung senyawa golongan flavonoid (Sugiyanto *et al.*, 2003) dan terpenoid (Meiyanto and Septisetyani, 2005). Senyawa flavanoid umumnya memiliki aktivitas antioksidan karena memiliki gugus hidroksi fenolik yang mampu menangkap radikal bebas, suatu spesies yang melakukan reaksi oksidasi di dalam sel (kumaran and karunakaran, 2005). Dengan sifat antioksidan ini, flavonoid memiliki potensi untuk menghambat proses inisiasi karsinogenesis dengan cara menghambat aktivasi karsinogen. Sugiyanto *et al.*, (2003), melaporkan bahwa pemberian ekstrak etanolik daun

G. procumbens 300 mg/Kg BB pada mencit Balp/c selama inisiasi karsinogen Benzo(a)pirene (BaP) dapat menurunkan insidensi tumor paru sebesar 36 %. Penurunan insidensi ini diperkirakan juga melalui penghambatan proses aktivasi oksidasi BaP oleh enzim cytochrom P450 yang terjadi di hepar.

Dimetilbenz(a)antrasene (DMBA) merupakan karsinogen yang poten untuk memicu timbulnya kanker payudara tikus (Kubatka *et al.*, 2002). DMBA juga mengalami aktivasi di hepar dengan proses oksidasi sehingga membentuk karsinogen aktif yang dapat bereaksi dengan DNA (Singletary *et al.*, 1997). Karsinogenesis dengan DMBA umumnya dapat menyebabkan mutasi pada gen *ras* dan meningkatkan ekspresi Ras dan fos sehingga dapat memacu proliferasi sel (Dandekar *et al.*, 1986; Limtrakul *et al.*, 2001). Proses karsinogenesis ini juga akan dapat dihambat oleh senyawa-senyawa antioksidan (Zai *et al.*, 1998). Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari efek kemopreventif ekstrak etanolik daun *G. procumbens* terhadap inisiasi karsinogenesis payudara tikus akibat pemberian DMBA.

Metodologi

Bahan uji karsinogenesis

Daun tanaman *G. procumbens*, (Lour) Merr yang diperoleh dari daerah Ngaglik Sleman Yogyakarta dikeringkan pada temperatur 40 - 60 °C kemudian diekstraksi dengan etanol 96 % (p.a.) hingga diperoleh ekstrak etanolik. Untuk pembuatan model kanker payudara digunakan DMBA (7,12-dimetilbenz(a)ntrasen) (Sigma Chem.) .

Subyek uji

Yang digunakan adalah tikus betina galur Sprague Dawley umur satu bulan dengan berat badan 40-60 g yang diperoleh dari BPOM Jakarta, yang kemudian dipelihara dalam kandang hewan Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi Fakultas Farmasi UGM, Yogyakarta.

Induksi karsinogenesis dengan DMBA dan perlakuan dengan ekstrak etanol daun *G. procumbens*, (Lour) Merr

Tikus betina umur satu bulan, dibagi menjadi sembilan kelompok secara random. Masing-masing kelompok terdiri dari sepuluh ekor tikus.

Kelompok I merupakan kelompok perlakuan DMBA, yang dibuat model kanker payudara dengan pemberian DMBA dalam minyak jagung dengan dosis 20 mg/kg BB secara peroral sebanyak sepuluh kali, yaitu seminggu dua kali selama lima minggu, dimulai pada umur satu setengah bulan. Empat belas hari sebelumnya tikus hanya mendapat pakan kontrol, yaitu pelet AD2 yang diproduksi oleh PT COMFED Surabaya. Kelompok II-IV, yaitu kelompok perlakuan ekstrak, diberi ekstrak dengan peringkat dosis 250 mg/kg BB, 500 mg/kg BB dan 750 mg/kg BB setiap hari selama empat belas hari sebelum inisiasi (pemberian DMBA) dan selama inisiasi. Dosis, cara dan frekuensi pemberian DMBA sama dengan kelompok perlakuan DMBA. Kelompok V merupakan kelompok perlakuan pelarut minyak jagung. Minyak jagung diberikan sepuluh kali, seminggu dua kali selama lima minggu. Kelompok VI adalah kelompok kontrol pelarut CMC Na, yang diberikan setiap hari selama tujuh minggu. Kelompok VII-IX adalah kelompok kontrol ekstrak dengan peringkat dosis pemakaian pada kelompok perlakuan.

Setelah pemberian DMBA yang terakhir, semua tikus diberi pakan kontrol saja hingga akhir pengamatan. Tikus ditimbang setiap minggunya untuk mengetahui perkembangan berat badannya, dan mulai minggu ke-1 setelah pemberian DMBA terakhir, dilakukan palpasi payudara setiap minggu untuk mengamati terjadinya (insidensi) tumor, hingga akhir pengamatan (minggu ke 16).

Pemeriksaan histopatologi

Pada akhir pengamatan (minggu ke 16), dilakukan nekropsi terhadap hewan uji. Analisis histopatologi dilakukan dengan pengecatan H&E terhadap organ mammae, hepar dan pulmo, untuk mengetahui keadaan sitologinya serta tingkat keparahan tumor/kanker yang terjadi. Analisis mikroskopis dilakukan dengan mengamati sifat karsinogenisitas seluler pada jaringan yang diperiksa.

Cara analisis data

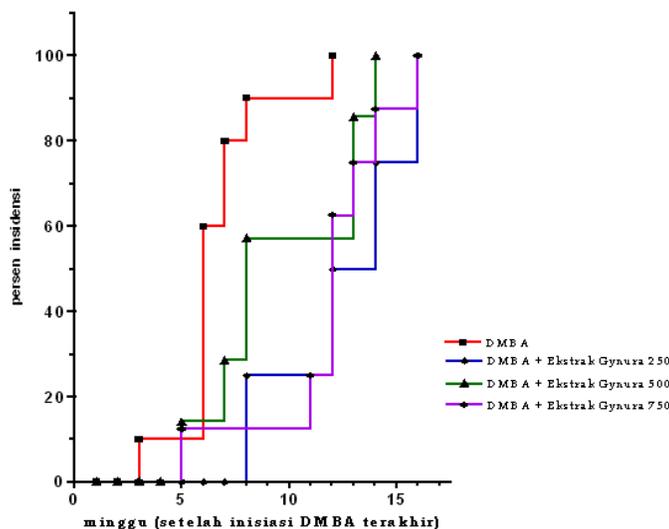
Insidensi tumor dihitung dari jumlah tikus yang terkena tumor pada setiap kelompok. Potensi penghambatan dihitung dari selisih jumlah tikus yang terkena tumor antara perlakuan ekstrak dan perlakuan DMBA dibagi jumlah tikus yang terkena tumor pada perlakuan DMBA kali 100 %.

Tumour multiplicity dihitung dari rata-rata jumlah nodul tumor setiap tikus dalam satu kelompok, selanjutnya keberbedaan antar kelompok dianalisis menggunakan statistik non parametrik Kruskal Wallis dilanjutkan Mann-Whitney test dengan taraf kepercayaan 95 %.

Hasil Dan Pembahasan

Pengaruh pemberian ekstrak terhadap insidensi tumor

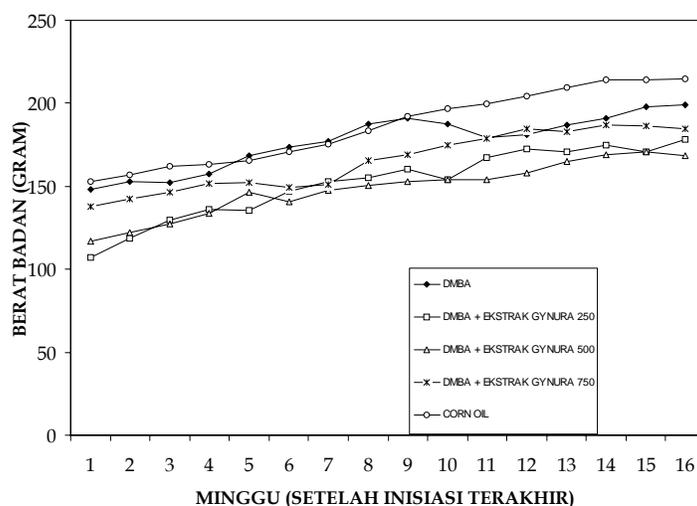
Dalam pembuatan model tumor mammae pada penelitian ini digunakan senyawa karsinogen 7,12-dimetilbenz(a)ntrasen (DMBA) dengan pertimbangan bahwa senyawa



Gambar 1. Profil insidensi tikus yang terkena tumor pada setiap perlakuan pada tahap inisiasi. Setiap titik merupakan hasil rata-rata dari n = 10

Tabel I. Jumlah insidensi tumor mammae tikus pada berbagai perlakuan tahap inisiasi

Kelompok perlakuan	Jumlah tikus yang diuji	Jumlah tikus yang terkena tumor	Insidensi (%)	Waktu latensi (minggu, setelah inisiasi terakhir)	Pengurangan (penghambatan) (%)
DMBA	10	10	100	3	-
ekstrak dosis 250 mg/kg BB	10	4	40	8	60
ekstrak dosis 500 mg/kg BB	10	7	70	5	30
ekstrak dosis 750 mg/kg BB	10	8	80	5	20

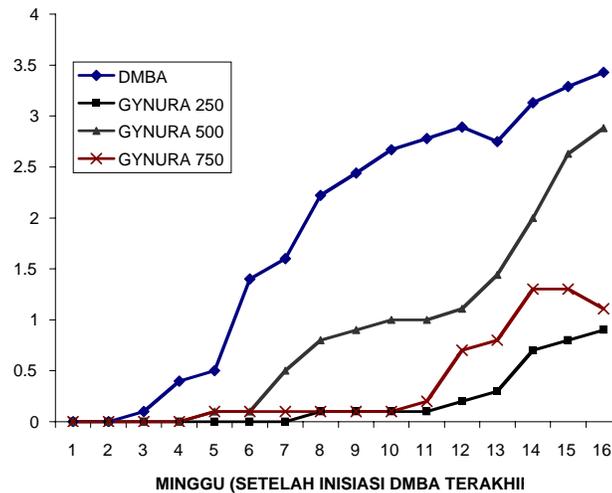


Gambar 2. Perkembangan berat badan tikus setelah pemberian DMBA yang ditimbang setiap minggu setelah pemberian DMBA (inisiasi) terakhir. Setiap titik merupakan hasil rata-rata dari n = 10

karsinogen yang termasuk dalam golongan Polisiklik Aromatik Hidrokarbon ini spesifik untuk pembuatan model tumor mammae pada beberapa hewan uji jika diberikan secara peroral (*intragastric*). Menurut Kubatka, *et al.*, (2002) induksi karsinogenesis mammae pada tikus betina dipengaruhi oleh faktor umur, galur (strain), dosis dan waktu pemberian karsinogen, pola sistem imun, status sistem endokrin dan pakan. Oleh karena itu dalam penelitian ini digunakan tikus betina galur Sprague Dawley yang lebih sensitif daripada Wistar untuk pembentukan tumor mammae, dengan umur 1,5 bulan, yaitu umur yang tepat untuk induksi karsinogenesis mammae karena di awal pubertas (Kubatka, *et al.*, 2002, Singletary, *et al.*, 1998)

Pengamatan terhadap uji antikarsinogenesis dilakukan secara makroskopis dan mikroskopis. Pemeriksaan makroskopis untuk semua kelompok meliputi jumlah tikus yang terkena tumor (insidensi), jumlah nodul tiap tikus (*multiplicity*) dan ukuran tumor dilakukan selama 16 minggu. Pengamatan diakhiri pada minggu ke 16 setelah inisiasi yang terakhir, karena ukuran tumor yang terjadi sudah cukup besar dan selebihnya akan menyebabkan penderitaan pada hewan uji.

Persentase insidensi yang digambarkan dengan kurva survival (Gambar 1) menunjukkan bahwa ada pengurangan angka kejadian dan perbedaan waktu timbulnya tumor



Gambar 3. Pertumbuhan tumor tikus yang diinduksi dengan DMBA pada berbagai perlakuan dengan ekstrak *G. procumbens*.

antara kelompok perlakuan DMBA (tumor) dan kelompok perlakuan ekstrak ($p < 0,05$). Insidensi kelompok DMBA mencapai 100% dalam waktu 12 minggu setelah inisiasi DMBA yang terakhir. Artinya semua tikus yang diinduksi menderita tumor ($n=10$) dalam waktu 12 minggu setelah inisiasi. Insidensi tumor pada kelompok perlakuan ekstrak dosis 250 mg/kg BB mencapai 4/10 dalam waktu 16 minggu, artinya hanya 4 ekor tikus yang terkena tumor mammae ($n=10$). Adapun untuk perlakuan dosis 500 mg/kg BB insidensi mencapai 7/10. Sedangkan untuk perlakuan ekstrak dosis 750 mg/kg BB insidensi mencapai 8/10 (Tabel I).

Waktu timbulnya tumor antara kelompok perlakuan DMBA dan kelompok perlakuan ekstrak etanol daun *G. procumbens*, (Lour) Merr terdapat perbedaan (Gambar 1). Untuk kelompok perlakuan DMBA tumor timbul pada minggu ke 3 setelah inisiasi DMBA terakhir, sedang untuk kelompok perlakuan ekstrak etanol daun *G. procumbens* dosis 250 mg/kg BB tumor baru muncul pada minggu ke 8 setelah inisiasi DMBA terakhir. Sementara itu kelompok perlakuan ekstrak etanol daun *G. procumbens*, (Lour) Merr dosis 500 mg/kg BB dan 750 mg /kg BB, tumor baru muncul pada minggu ke 5. Sedang pada setiap perlakuan tidak menunjukkan perbedaan berat badan

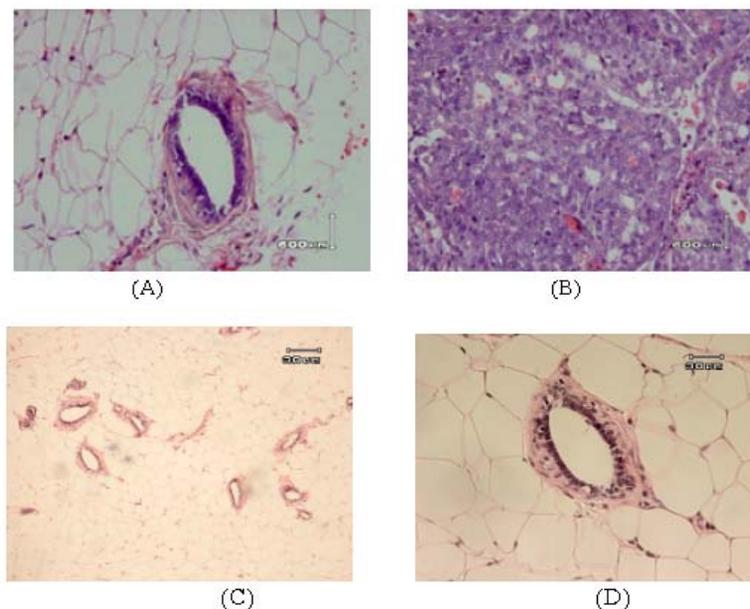
hingga akhir pengamatan (minggu ke-16 setelah pemberian DMBA terakhir) (Gambar 2).

Pengaruh pemberian ekstrak terhadap *multiplicity*

Ekstrak etanolik daun *G. procumbens*, (Lour) Merr, selain dapat menghambat timbulnya tumor mammae pada tikus, ternyata juga dapat mengurangi rata-rata *multiplicity* (jumlah nodul tumor/tikus). Sampai akhir pengamatan, perlakuan ekstrak dosis 500 mg/kg BB dan 750 mg/kg BB menunjukkan penurunan *multiplicity* yang tinggi, sedang perlakuan dosis 250 mg/kg BB juga masih memberikan efek penurunan. Penurunan *multiplicity* tumor utamanya terjadi hingga minggu ke-12 setelah pemberian DMBA terakhir (Gambar 3). Analisis statistik menunjukkan bahwa jumlah nodul antara kelompok kontrol DMBA dan perlakuan ekstrak berbeda secara signifikan ($p < 0,05$).

Perbedaan histologi antar perlakuan.

Data makroskopis yang terpapar di atas didukung kuat dengan data mikroskopis. Hasil pengamatan preparat H&E, menunjukkan nodul tumor yang diperiksa secara mikroskopis benar ada indikasi kanker, yaitu adenokarsinoma. Hasil pengamatan histologis menunjukkan *glandula mammae* tikus kelompok



Gambar 4. Perbedaan gambaran mikroskopis sel mammae pada beberapa perlakuan. Pengamatan histopatologi jaringan kelenjar mammae tikus pada akhir percobaan (minggu ke-16 setelah pemberian DMBA terakhir) dengan pengecatan H&E. (A) Jaringan kelenjar mammae tikus normal (tanpa perlakuan) terlihat Acinus normal dengan satu lapis sel epitel (B) Jaringan kelenjar mammae tikus terkena tumor pada perlakuan DMBA, Sel epitel sudah berproliferasi ke arah lumen acini. (C) dan (D) Tikus yang tidak terkena tumor dari kelompok perlakuan ekstrak etanol *Gynura procumbens*, L Merr dosis 250 mg/kg BB, sel epitel hanya satu lapis (monolayer) dikelilingi sel lemak (transparan), (C) perbesaran 10x10 (D) perbesaran 40x10.

kontrol normal *acinus* yaitu hanya satu lapis sel epitel dan diantara acinus ditemukan lapisan tipis dari jaringan ikat tanpa ada reaksi radang, sedangkan *glandula mammae* tikus kelompok DMBA (timbul *nodul*) terjadi proliferasi berat dari epitel acini ke arah *lumen acini*, dengan ukuran epitel acini bervariasi disertai ditemukan adanya gambaran mitosis. Massa tumor yang solid terlihat sebagai *lobulus* dari tumor sel yang dipisahkan oleh jaringan ikat tipis. Ditemukan juga adanya proses peradangan yang sangat berat. Gambaran mikroskopis sel mammae kelompok perlakuan tahap inisiasi ekstrak etanol *G. procumbens*, L Merr dosis 250 mg/kgBB menunjukkan tidak terkena tumor (Gambar 4).

Pembahasan

Penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanolik daun *G. procumbens*

pada tahap inisiasi dapat menghambat terjadinya tumor payudara tikus yang diinduksi oleh DMBA. Penghambatan tersebut dapat terjadi melalui mekanisme pemacuan induksi enzim GST oleh senyawa yang terkandung dalam ekstrak *G. procumbens*. Peningkatan ekspresi GST dapat meningkatkan metabolisme detoksifikasi DMBA, dan dapat berfungsi sebagai antikarsinogenesis dengan meningkatkan ekskresi senyawa-senyawa karsinogen dan menurunkan interaksi karsinogen-DNA.

Ada kemungkinan beberapa senyawa yang terdapat dalam ekstrak etanol daun *G. procumbens* dapat menginduksi enzim GST melalui mekanisme aktivasi transkripsi. Dalam proses transkripsi, diperlukan respon elemen, dimana untuk transkripsi gen *GST*, dapat melalui ARE, XRE, GPE, maupun GRE. Senyawa dalam ekstrak yang berupa polifenol seperti flavonoid (Sugiyanto *et al.*, 2003), yang

bersifat elektrofilik, dapat mengaktivasi Nrf2 sehingga dapat mengenali sekuen spesifik yang disebut ARE (Nguyen *et al.*, 2003). Namun apakah senyawa-senyawa yang terkandung dalam ekstrak etanol daun *G. procumbens* benar-benar dapat mengaktifkan transkripsi enzim GST dan senyawa manakah yang lebih berperan, masih perlu uji-uji secara khusus.

Kemungkinan lain mekanisme antikarsinogenesis dari ekstrak etanol daun tanaman *G. procumbens* (Luor) Merr dapat melalui penghambatan aktivitas sitokrom P-450 juga, karena ekstrak etanol mengandung senyawa flavonoid, sterol tak jenuh, triterpen, polifenol dan minyak atsiri (Sugiyanto *et al.*, 2003). Telah dibuktikan bahwa beberapa senyawa flavonoid mempunyai potensi dan selektivitas yang tinggi untuk menghambat isoenzim CYP1A sitokrom P-450. Keluarga CYP1A terdiri dari isoenzim CYP1A1 dan CYP1A2. CYP1A1 biasanya memetabolisme senyawa-senyawa PAH, dimana salah satunya adalah DMBA, sedangkan CYP1A2 mengaktifkan senyawa-senyawa aminofluoro dan nitrosamin (Zhai *et al.*, 1998). Pemberian ekstrak terlebih dulu, mungkin telah mampu menghambat secara spesifik isoenzym CYP1A1 dengan adanya kandungan flavonoid dalam ekstrak tersebut.

Secara keseluruhan hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak etanolik *G. procumbens* mempunyai potensi sebagai agen

kemopreventif, sehingga dapat dimanfaatkan oleh masyarakat untuk pencegahan timbulnya kanker, khususnya untuk kelompok masyarakat yang beresiko tinggi. Dosis 250 mg/kgBB sudah cukup memberikan efek pencegahan. Dosis tersebut bila dikonversikan untuk dosis manusia dengan BB 70 kg dengan faktor konversi 0,018 akan setara dengan 315 mg. Ekstrak tersebut kemungkinan juga dapat menghambat pertumbuhan tumor, sebagaimana terlihat pada penurunan *multiplicity* pada percobaan ini. Hasil ini juga memberi harapan penggunaannya untuk pencegahan berkembangnya tumor. Untuk ini kiranya masih perlu penelitian lebih lanjut untuk dapat memperkirakan kemampuan penghambatan (sebagai agen penekan) terhadap tumor stadium tertentu dan dosisnya.

Kesimpulan

Ekstrak etanolik daun *G. procumbens* dengan kadar 250 mg/kg BB dapat menurunkan kejadian tumor payudara. Kadar optimum untuk menurunkan jumlah nodul tumor dicapai pada 500 mg/kgBB.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih diucapkan kepada Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi yang telah membiayai penelitian ini melalui program Hibah Bersaing XI 2003-2004.

Daftar Pustaka

- Dandekar, S., Sukumar S., Zaebl H., Young L. J. T., and Cardiff R. D., 1986, Specific activation of the cellular Harvey-ras oncogene in DMBA-induced Mouse mammary tumors, *Mol. Cell Biol.*, 6, 11, 4104-4108
- Dean, M., 1998, Cancer as a Complex Developmental Disorder, *Cancer Res* 58, 5633-5636
- Hanahan, D., and Weinberg, R. A., 2000, The Hallmarks of Cancer, *Cell* 100, 57-70
- Kubatka, P., Ahlersova E., Ahlers I., Bojkova B., Kalicka K., Adamekova E., Markova M., Chamilova M., and Cermakova M., 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
- Limtrakul, P., Anuchapreeda S., Lipigorngoson S., and Dunn F. W., 2001, Inhibition of carcinogen induced c-Ha-ras and c-fos protooncogenes expression by dietary curcumin, *BMC Cancer*, 1 (1).
- Meiyanto, E., and Septisetyani, E. P, 2005, Efek antiproliferatif dan apoptosis fraksi fenolik ekstrak etanolik daun *Gynura procumbens* terhadap sel HeLa, *Artocarpus*, (5) 2, 74-80

- Ngyen, T., Sherratt P. J., and Pickett C. B., 2003, Regulatory mechanisms controlling gene expression mediated by the antioxydant response element, *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 43, 233-260
- Rundle, A., Tang D., Hibshoosh H., Estabrook A., Schanabel F., Cao W., Grumet S., and Perera F., 2000, The relationship between genetic damage from polycyclic aromatic hydrocarbons in breast tissue and breast cancer, *Carcinogenesis*, 2 (7), 1281-1289
- Singletary, K., MacDonald, Iovinelli, M., Fisher, C., and Walling, M., 1998, Effect of the beta-diketones diferuloylmethane (curcumin) and dibenzoylmethane on Rat Mammary DNA adducts and Tumor induced by 7,12-dimethylbenz(a)anthracene, *Carcinogenesis*, 19, 6, 1039-1043
- Singletary, K., Macdonald, C., and Wallig, M., 1997, The Plasticizer Benzyl Butyl Phtalate (BBP) Inhibits 7,12-dimethylbenz(α)anthracene (DMBA)-induced rat Mammary DNA Adduct Formation and Tumorigenesis, *Carsinogenesis*, 18, 8, 1669-1673
- Sugiyanto, Sudarto, B., dan Edy Meiyanto, A. E Nugraha, and U. A Jenie., 2003, Efek Penghambatan Karsinogenesisitas Benzo(a)piren Oleh Preparat Tradisional Tanaman Gynura sp. Dan Identifikasi Awal Senyawa Yang Berkhasiat, *MFI*, 14, 3, 132-141
- Zhai, S., Dai, R., Friedman, F., and Vestal, R., 1998, Comparative Inhibition Of Human Cytochromes P450 1A1 and 1A2 By Flavonoids, *Drug Metabolism and Disposition*, 26, 10, 989-9.

* Korespondensi : Dr. Edy Meiyanto, M.Si., Apt.
Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada
Sekip Utara Yogyakarta, 55281. Telp. 0274-543120
E-mail: meiyana_e@ugm.ac.id