

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Hasil penelitian tentang pengaruh pemberian tomat (*Solanum lycopersicum* L.) terhadap perubahan histologi kelenjar mammae mencit betina yang diinduksi 7,12-dimetilbenz()antrasena (DMBA), dengan indikator diameter duktus, diameter lumen dan tebal epitel serta jenis lapisan epitel pada duktus kelenjar mammae ditunjukkan pada tabel-tabel berikut ini.

Tabel 4.1 Rerata diameter duktus, diameter lumen dan tebal epitel duktus kelenjar mammae yang diinduksi DMBA

Variable	Perlakuan					
	K+ (5)	K- (4)	P1 (4)	P2 (4)	P3 (4)	P4 (4)
Diameter Duktus	651.58 ± 71.04 ^{abc}	573.29 ± 51.45 ^a	659.67 ± 60.22 ^{bc}	594.38 ± 20.59 ^{ab}	666.3 ± 51.52 ^{bc}	678.95 ± 31.55 ^c
Diameter Lumen Duktus	472.78 ± 68.17 ^a	109.04 ± 32.89 ^b	246.74 ± 109.52 ^{abc}	206.54 ± 50.33 ^{bc}	281.5 ± 66.11 ^c	312.58 ± 26.41 ^c
Tebal Epitel	87.85 ± 4.66 ^a	232.99 ± 21.35 ^d	204.06 ± 27.486 ^{cd}	207.96 ± 45.83 ^{cd}	189.52 ± 13.53 ^{bc}	164.78 ± 16.94 ^b

Keterangan :

K+ : Kelompok I kondisi normal (tanpa pemberian DMBA dan ekstrak tomat)

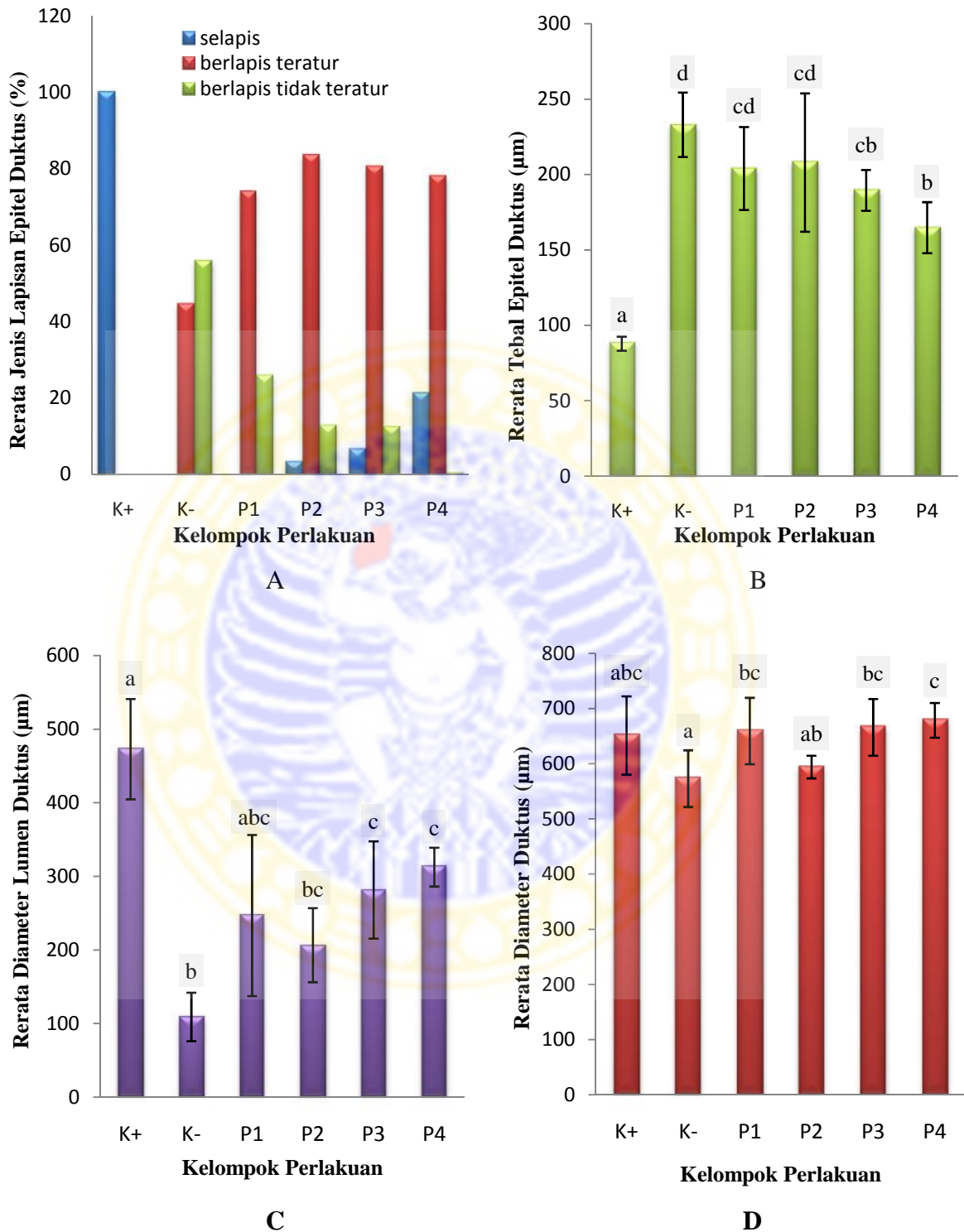
K- : Kelompok II diberi perlakuan DMBA (tanpa pemberian ekstrak tomat)

P1 : Kelompok III diberi perlakuan DMBA dan ekstrak tomat dosis 100 mg/kgBB

P2 : Kelompok IV diberi perlakuan DMBA dan ekstrak tomat dosis 250 mg/kgBB

P3 : Kelompok V diberi perlakuan DMBA dan ekstrak tomat dosis 400 mg/kgBB

P4 : Kelompok VI diberi perlakuan DMBA dan ekstrak tomat dosis 500 mg/kgBB



Gambar 4.1 Diagram batang rerata jenis sel epitel (A), tebal epitel duktus (B), diameter lumen duktus (C), dan diameter duktus (D) kelenjar mammae pada berbagai perlakuan. Huruf yang sama di atas diagram menunjukkan beda tidak bermakna.

Berdasarkan hasil pengamatan yang dilakukan pada data rerata jenis epitel duktus kelenjar mammae, jenis epitel yang teramati dikelompokkan menjadi bentuk epitel selapis, berlapis teratur dan berlapis tidak teratur. Jumlah masing-masing jenis epitel yang teramati dihitung besar persentasenya dari seluruh epitel yang diamati pada tiap kelompok perlakuan (Lampiran 8).

Hasil uji homogenitas variansi pada tebal epitel dan diameter duktus kelenjar mammae menunjukkan data yang homogen sehingga diuji dengan *one way ANOVA* kemudian dilanjutkan dengan uji Duncan (Lampiran 1 dan 3). Sedangkan hasil uji homogenitas variansi pada diameter lumen duktus menunjukkan data yang tidak homogen sehingga dilanjutkan dengan uji *Brown-Forsythe* dengan $\alpha = 0,05$, hasil uji lanjutan dengan menggunakan uji *Games-Howell* ditunjukkan pada Lampiran 2 dan Tabel 4.1 berikut ini.

Tabel 4.2 Ringkasan uji *Games-Howell* rerata diameter lumen pada beberapa perlakuan

	K+	K-	P1	P2	P3	P4
K+		S	TS	S	S	S
K-			TS	TS	S	S
P1				TS	TS	TS
P2					TS	TS
P3						TS

Keterangan :

S = Signifikan

TS = Tidak Signifikan

4.1.1 Pengaruh pemberian DMBA terhadap histologi kelenjar mammae

Pada data jenis lapisan sel epitel duktus kelenjar mammae menunjukkan kelompok kontrol positif yang tidak diberi perlakuan terdapat 100% epitel kubus selapis dari 102 duktus kelenjar mammae yang teramati, sedangkan pada kontrol negatif yang diberi DMBA hanya terlihat epitel berlapis teratur dan berlapis tidak teratur sebanyak 44,4% dan 55,6% dari 151 duktus yang diamati.

Berdasarkan hasil uji Duncan pada data rerata tebal epitel duktus kelenjar mammae, menunjukkan adanya beda yang nyata antara kelompok kontrol negatif (K-) yang diberi DMBA dengan kelompok kontrol positif (K+) yang tidak diberi perlakuan. Hal serupa juga terlihat pada data diameter lumen duktus yang diperoleh dengan uji *Brown Forsythe* dan dilanjutkan dengan uji *Games-Howell*, menunjukkan adanya beda yang nyata antara kelompok kontrol negatif (K-) yang diberi DMBA dengan kelompok kontrol positif (K+) yang tidak diberi perlakuan. Sedangkan hal yang berbeda ditunjukkan pada data rerata diameter duktus kelenjar mammae yang menunjukkan tidak ada beda yang bermakna antara kelompok kontrol negatif (K-) yang diberi DMBA dengan kelompok kontrol positif (K+) yang tidak diberi perlakuan.

4.1.2 Pengaruh pemberian ekstrak tomat (*Solanum lycopersicum* L.) terhadap perubahan histologi duktus kelenjar mammae yang diinduksi DMBA

Berdasarkan hasil persentase yang didapat pada data jenis epitel duktus seperti pada gambar 4.1, pada kelompok kontrol positif terdapat 100% epitel kubus selapis pada duktus, sedangkan pada kontrol negatif hanya terlihat epitel berlapis teratur dan berlapis tidak teratur sebanyak 44,4% dan 55,6% dari 151

duktus yang diamati. Hal yang sama juga terlihat pada kelompok P1 yang hanya terdapat epitel berlapis teratur dan berlapis tidak teratur sebanyak 73.9% dan 26.1% dari 138 duktus yang teramati. Pada kelompok P2, P3 dan P4 teramati semua jenis duktus, terlihat 3,7% epitel selapis, 83,4% epitel berlapis teratur dan 13% epitel berlapis tidak teratur pada kelompok P2 dari 175 duktus yang teramati. Kelompok P3 terlihat 6,9% epitel selapis, 80,4% epitel berlapis teratur dan 12,7% epitel berlapis tidak teratur dari 102 duktus yang teramati. Sedangkan pada kelompok P4 terlihat 21,5% epitel selapis, 77,9% epitel berlapis teratur dan 0,6% epitel berlapis tidak teratur dari 121.

Berdasarkan hasil uji Duncan pada tebal epitel duktus kelenjar mammae menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan antara kelompok K+ dengan seluruh kelompok yaitu K-, P1, P2, P3 dan P4. Sedangkan kelompok kontrol negatif tidak beda signifikan dengan kelompok P1 dan P2 tetapi ada beda yang signifikan dengan P3 dan P4. Beda yang tidak signifikan terlihat juga antara kelompok P1, P2 dan P3. Kelompok P4 tidak menunjukkan beda yang signifikan dengan kelompok P3 tetapi menunjukkan beda yang signifikan dengan kelompok P1 dan P2. Dari data yang diperoleh, yang paling berbeda signifikan terhadap kontrol positif (kondisi normal) maupun kontrol negatif (kondisi lumen menyempit) adalah kelompok P3 dan P4 yang diberi ekstrak tomat dengan dosis 400 dan 500 mg/kgBB.

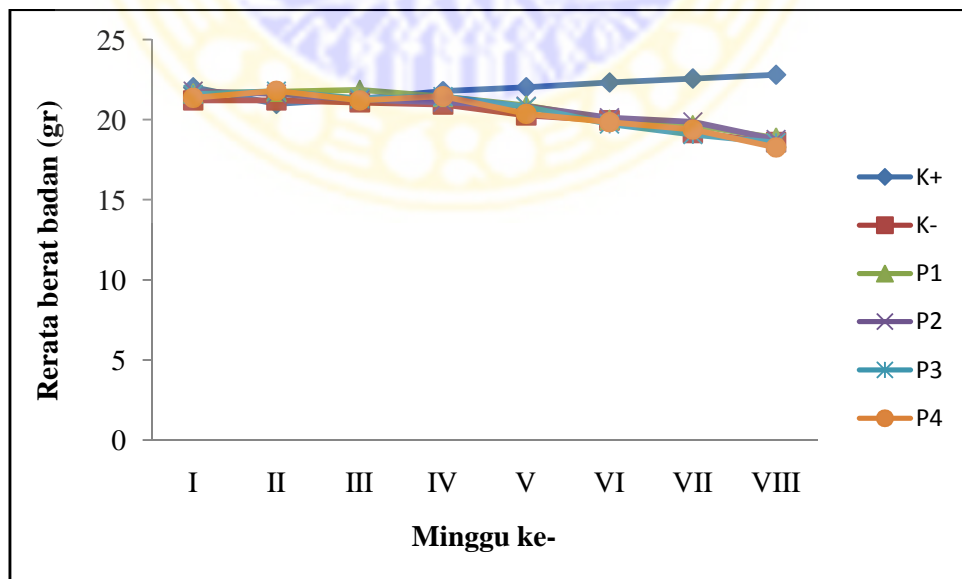
Hasil uji *Homogenitas of varians* pada data rerata diameter lumen duktus kelenjar mammae memiliki nilai $F = 0,22$ sehingga dilanjutkan dengan uji statistik *Brown Forsythe* dan dilanjutkan dengan uji *Games-Howell*, menunjukkan

kelompok kontrol negatif (K-) tidak menunjukkan beda yang signifikan dengan kelompok P1 dan P2, tetapi menunjukkan beda yang nyata terhadap P3 dan P4. Antara kelompok P1, P2, P3 dan P4 masing-masing tidak menunjukkan beda yang nyata. Perbedaan ukuran diameter lumen duktus kelenjar mammae yang menunjukkan beda signifikan terhadap kelompok kontrol positif (K+) adalah kelompok P2, P3 dan P4, tetapi tidak menunjukkan beda yang nyata dengan kelompok P1. Dari data yang diperoleh, yang paling berbeda signifikan terhadap kontrol positif (kondisi normal) maupun kontrol negatif (kondisi lumen menyempit) adalah kelompok P3 dan P4 yang diberi ekstrak tomat dengan dosis 400 dan 500 mg/kgBB.

Berdasarkan hasil uji Duncan pada data diameter duktus kelenjar mammae, kelompok kontrol positif (K+) tidak menunjukkan beda yang nyata dengan semua kelompok yaitu K-, P1, P2, P3 dan P4. Sedangkan kelompok kontrol negatif (K-) berbeda signifikan dengan kelompok P1, P3 dan P4 tetapi tidak mengalami beda signifikan dengan kelompok P2. Kelompok P2 tidak menunjukkan beda signifikan dengan kelompok P1 dan P3 tetapi mengalami beda yang signifikan dengan kelompok P4.

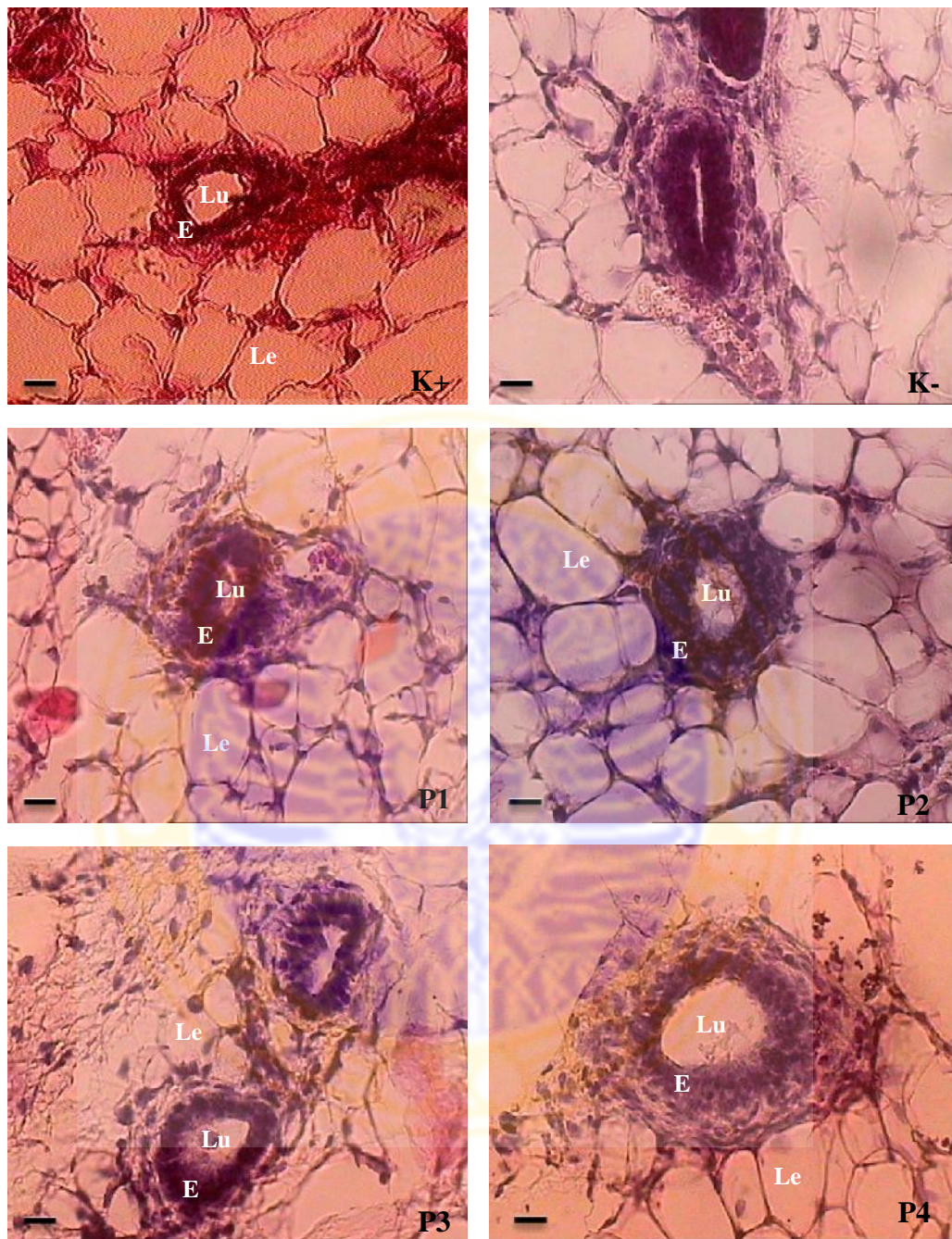
Dari hasil analisis data yang diperoleh terdapat perbedaan pada data tebal epitel, diameter lumen dan diameter duktus kelenjar mammae (Lampiran 1, 2 dan 3). Pada data diameter duktus, kelompok kontrol negatif yang diberi DMBA tidak menunjukkan beda yang nyata dengan kelompok kontrol positif yang tidak diberikan perlakuan, sedangkan pada data diameter lumen dan tebal epitel

Kelompok	K+	K-	P1	P2	P3	P4
Jumlah mencit yang mati	0	1	1	1	1	1
Jumlah mencit yang hidup	5	4	4	4	4	4



Hasil pengamatan terhadap data berat badan hewan coba, masing-masing kelompok kontrol negatif, P1, P2, P3 dan P4 mengalami penurunan setelah induksi DMBA sampai minggu ke-8, hanya pada kelompok kontrol positif saja yang memperlihatkan kenaikan berat badan.

Berdasarkan hasil pengukuran kadar likopen dengan metode spektrofotometer diperoleh nilai 58 mg/100g ekstrak tomat, hasil perhitungan dapat dilihat pada Lampiran 12. Sedangkan pengujian aktivitas antioksidan dengan metode serapan radikal bebas DPPH dapat diketahui nilai absorbansinya pada spektrofotometer dengan $\lambda = 515$ nm. Adanya aktivitas antioksidan dari sampel mengakibatkan perubahan warna pada larutan DPPH dalam metanol yang semula berwarna violet pekat menjadi kuning pucat. Hasil pengukuran absorbansi yang didapatkan dihitung persentase inhibisinya, sehingga diperoleh hasil IC_{50} pada konsentrasi ekstrak tomat 60,25 $\mu\text{g/ml}$ (Lampiran 11).



Gambar 4.3 Gambaran histologi kelenjar mammae (Perbesaran 600x dan Bar 20 μm), bagian sel epitel duktus (E), bagian lumen duktus (Lu) dan sel lemak (Le) dengan perbesaran 400x pada berbagai perlakuan, kontrol positif (K+) tanpa perlakuan, kontrol negatif (K-) diberikan DMBA, perlakuan dengan ekstrak tomat dengan dosis 100 mg/kgBB (P1), 250 mg/kgBB (P2), 400 mg/kgBB (P3) dan 500 mg/kgBB (P4).

4.2 Pembahasan

4.2.1 Pengaruh pemberian DMBA terhadap histologi kelenjar mammae

Menurut penelitian Firdaus (2008) dan Meiyanto *et al.*, (2007) menunjukkan bahwa pemberian DMBA secara oral pada hewan coba tikus betina dapat menginduksi 90% kanker mammae pada hewan coba. Pada kanker payudara sel-sel ganas terbentuk dan timbul dari sel epitelia dari duktus laktiferus (Junqueira *et al.*, 1988). Pada penelitian ini, hasil data yang diperoleh menunjukkan bahwa pemberian DMBA pada hewan coba selama 8 minggu dapat mempengaruhi histologi kelenjar mammae dilihat dari jenis dan tebal epitel duktus serta diameter duktus dan diameter lumen duktus. Pada data jenis epitel yang teramati, pada kelompok kontrol positif yang tidak diberi perlakuan terlihat bentuk epitel kubus selapis, sedangkan pada kelompok kontrol negatif yang diberi DMBA terlihat bentuk epitel berlapis teratur sampai epitel berlapis tidak teratur. Pada data rerata tebal epitel pada kelompok kontrol negatif terdapat beda yang sangat signifikan dengan kelompok kontrol positif. Pada kontrol negatif, sel epitel duktus mengalami penebalan hingga selnya berlapis dibandingkan dengan kelompok kontrol positif yang bentuk sel epitelnya hanya selapis.

Penebalan sel epitel duktus kelenjar mammae menyebabkan pelebaran sel kearah lumen duktus, hal ini dapat ditunjukkan pada data rerata diameter lumen duktus pada kelompok kontrol negatif yang diberi DMBA menunjukkan beda yang sangat nyata terhadap kelompok kontrol positif. Diameter lumen duktus pada kelompok kontrol negatif terlihat menyempit dibandingkan dengan kelompok kontrol positif yang memiliki diameter lumen yang lebar, karena pada kelompok

kontrol positif tidak terjadi proliferasi sel dan bentuk epitelnya selapis. Pada penelitian ini, penebalan sel epitel pada kontrol negatif baru menuju kearah lumen saja, belum terlihat adanya pengaruh terhadap penambahan diameter duktus kelenjar mammae. Hal ini dapat diketahui dengan melihat data rerata diameter duktus pada kelompok kontrol negatif yang tidak menunjukkan adanya beda yang signifikan dengan kelompok kontrol positif.

4.2.2 Pengaruh pemberian ekstrak tomat (*Solanum lycopersicum* L) terhadap perubahan histologi kelenjar mammae yang diinduksi DMBA

Menurut penelitian Dhirhe *et al.* (2010) menunjukkan bahwa pemberian tomat (*Solanum lycopersicum* L.) 250 mg/kgBB pada mencit betina dapat mengurangi terjadinya perkembangan sel tumor pada kulit sebesar 84% selama inisiasi DMBA. Pada penelitian ini hasil data yang diperoleh menunjukkan bahwa pemberian ekstrak tomat dapat berpengaruh terhadap perubahan histologi kelenjar mammae pada hewan coba yang diinduksi DMBA, dilihat dari jenis dan tebal epitel duktus serta diameter duktus dan diameter lumen duktus. Pada data jenis epitel yang teramati, pada kelompok kontrol positif yang tidak diberi perlakuan terlihat bentuk epitel kubus selapis, sedangkan pada kelompok yang diberi DMBA seperti K-, P1, P2, P3 dan P4 terlihat bentuk epitel berlapis mulai dari yang bentuknya teratur sampai tidak teratur. Dengan pemberian ekstrak tomat dengan berbagai dosis, mulai terlihat adanya perubahan histologi yang mengarah pada perbaikan pada sel epitel duktus. Hal ini ditunjukkan dengan bertambahnya jumlah sel epitel bentuk selapis dan mulai berkurangnya bentuk sel epitel berlapis yang teramati pada kelompok P2, P3 dan P4, yaitu dengan pemberian ekstrak

tomat dosis 250, 400 dan 500 mg/kgBB dengan tingkat perbaikan paling tinggi pada pemberian ekstrak tomat dosis 500 mg/kgBB. Hal ini berpengaruh pada data rerata tebal sel epitel, dapat dilihat pada kelompok kontrol negatif menunjukkan ada beda yang nyata terhadap kelompok kontrol positif. Sedangkan kelompok kontrol negatif menunjukkan tidak ada beda nyata terhadap kelompok P1 dan P2 tetapi terlihat adanya beda yang nyata terhadap kelompok P3 dan P4. Antara kelompok P1, P2 dan P3 menunjukkan tidak ada beda yang nyata. Hal yang berbeda ditunjukkan oleh kelompok kontrol positif yang menunjukkan beda yang nyata dengan kelompok P2, P3 dan P4. Hal ini menunjukkan sudah ada perubahan pada tebal epitel duktus kearah perbaikan dengan berkurangnya tebal epitel akibat menurunnya aktivitas proliferasi sel, walaupun belum mendekati atau melebihi kelompok kontrol positif. Dari data yang diperoleh pada rerata tebal epitel duktus, yang paling berbeda signifikan terhadap kontrol positif (kondisi normal) maupun kontrol negatif (kondisi sel epitel menebal) adalah kelompok P3 dan P4 yang diberi ekstrak tomat dengan dosis 400 dan 500 mg/kgBB.

Berkurangnya rerata ketebalan epitel duktus kelenjar mammae dapat berpengaruh terhadap rerata diameter lumen duktus, semakin menurun rerata tebal epitel maka diameter lumen duktus akan semakin melebar. Hal ini dapat dilihat pada Gambar 4.1, kelompok kontrol negatif menunjukkan tidak adanya beda yang nyata dengan P1 dan P2 tetapi terlihat adanya beda yang nyata terhadap kelompok P3 dan P4. Sedangkan pada kelompok kontrol positif memiliki beda yang nyata terhadap kelompok P2, P3 dan P4. Hal ini menunjukkan adanya perbaikan sel dengan meningkatnya rerata diameter lumen duktus walaupun belum mendekati

atau melebihi kelompok kontrol positif. Dari data yang diperoleh pada rerata diameter lumen duktus, yang paling berbeda signifikan terhadap kontrol positif (kondisi normal) maupun kontrol negatif (kondisi lumen menyempit) adalah kelompok P3 dan P4 yang diberi ekstrak tomat dengan dosis 400 dan 500 mg/kgBB, dimana pada pemberian ekstrak tomat dosis tersebut mampu mengurangi perubahan histologi duktus kelenjar mammae dari kerusakan.

Dari data hasil pengamatan, untuk diameter duktus belum ada pengaruhnya dari tebal epitel dan diameter lumen duktus, hal ini dikarenakan penebalan sel-sel epitel baru mengarah pada lumen duktus. Hal ini ditunjukkan pada data rerata diameter lumen, tidak ada beda yang nyata pada kontrol positif terhadap kelompok yg diberi perlakuan yaitu kelompok kontrol negatif, P1, P2, P3 dan P4.

Dari pengamatan jumlah kematian selama penelitian, memperlihatkan adanya angka kematian pada kelompok yang diinduksi DMBA (Gambar 4.2). Terjadinya kematian hewan uji selama masa penelitian biasanya diawali dengan kecenderungan penurunan berat badan yang kemungkinan disebabkan karena sakit akibat induksi DMBA sehingga mempengaruhi nafsu makan hewan uji. Hasil analisis berat badan dengan uji ANOVA (Lampiran 4) menunjukkan adanya beda yang bermakna antara pemberian perlakuan dengan berat badan mencit pada masa penelitian. Terjadi penurunan berat badan tiap minggunya pada kelompok yang diberi perlakuan yaitu, K-, P1, P2, P3 dan P4, sedangkan pada kelompok kontrol negatif terlihat adanya kenaikan berat badan pada hewan coba.

Berdasarkan hasil pengukuran kadar likopen dengan metode spektrofotometer diperoleh nilai 58 mg/100g ekstrak tomat. Sedangkan pengujian aktivitas antioksidan dengan metode serapan radikal bebas DPPH dapat diketahui nilai absorbansinya pada spektrofotometer dengan $\lambda = 515$ nm. Aktivitas antioksidan dari ekstrak metanol buah tomat ini dinyatakan dalam persentase inhibisinya terhadap radikal DPPH. Persentase inhibisi ini didapatkan dari perbedaan serapan antara absorban DPPH dengan absorban sampel yang diukur dengan spektrofotometer UV-Vis. Adanya aktivitas antioksidan dari sampel mengakibatkan perubahan warna pada larutan DPPH dalam metanol yang semula berwarna violet pekat menjadi kuning pucat. Besarnya aktivitas antioksidan ditandai dengan nilai IC_{50} , yaitu konsentrasi larutan sampel yang dibutuhkan untuk menghambat 50% radikal bebas DPPH. Uji aktivitas antioksidan menggunakan metode DPPH terhadap ekstrak metanol pada konsentrasi 10, 30, 50, 70 dan 90 $\mu\text{g/ml}$, diperoleh IC_{50} sebesar 60,25 $\mu\text{g/ml}$ (Lampiran 11). Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak tomat mempunyai aktivitas antioksidan yang kuat karena mempunyai IC_{50} kurang dari 200 $\mu\text{g/ml}$ berdasarkan Blouis (1958) dalam Andayani *et al.*, (2008).

Dari data penelitian ini memperlihatkan bahwa pemberian tomat dengan dosis 500 mg/kgBB dan memiliki kadar likopen 58 mg/100g ekstrak tomat serta aktivitas antioksidan yang cukup tinggi yaitu pada konsentrasi 60,25 $\mu\text{g/ml}$, dapat mengurangi perubahan pada histologi duktus kelenjar mammae dari pengaruh DMBA.

Di dalam tubuh, DMBA bekerja dengan mengubah prokarsinogen (*proximate carcinogen*) menjadi *ultimate carcinogen*. *Ultimate carcinogen* merupakan metabolit akhir dari karsinogen induk yang akan merusak DNA melalui pembentukan epoksida dihidrodiol dan kation radikal. Epoksida dihidrodiol mengikat gugus amino eksosiklik purin DNA secara kovalen menjadi *DNA adduct* yang stabil, sedangkan kation radikalnya mengikat N7 atau C8 menjadi *DNA adduct* yang tidak stabil yaitu kehilangan purin pada DNA atau depurinisasi (Melendez *et al.*, 1999).

Sel epitel kelenjar mammae merupakan tempat DMBA mengalami aktivasi menghasilkan metabolit yang aktif yaitu *DNA adduct*. Produksi *reactive oxygen species* (ROS) terjadi selama aktivasi metabolik DMBA (Pugalendhi dan Manoharan, 2010). Metabolit DMBA inilah yang akan menyebabkan *DNA adduct* (kompleks yang dibentuk oleh bagian DNA tertentu berikatan secara kovalen dengan senyawa mutagen DMBA) dengan basa guanine dalam DNA sehingga menyebabkan kerusakan oksidatif pada struktur dan fungsi DNA, proteindan lipid, dan selanjutnya mengalami mutasi. Metabolit DMBA yang reaktif ini dapat berinteraksi dengan pusat-pusat di DNA yang kaya elektron untuk menimbulkan mutasi. Interaksi antara DMBA dengan DNA semacam ini dalam suatu sel merupakan tahap awal terjadinya karsinogenesis kimiawi.

Tomat (*Solanum lycopersicum* L.) memiliki salah satu senyawa antioksidan yang paling potensial yaitu likopen yang termasuk golongan karotenoid (Winarti, 2010). Likopen sebagai antioksidan dapat mencegah dan menghambat radikal bebas yang akan bereaksi dengan molekul-molekul didalam

tubuh (Agarwal dan Rao, 2000). Likopen berperan sebagai *blocking agent*, likopen mengeliminasi zat karsinogenesis dari luar (virus, polusi, radiasi, zat kimia) dengan mekanisme antioksidan sehingga stress oksidatif yang terjadi tidak membuat kerusakan seluler atau genetik. Dalam pencegahan inisiasi tumor, aktivitas antioksidan memiliki peran penting dalam meredam radikal-radikal bebas. Likopen dengan sifatnya yang sangat lipofil dapat mencegah radikal bebas merusak sel salah satunya adalah ROS (*reactive oxygen species*) dan meningkatkan potensi antioksidan sehingga dapat mengurangi kerusakan oksidatif pada lipid (termasuk lipid membran dan lipoprotein), protein dan DNA (Agarwal dan Rao, 2000). Dalam lingkungan yang lipofil, likopen memiliki kemampuan maksimum sebagai anti spesies oksigen reaktif atau radikal bebas. Likopen juga ditemukan dapat mencegah kerusakan membran dan kematian sel limfosit oleh radikal bebas dua kali lebih efisien dibanding β -karoten (Mortensen, 1997). Stahl dan Sies (1996) menemukan tingginya konsentrasi likopen dalam tomat yang memiliki kemampuan menghambat oksidasi pada tahap progresi dalam karsinogenesis.

Menurut (Mein *et al.*, 2008), likopen yang terkandung dalam buah tomat dapat menghambat radikal bebas akibat proses karsinogenesis DMBA dengan cara menghambat aktivasi metabolisme senyawa DMBA menjadi *proximate carcinogen* dan menghambat interaksi senyawa *ultimate carcinogen* dari DMBA dengan target makromolekul (DNA). Enzim sitokrom P-450 terutama CYP1A1 pada retikulum endoplasmic merupakan enzim pemetabolisme fase I diketahui dapat memetabolisme DMBA menjadi metabolit epoksida (*ultimate carcinogen*)

reaktif yang dapat berinteraksi dengan DNA (*DNA adduct*) dan menyebabkan kerusakan DNA sebagai proses awal karsinogenesis. Ketika aktivitas enzim sitokrom P-450 dihambat, maka pembentukan senyawa *ultimate carcinogen* akan menurun dan kemampuan untuk memacu terjadinya karsinogenesis (inisiasi) menjadi berkurang. Interaksi antara senyawa karsinogen dengan target makromolekul (*DNA adduct*) juga dapat dihambat dengan adanya detoksifikasi senyawa karsinogen atau *ultimate carcinogen* oleh enzim-enzim pemetabolisme fase II yaitu konjugasi dengan glutathion yang dikatalisis oleh enzim *glutathion S-Transferase* (GST). Likopen yang terkandung dalam tomat dapat meningkatkan enzim GST yang berfungsi untuk mendetoksifikasi karsinogen reaktif menjadi tidak reaktif dan lebih polar sehingga cepat dieliminasi dari tubuh, selain itu juga likopen dapat mengikat senyawa karsinogen sehingga mencegah ikatan dengan DNA dan tidak sempat mengalami tahap-tahap perkembangan selanjutnya menjadi kanker (Melendez *et al.*, 1999).