

**Profil Bobot Badan dan Tingkat Mortalitas Tikus Jantan
Galur Sprague Dawley Selama Pembentukan Fibrosarkoma
yang Dipicu oleh Benzo(a)piren**

*(BODY WEIGHT PROFILE AND MORTALITY RATE OF MALE SPRAGUE DAWLEY RATS
DURING THE FORMATION OF FIBROSARCOMA INDUCED BY BENZO(A)PYRENE)*

**Palagan Senopati Sewoyo¹
Anak Agung Ayu Mirah Adi², Ida Bagus Oka Winaya²**

¹Mahasiswa Sarjana Pendidikan Dokter Hewan,

²Laboratorium Patologi Veteriner,

Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Udayana,

Jl. Sudirman, Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia 80234;

Telp/Fax: (0361) 223791,

E-mail: aaa_mirahadi@unud.ac.id

ABSTRAK

Benzo(a)piren (BaP) merupakan satu di antara beberapa contoh polisiklik aromatik hidrokarbon yang berasal dari hasil sisa pembakaran tidak sempurna bahan organik. Senyawa BaP seringkali digunakan pada penelitian untuk menginduksi fibrosarkoma. Secara umum pasien yang mengalami kanker akan mengalami penurunan bobot badan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil bobot badan, waktu yang dibutuhkan untuk menimbulkan fibrosarkoma serta tingkat mortalitas tikus jantan galur Sprague Dawley setelah diinjeksi dengan BaP. Penelitian ini digunakan 18 ekor tikus dengan dua perlakuan. Tikus pada perlakuan 0 (P0) tidak diberi perlakuan, sedangkan tikus pada perlakuan I (PI) diinjeksi dengan BaP 0,3% yang dilarutkan dalam *oleum olivarum* 0,1 mL sebanyak sepuluh kali yang diberikan bertahap dengan interval dua hari melalui injeksi subkutan. Tikus P0 dan PI berjumlah masing-masing enam dan 12 ekor. Larutan BaP dibuat dengan cara dilarutkan dalam *oleum olivarum*, dicampur dan diaduk sampai homogen. Bobot badan tikus ditimbang pada awal penelitian kemudian dilakukan secara rutin setiap seminggu sekali selama 19 minggu. Diawal penelitian rerata bobot badan tikus pada P0 dan PI secara berurutan adalah $121,43 \pm 7,04$ g dan $131,49 \pm 16,31$ g. Rerata bobot badan tikus pada P0 dan PI dari minggu pertama hingga ke-19 adalah $178,53 \pm 29,97$ g dan $159,20 \pm 14,24$ g. Waktu yang dibutuhkan untuk memicu fibrosarkoma adalah $85,5 \pm 17,6$ hari. Tingkat mortalitas pada perlakuan P0 adalah 0% dan pada perlakuan PI 8,33%. Hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian BaP secara signifikan menurunkan profil bobot badan tikus dan memiliki tingkat mortalitas mencapai 8,33%.

Kata-kata kunci: benzo(a)piren; bobot badan; mortalitas; fibrosarkoma; tikus

ABSTRACT

Benzo(a)pyrene (BaP) is one of several examples of polycyclic aromatic hydrocarbons that come from incomplete combustion of organic materials. BaP compound is used in research to induce fibrosarcoma. In general, patients with cancer will experience a reduction in body weight. This study aims to determine the body weight profile, the time it takes to cause fibrosarcoma, and the mortality rate of male Sprague Dawley rats after injection with BaP. In this study, 18 rats were used with two treatments. Rats in treatment 0 (P0) were not treated, while rats in treatment I (PI) were injected with BaP 0.3% in 0.1 mL *oleum olivarum* ten times given gradually at two-day intervals via subcutaneous.

There were six and 12 rats, respectively, P0 and PI. BaP solution is prepared by dissolving in *oleum olivarum*, mixing, and stirring until homogeneous. The rats were weighed at the beginning of the study and then carried out routinely once a week for 19 weeks of research. At the beginning of the study, the average body weight of rats at P0 and PI were 121.43 ± 7.04 g and 131.49 ± 16.31 g, respectively. The mean body weight of the rats at P0 and PI from the first week to the 19th were 178.53 ± 29.97 g and 159.20 ± 14.24 g, respectively. The time taken to induce fibrosarcoma was 85.5 ± 17.6 days. The mortality rate in treatment P0 was 0% and PI treatment was 8.33%. From the results of this study, it can be concluded that giving BaP significantly reduces the body weight profile of rats and has a mortality rate of 8.33%.

Keywords: benzo(a)pyrene; body weight; mortality; fibrosarcoma; rat

PENDAHULUAN

Polisiklik aromatik hidrokarbon (PAH) merupakan produk sisa pembakaran tidak sempurna bahan organik. Istilah PAH merujuk pada senyawa yang hanya terdiri atas atom karbon dan hidrogen. Beberapa anggota PAH memiliki sifat toksik, mutagenik dan atau karsinogenik. Senyawa PAH secara cepat terdistribusi pada berbagai jenis jaringan dan cenderung terlokalisir pada lemak tubuh (Abdel-Shafy dan Mansour, 2016). Benzo(a)piren (BaP) merupakan salah satu anggota PAH yang memiliki efek karsinogenik (Irigaray *et al.*, 2006; Defois *et al.*, 2017), selain efek tersebut BaP juga menunjukkan efek toksik dan neurotoksik dalam dosis yang tinggi (Saunders *et al.*, 2006). Pada lingkungan sekitar, senyawa BaP dapat ditemui pada hasil sisa pembakaran dari asap kendaraan bermotor, rokok tembakau, kayu dan berbagai makanan seperti daging asap dan daging panggang. Dalam kondisi normal, makanan merupakan sumber utama paparan BaP (Defois *et al.*, 2017). Kontaminasi BaP pada makanan terjadi akibat pemrosesan suatu makanan dengan suatu cara yang spesifik, seperti contoh memasak dengan cara dibakar atau dipanggang. Seperti PAH pada umumnya, studi menunjukkan bahwa BaP terakumulasi pada jaringan penyimpan lemak seperti pada kelenjar mammae dan jaringan adiposa (Irigaray *et al.*, 2006). Anggota PAH yang paling sering diteliti adalah BaP karena kadarnya yang tinggi pada lingkungan dan tingkat toksisitas tinggi, berdampak besar pada kesehatan dibanding anggota PAH yang lainnya (Dutta *et al.*, 2010).

Senyawa BaP merupakan prokarsinogen, artinya mekanisme karsinogenesisnya bergantung pada metabolisme enzimatis yang melibatkan perubahan BaP menjadi BaP diol epoksida (BPDE). Metabolit ini bereaksi dan berikatan dengan DNA sehingga menimbulkan mutasi. Benzo(a)piren diol epoksida secara spesifik menargetkan gen protektif p53, kemudian menonaktifkan kemampuan supresi tumor pada beberapa sel sehingga timbul tumor ganas (Liang *et al.*, 2003). Pemberian BaP melalui rute subkutan dapat menyebabkan tumor ganas fibrosarkoma pada tikus (Gu *et al.*, 2018). Fibrosarkoma merupakan tumor ganas yang terdiri

dari kolagen sel mesenkim pembentuk serat dan fibroblas, mereka muncul dari jaringan subkutan (Mugale dan Singh, 2012). Senyawa BaP sering digunakan dalam penelitian untuk menginduksi tumor ganas fibrosarkoma. Tumor ganas atau lebih dikenal dengan istilah kanker merupakan penyakit yang kompleks diakibatkan oleh interaksi antara gen dan lingkungan, dan merupakan salah satu penyebab kematian tertinggi di seluruh dunia (Mattox, 2017). Prevalensi penurunan bobot badan sangat tinggi pada pasien kanker, dilaporkan 15% hingga 40% pasien mengalami penurunan bobot badan saat diagnosis (Wigmonre *et al.*, 1997). Selama perjalanan penyakit kanker, 40% hingga 80% pasien kanker mengalami malnutrisi (Ravasco, 2019). Penurunan bobot badan dapat memberikan gambaran kesehatan hewan secara umum dan penting di dalam riset medis maupun sains hewan (Tanaka *et al.*, 2009). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil bobot badan, waktu yang dibutuhkan untuk menimbulkan fibrosarkoma serta tingkat mortalitas setelah injeksi BaP pada tikus jantan galur Sprague Dawley.

METODE PENELITIAN

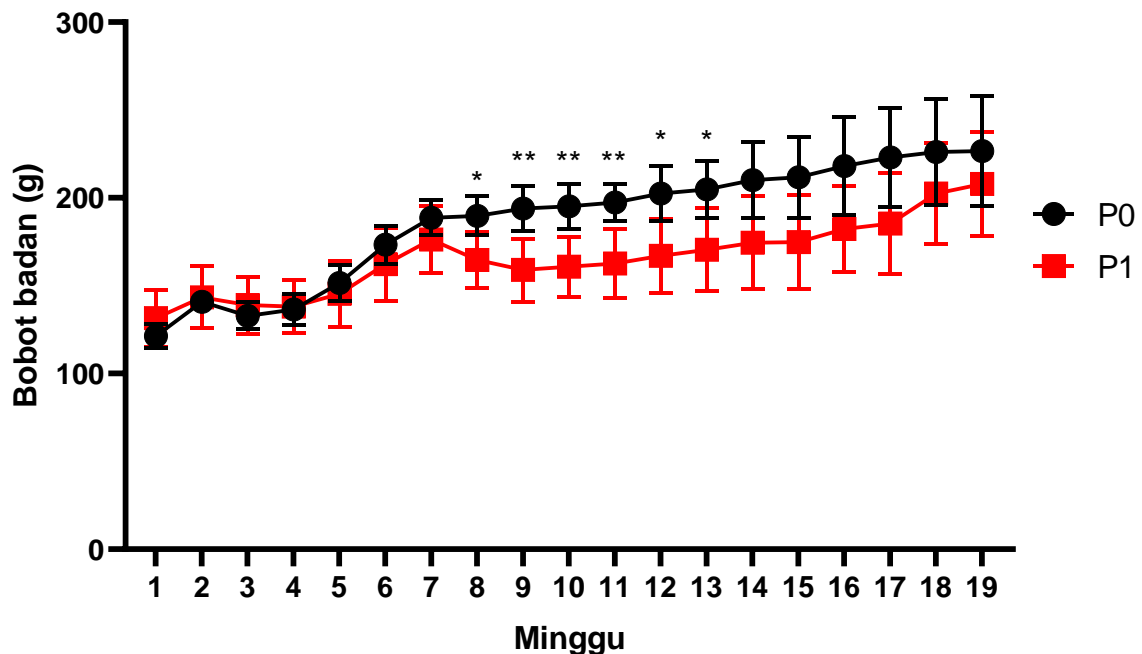
Penelitian ini telah disetujui oleh Komite Etik Fakultas Kedokteran Hewan dengan Nomor 57/UN.14.29/PT.01.04/2020. Desain penelitian yang digunakan adalah Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan pendekatan *Post Test Only Control Group*. Penelitian dilakukan selama 19 minggu. Tikus yang digunakan sebanyak 18 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague Dawley dengan bobot 130-145 g dan umur rata-rata tiga bulan yang diperoleh dari Laboratorium Farmakologi, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana. Tikus ini selanjutnya dipelihara di Laboratorium Patologi Veteriner, Universitas Udayana. Senyawa BaP (Benzo[a]pyrene, Sigma Aldrich, Surabaya, Indonesia) yang digunakan memiliki tingkat kemurnian diatas 96%. Hewan coba diaklimatisasi atau diadaptasikan selama satu minggu, diberi pakan dan minum *ad libitum*. Tikus dibagi menjadi dua perlakuan yaitu perlakuan 0 (P0) dan perlakuan I (PI) yang terdiri atas masing-masing enam dan 12 ekor tikus. Tikus pada masing-masing perlakuan dipilih secara acak. Tikus P0 sebagai kontrol merupakan tikus yang diinjeksi dengan *phosphate buffer saline* (PBS) 0,1 mL, sedangkan perlakuan I (PI) merupakan tikus yang diberi injeksi BaP dengan kadar 0,3% yang dilarutkan dalam minyak zaitun (*oleum olivarum*) sejumlah 0,1 mL. Injeksi dilakukan melalui rute subkutan pada daerah interskapuler (tengkuk) sejumlah sepuluh kali, dilakukan secara bertahap dengan penyuntikkan satu kali tiap dua hari seperti yang dilakukan oleh Sukardiman *et al.* (2015). Pemberian BaP dilakukan di luar kandang guna menghindari kontaminasi pada pakan dan kandang. Pembuatan larutan BaP

dengan kadar 0,3% dilakukan dengan cara melarutkan BaP dalam *oleum olivarum*, kemudian dicampur dan diaduk sampai homogen kemudian dipanaskan dalam autoklaf dengan suhu 115 °C selama 15 menit. Larutan ini kemudian dimasukkan ke dalam wadah tertutup rapat dan bila tidak digunakan disimpan dalam kulkas. Tujuan melakukan tahapan ini adalah untuk menghindari adanya kontaminasi mikrob pada larutan BaP. Tikus-tikus percobaan dipelihara dalam tiga kandang berbeda dengan ukuran 53 x 38 x 16 cm. Pemeliharaan dilakukan dengan suasana dan diet yang sama, tiap kandang berisikan enam ekor tikus. Alas kandang menggunakan sekam padi yang secara rutin diganti tiap tiga hari sekali. Bobot badan tikus ditimbang pada saat awal penelitian menggunakan timbangan digital dengan satuan gram, kemudian ditimbang secara rutin tiap minggu sekali. Tikus juga dipalpasi dua kali tiap minggu untuk mengetahui munculnya tumor. Data waktu timbulnya tumor yang sudah dapat dipalpasi pada tiap tikus dicatat. Setelah timbul tumor berdiameter sekitar 1,0-1,5 cm tikus dikorbankan nyawanya menggunakan anestesi *ketamine* dan *xylazine* lima kali dosis normal (dosis normal pada tikus masing-masing 50 mg/kg BB dan 5 mg/kg BB) secara intraperitoneal. Data bobot badan yang diperoleh dianalisis secara statistika menggunakan sidik ragam dua arah atau *two-way ANOVA* dengan *repeated measures (Mixed-Design)* dan uji Sidak's *multiple comparisons* menggunakan *software* GraphPad Prism 8 for Windows. Uji *two-way ANOVA* diterapkan pada data bobot badan selama periode percobaan, yaitu pada minggu pertama hingga minggu ke-19. Uji ini bertujuan untuk mengetahui signifikansi laju perkembangan bobot badan tikus-tikus perlakuan dan kontrol selama percobaan. Uji Sidak's *multiple comparisons* digunakan untuk mengetahui signifikansi kenaikan atau penurunan bobot badan tiap minggu. Hasil analisis $P < 0,05$ menyatakan signifikan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

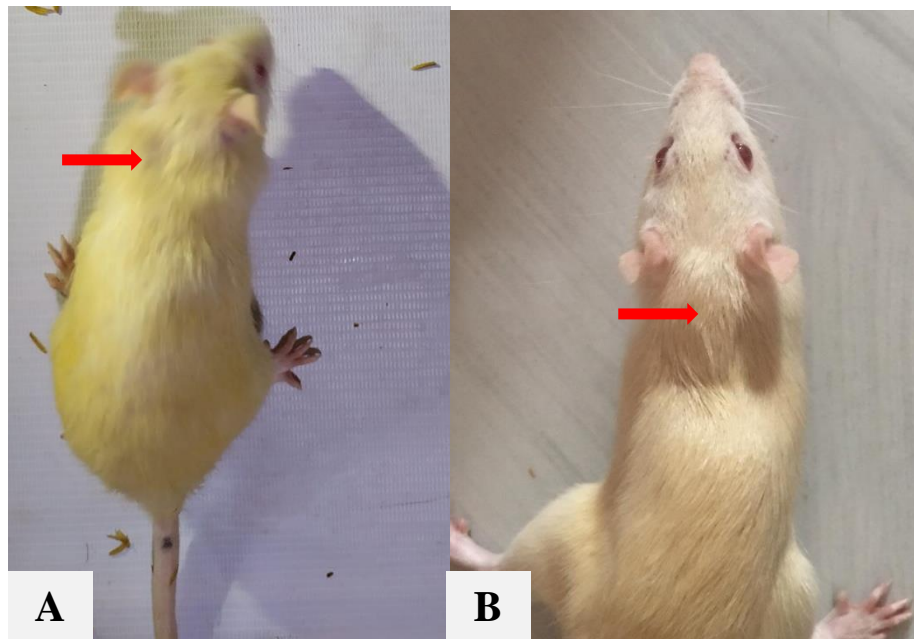
Rerata bobot badan pada minggu pertama merupakan rerata pada awal penelitian atau sebelum dilakukannya perlakuan. Rerata bobot badan seluruh tikus sebelum perlakuan adalah $128,13 \pm 14,51$ g dengan kisaran antara 112,5-156,4 g. Tidak ada perbedaan yang signifikan antara rerata bobot badan tikus P0 dan PI pada awal penelitian ($P > 0,05$), masing-masing memiliki rerata bobot badan $121,43 \pm 7,04$ dan $131,49 \pm 16,31$ g. Grafik perkembangan bobot badan disajikan pada Gambar 1. Pemberian PBS dan BaP dilakukan secara bertahap, dimulai pada hari ke-9 penelitian atau minggu ke-2 penelitian hingga hari ke-27 penelitian. Pada Tabel 1 ditunjukkan terjadi peningkatan bobot badan pada minggu ke-2 baik pada tikus P0 ataupun PI. Minggu ke-3 tikus P0 dan PI mengalami penurunan bobot badan, masing-masing

mengalami penurunan sebesar 8 g dan 4,52 g (Tabel 1). Tikus P0 hanya mengalami penurunan bobot badan pada minggu ke-3 saja, selanjutnya tikus perlakuan ini selalu mengalami kenaikan tanpa mengalami penurunan.



Gambar 1. Grafik hasil pengamatan bobot badan tikus jantan galur Sprague Dawley. Pada tikus PI penurunan bobot badan lebih sering terjadi serta profil bobot badannya lebih rendah dibanding P0. * $P < 0,05$ ** $P < 0,01$; Secara statistik signifikan antara P0 dan P1 menggunakan uji Sidak's *multiple comparisons*

Kecenderungan penurunan tikus PI terjadi lagi pada minggu ke-8 hingga minggu ke-9 yaitu sebesar 11,58 g dan 5,71 g. Kemudian terjadi kenaikan bobot badan hingga minggu ke-15. Laju perkembangan bobot badan tikus PI jauh lebih rendah dibanding P0, walaupun mengalami kenaikan. Tumor pada tikus PI mulai terasa saat dipalpasi (Gambar 2) pada minggu ke-16, kemudian saat ditimbang rerata bobot badan tikus PI mengalami penurunan sebesar 7,7 g. Minggu berikutnya bobot badan kembali naik akibat tumor yang mulai membesar. Kecenderungan kenaikan bobot badan yang tinggi pada PI muncul pada minggu ke-18, sebesar 15,68 g. Hal ini disebabkan karena tumor mengalami perkembangan dengan diameter yang besar sehingga bobot badan tikus mengalami kenaikan. Rerata bobot badan tikus P0 dan PI dari minggu pertama hingga minggu ke-19 adalah $178,53 \pm 29,97$ g dan $159,20 \pm 14,24$ g. Analisis secara statistika dengan *two-way ANOVA* dengan *repeated measures (Mixed-Design)* menunjukkan bahwa perkembangan bobot badan PI secara signifikan lebih rendah dibanding P0 ($P < 0,05$).



Gambar 2. (A) Minggu ke-16 pascainduksi benzo(a)piren (BaP) tumor terlihat secara makroskopik pada tikus PI no. 10 (→) (B) Ukuran tumor bertambah besar pada minggu ke-18.

Tikus kelompok P0 berhasil bertahan hidup setelah penelitian berakhir, sedangkan pada tikus PI yang diinjeksi BaP mengalami kematian satu dari 12 tikus atau sebesar 8,33% (Tabel 3). Tikus PI mengalami kematian sebelum muncul fibrosarkoma. Waktu timbulnya fibrosarkoma pada penelitian ini tidak seragam. Fibrosarkoma pertama kali muncul pada tikus nomor 5 perlakuan BaP pada hari ke-51 pascainduksi dengan BaP, setelah itu diikuti oleh tikus nomor 7 dan 8 yang muncul pada hari ke-77. Data mengenai waktu timbulnya fibrosarkoma disajikan pada (Tabel 2). Tikus yang paling lama muncul fibrosarkoma adalah tikus nomor 4, yakni dengan kurun waktu 115 hari. Rerata munculnya fibrosarkoma adalah $85,5 \pm 17,6$ hari. Dua dari 12 ekor tikus yang diinjeksi oleh BaP dapat bertahan dan tidak menderita fibrosarkoma atau hanya sebesar 16,66% dari total seluruh sampel PI

Variasi dalam waktu timbulnya tumor ganas dipengaruhi oleh respons imun, kebutuhan nutrisi, dan vaskularisasi sel yang bertransformasi (Scott dan Wille, 1984). Agar sel memulai inisiasi untuk membelah secara tidak terkontrol, gen-gen yang meregulasi pertumbuhan sel harus mengalami disregulasi (Vogelstein dan Kinzler, 2004). Tidak ada kerusakan genetik tunggal yang mampu menimbulkan tumor ganas (Knudson, 2001). Kerusakan beberapa gen diperlukan seperti mutasi berulang pada protoonkogen dan *tumor suppressor genes*, selain itu karsinogenesis merupakan tahapan yang waktunya tidak dapat diperkirakan (Belikov, 2017).

Tikus yang tidak memunculkan fibrosarkoma diperkirakan tidak mengalami mutasi berulang pada gen-gen yang menghambat pertumbuhan tumor maupun sel yang memicu proliferasi.

Tabel 1. Rata-rata dan presentase kenaikan/penurunan bobot badan tikus-tikus yang diinduksi dengan benzo(a)piren (BaP)

Minggu	P0			P1		
	Kenaikan (g)	Penurunan (g)	Presentase	Kenaikan (g)	Penurunan (g)	Presentase
2	19,42	-	15,99%	11,95	-	9,08%
3	-	8	5,67%	-	4,52	3,15%
4	3,63	-	2,73%	-	0,86	0,61%
5	13,3	-	9,74%	7,36	-	5,33%
6	21,78	-	14,54%	16,78	-	11,53%
7	15,32	-	8,92%	14,01	-	8,63%
8	1	-	0,53%	-	11,58	6,57%
9	3,72	-	1,97%	-	5,71	3,46%
10	1,16	-	0,60%	1,9	-	1,19%
11	2,6	-	1,34%	1,88	-	1,16%
12	3,46	-	1,77%	4,28	-	2,63%
13	2,46	-	1,23%	3,49	-	2,09%
14	3,9	-	1,93%	3,49	-	2,04%
15	1,42	-	0,69%	0,29	-	0,16%
16	1,2	-	0,58%	-	7,7	4,4%
17	0,24	-	0,12%	2,77	-	1,65%
18	20,11	-	9,66%	15,68	-	9,24%
19	0,15	-	0,06%	5	-	2,69%

Keterangan: P0 = kontrol merupakan tikus yang diinjeksi dengan *phosphate buffer saline* (PBS) 0,1 mL;
 P1 = merupakan tikus yang diberi injeksi BaP dengan kadar 0,3% yang dilarutkan dalam minyak zaitun (*oleum olivarum*) sejumlah 0,1 mL

Selain harus terjadi mutasi berulang pada gen-gen tersebut, fibrosarkoma yang diinduksi BaP memerlukan keberadaan reseptor aril hidrokarbon (AhR) pada individu/hewan. Reseptor ini memainkan peranan dalam memicu proses karsinogenesis. Studi yang dilakukan oleh Shimizu *et al.* (2000), tikus yang memiliki genotipe AhR mengembangkan tumor pada tempat injeksi, sedangkan tikus yang tidak memiliki genotipe AhR tidak memunculkan tumor dan tidak menunjukkan tanda perubahan neoplastik saat dilakukan pengamatan pada kulit. Hal ini karena tikus yang memiliki genotipe AhR, senyawa BaP mampu menginduksi ekspresi gen sitokrom P450 *Cyp1a1*. Sebaliknya, tikus yang tidak memiliki genotipe AhR hal ini tidak mampu dilakukan. Induksi ekspresi gen ini penting dalam proses perubahan enzimatik BaP. Mekanisme karsinogenesis BaP bergantung pada proses perubahan enzimatik BaP menjadi BPDE. Hal ini diperlukan untuk mengubah prokarsinogen menjadi karsinogen.

Tabel 2. Hari terabanya fibrosarkoma pascainjeksi benzo(a)piren (BaP) pada PI

Nomor tikus	Fibrosarkoma teraba (Hari ke-n)
1	83
2	90
3	-
4	115
5	51
6	101
7	77
8	77
9	101
10	77
11	83
12	-
Rerata \pm SD	85,5 \pm 17,6
Jumlah tumor yang muncul	(10/12)

Keterangan: SD: Standar Deviasi; PI = tikus yang diberi injeksi BaP dengan kadar 0,3% yang dilarutkan dalam minyak zaitun (*oleum olivarum*) sejumlah 0,1 mL

Tabel 3. Tingkat mortalitas

Perlakuan	Jumlah tikus	Jumlah Kematian (Persentase)
P0	6	0(0%)
PI	12	1(8,33%)

Keterangan: P0 = kontrol merupakan tikus yang diinjeksi dengan *phosphate buffer saline* (PBS) 0,1 mL;
PI = merupakan tikus yang diberi injeksi BaP dengan kadar 0,3% yang dilarutkan dalam minyak zaitun (*oleum olivarum*) sejumlah 0,1 mL

Semua hewan perlakuan menunjukkan adanya kecenderungan kenaikan bobot badan tiap minggu, namun pertumbuhan bobot badan PI cenderung lebih rendah dibanding P0. Perlakuan I seringkali mengalami penurunan bobot badan dibanding P0. Penurunan bobot badan pada P0 hanya terjadi satu kali saja, yaitu pada minggu ke-3. Hal ini disebabkan oleh penurunan nafsu makan tikus akibat kurangnya variasi pada pakan. Pada minggu berikutnya, pakan selalu diupayakan bervariasi pada kedua perlakuan. Perkembangan bobot badan kembali normal dan selalu mengalami kenaikan pada P0 setelah dilakukan variasi pada pakan. Pemberian pakan yang baik dan bervariasi dapat menurunkan kebosanan dan frustrasi hewan laboratorium (Johnson *et al.*, 2004).

Tikus PI mengalami penurunan bobot badan dan laju pertumbuhan bobot badan yang lebih lambat dibanding P0 walaupun pakan telah divariasikan sedemikian rupa. Sebagai implikasinya, laju peningkatan bobot badan pada tikus dihambat oleh BaP. Studi yang

dilakukan oleh Gao *et al.* (2011) menunjukkan pemberian BaP berpengaruh terhadap perkembangan bobot badan tikus jantan galur wistar. Penurunan bobot badan yang timbul disebabkan oleh adanya neurotoksisitas yang diinduksi oleh BaP (Gao *et al.*, 2011). Paparan BaP dapat mengakibatkan dihambatnya asetilkolinesterase dan kolinesterase. Penghambatan ini dapat mengakibatkan dampak yang buruk terhadap kemampuan bertahan hidup seperti asupan makan, menghindari predator, berenang, dan daya tahan terhadap paparan bahan toksik. Penurunan kemampuan bertahan hidup ini mengakibatkan mortalitas meningkat (Kang *et al.*, 2007). Penurunan bobot badan merupakan indikasi efek toksisitas secara umum (De Jong *et al.*, 1999).

Selain efek toksisitas yang ditimbulkan oleh BaP, penurunan berat badan juga ditimbulkan akibat proses perkembangan fibrosarkoma pada tikus. Munculnya fibrosarkoma pada minggu ke-16, bobot badan tikus PI mengalami penurunan yang drastis (Tabel 1). Penurunan bobot badan teramati pada hewan coba yang mengalami tahap perkembangan kanker ataupun pasien yang mengalami kanker. Hal ini sesuai dengan perkiraan bahwa 40% hingga 80% dari semua pasien kanker mengalami malnutrisi selama perjalanan penyakit ini. Malnutrisi mengakibatkan anoreksia sehingga penurunan bobot badan terjadi. Malnutrisi timbul akibat terjadinya peradangan pada sel neoplastik yang timbul akibat paparan BaP (Ravasco, 2019). Selain akibat terjadinya peradangan, malnutrisi muncul karena nafsu makan tikus menurun. Nafsu makan turun akibat dirilisnya *cachectin* atau *tumor necrosis factor/TNF* (Berata *et al.*, 2019). Kaheksia merupakan sindrom yang umum terjadi saat kanker muncul. Penghambatan laju peningkatan bobot badan oleh BaP mendukung timbulnya kaheksia (Deng *et al.*, 2018). Faktor lain yang mendukung timbulnya kaheksia adalah karena suplai asam amino diprioritaskan ke sel kanker, sehingga sel di tubuh lain mengalami kekurangan suplai asam amino (Berata *et al.*, 2019). Kaheksia kanker merupakan sindrom multifaktorial yang timbul akibat sebuah perubahan metabolisme kompleks, peradangan sistemik dan penurunan nafsu makan. Hal ini ditandai dengan penurunan bobot badan berkelanjutan (Ravasco, 2019). Kaheksia ditandai dengan anoreksia, kehilangan jaringan adiposa, dan massa otot skelet (Fearon *et al.*, 2011). Penurunan bobot badan yang terjadi pada penelitian ini sejalan dengan studi yang dilakukan oleh Gao *et al.* (2011) yang mengindikasikan penurunan bobot badan pada hewan coba setelah paparan oleh BaP.

SIMPULAN

Tikus jantan galur Sprague Dawley yang diinjeksi larutan BaP 0,3% 0,1 mL sebanyak sepuluh kali dengan interval dua hari sekali melalui rute subkutan memunculkan fibrosarkoma dalam kurun waktu $85,5 \pm 17,6$ hari. Tikus yang diinjeksi oleh BaP memiliki tingkat mortalitas sebesar 8,33% serta laju perkembangan bobot badannya lebih rendah dibanding tikus normal.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pemberian BaP dengan kadar berbeda untuk mengetahui apakah semakin tinggi konsentrasi BaP dapat meningkatkan tingkat mortalitas, laju penghambatan bobot badan, dan mempersingkat waktu induksi fibrosarkoma pada tikus.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kami ucapkan kepada teman-teman grup penelitian serta pihak-pihak yang telah membantu proses penelitian dengan dukungan moril maupun material.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdel-Shafy HI, Mansour MSM. 2016. A review on polycyclic aromatic hydrocarbons: Source, environmental impact, effect on human health and remediation. *Egyptian Journal of Petroleum* 25(1): 107-123
- Belikov AV. 2017. The number of key carcinogenic events can be predicted from cancer incidence. *Scientific Reports* 7(12170): 1-8
- Berata IK, Winaya IBO, Adi AAAM, Adnyana IBW, Kardena IW. 2019. *Patologi Veteriner Umum*. Cetakan ke-5. Denpasar. Swasta Nulus. Hlm. 116
- Defois C, Ratel J, Denis S, Batut B, Beugnot R, Peyretilade E, Engel E, Peyret P. 2017. Environmental Pollutant Benzo[a]pyrene Impacts the Volatile Metabolome and Transcriptome of the Human Gut Microbiota. *Front Microbiol* 8: 1562
- De Jong WH, Kroese ED, Vos JG, Loveren HV. 1999. Detection of Immunotoxicity of Benzo[a]pyrene in a Subacute Toxicity Study after Oral Exposure in Rats. *Toxicological Sciences* 50: 214-220
- Dutta K, Ghosh D, Nazmi A, Kumawat KL, Basu A. 2010. A Common Carcinogen Benzo[a]pyrene Causes Neuronal Death in Mouse via Microglial Activation. *PLoS one* 5(4): 1-14
- Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RI, Jatoi A, Loprinzi C, MacDonald N, Mantovani G. 2011. Definition and classification of cancer cachexia: An international consensus statement. *Lancet oncol* 12: 489-495
- Gao M, Li Y, Sun Y, Shah W, Yang S, Wang Y, Long J. 2011. Benzo[a]pyrene Exposure Increases Toxic Biomarkers and Morphological Disorders in Mouse Cervix. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology* 109(5): 398-406
- Gu Q, Hu C, Chen N, Qu J. 2018. A Comparison between lung carcinoma and a subcutaneous malignant tumor induced in rats by a 3,4-benzopyrene injection. *Int J Clin Exp Pathol* 11(8): 3934-3942

- Irigaray P, Ogier V, Jacquenet S, Notet V, Sibille P, Mejean L, Bihain BE, Yen FT. 2006. Benzo[a]pyrene impairs β -adrenergic stimulation of adipose tissue lipolysis and causes weight gain in mice. *Federation of European Biochemical Societies Journal* 273: 1362-1372
- Johnson SR, Patterson-Kane E, Niel L. 2004. Foraging enrichment for laboratory rats. *Animal Welfare* 13(3): 305-312
- Kang HW, Jeong SH, Cho MH, Cho JH. 2007. Changes of biomarkers with oral exposure to benzo(a)pyrene, phenanthrene and pyrene in rats. *Journal Veterinary Sci* 8(4): 361-368
- Knudson AG. 2001. Two genetic hits (more or less) to cancer. *Nature Reviews. Cancer* 1(2): 157-62
- Liang Z, Lippman SM, Kawabe A, Shimada Y, Xu X. 2003. Identification of Benzo(a)pyrene Diol Epoxide-binding DNA Fragments Using DNA Immunoprecipitation Technique. *Cancer Research* 63: 1470-1474
- Mattox TW. 2017. Cancer Cachexia: Cause, Diagnosis, and Treatment. *Nut Clin Pract* 32: 599-606
- Mugale M, Singh V. 2012. Rare Spontaneous Proliferating Tumour in Rat: Fibrosarcoma. *Scand J Lab Anim Sci* 39: 1-3
- Ravasco P. 2019. Nutrition in Cancer Patients. *J Clin Med* 8(8): 1211
- Saunders CR, Das SK, Ramesh A, Shockley DC, Mukherjee S. 2006. Benzo(a)pyrene-induced acute neurotoxicity in the F-344 rat: role of oxidative stress. *Journal of Applied Toxicology* 26(5): 427-438
- Scott RE, Wille JJ. 1984. Mechanism for the Initiation and Promotion of Carcinogenesis: A Review and a New Concept. *Mayo Clin Proc* 59: 107-117
- Shimizu Y, Nakatsuru Y, Ichinose M, Takahashi Y, Kume H, Mimura J, Kuriyama YF, Ishikawa T. 2000. Benzo[a]pyrene carcinogenicity is lost in mice lacking the aryl hydrocarbon receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 94: 779-782
- Sukardiman, Suharjono, Balqianur, T. 2015. The Role of Ethyl Acetate Fraction of *Andrographis Paniculata* and Doxorubicin Combination Toward the Increase of Apoptosis and Decrease of VEGF Protein Expression of Mice Fibrosarcoma Cells. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 7(4): 347-350
- Tanaka S, Mizorogi T, Nishijima K, Kuwahara S, Tsujio M, Aoyama H, Taguchi C, Kobayashi M, Horio F, Ohno T. 2009. Body and major organ weights of A/J-Chr 11 consomic mice. *Exp Anim* 58: 357-361
- Vogelstein B, Kinzler KW. 2004. Cancer genes and the pathways they control. *Nature Medicine* 10(8): 789-799