

TOKSISITAS SENYAWA DMBA (7,12-DIMETHYLBENZ[A]ANTHRACENE) SEBAGAI LARUTAN KARSINOGENESIS KANKER KOLOREKTAL PADA TIKUS PUTIH (RATTUS NOVERGICUS)

Muh. Rifai B¹, Rachmat Faisal Syamsu^{2*}, Marzelina Karim³, Azis Beru Gani⁴, Berry Erida Hasbi⁵

Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Muslim Indonesia¹, Bagian IKM-IKK Fakultas Kedokteran Universitas Muslim Indonesia², Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Muslim Indonesia³, Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Muslim Indonesia^{4,5}

*Corresponding Author : rachmatfaisal.syamsu@umi.ac.id

ABSTRAK

Kanker kolorektal (*colorectal cancer/CRC*) merupakan masalah kesehatan masyarakat yang ada di Indonesia dan saat ini menempati urutan keempat kanker tertinggi. Kanker merupakan penyakit yang disebabkan akibat proliferasi sel multiseluler sehingga menimbulkan perubahan sifat sel yang tidak terkendali. Kadar *Malondialdehyde* (MDA) merupakan salah satu marker biokimia yang digunakan untuk penelitian profil kanker. Senyawa DMBA (*7,12-Dimethylbenz[a]anthracene*) adalah salah satu agen *Polycyclic Aromatic Hydrocarbon (PAH)* yang banyak digunakan untuk mempelajari karsinogenesis. Reagen DMBA dilarutkan dengan minyak jagung dan diinduksikan 1 kali dalam seminggu secara subkutan pada tikus. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui toksisitas senyawa DMBA (*7,12-dimethylbenz[a]anthracene*) sebagai larutan karsinogenesis kanker kolorektal pada tikus putih (*rattus novergicus*). Penelitian yang dilakukan adalah penelitian *true experimental* dengan menggunakan rancangan *pre dan post-test control group design* untuk melihat perbedaan pada sampel sebelum dan setelah pemberian perlakuan. Hasil dari penelitian ini menunjukkan senyawa DMBA dengan dosis 20 mg/kgBB memiliki dosis letal karena pada minggu ke-3 terjadi mortalitas yang paling tinggi dari minggu sebelumnya, yaitu pada minggu ke-1 angka kematian tikus putih mencapai 4 ekor, minggu ke-2 terdapat 9 ekor tikus putih yang mati, minggu ke-3 terdapat 10 tikus ekor yang mati dan minggu ke-4 terdapat 5 ekor tikus yang mati. Selain itu senyawa DMBA juga dapat menurunkan berat badan secara signifikan, dimana hasil uji Analisa *one way Anova* didapatkan nilai P-value 0,000. Senyawa DMBA juga dapat meningkatkan kadar MDA darah pada tikus putih, dari hasil uji Analisa *Mann whitney U test* didapatkan nilai p-value 0,001. Senyawa DMBA (*7,12-dimethylbenz[a]anthracene*) sebagai larutan karsinogenesis kanker kolorektal memiliki efek toksisitas pada tikus putih (*rattus novergicus*).

Kata kunci : berat badan, DMBA, kadar MDA, mortalitas, tikus putih

ABSTRACT

. Malondialdehyde (MDA) levels are one of the biochemical markers used for cancer profile research. DMBA (7,12-Dimethylbenz[a]anthracene) compound is one of the Polycyclic Aromatic Hydrocarbon (PAH) agents that are widely used to study carcinogenesis. DMBA reagent is dissolved with corn oil and induced once a week subcutaneously in rats. The purpose of this study was to determine the toxicity of DMBA (7,12-dimethylbenz[a]anthracene) compound as a solution for colorectal cancer carcinogenesis in white rats (rattus novergicus). The research conducted was a true experimental study using pre and post-test control group design to see differences in samples before and after treatment. The results of this study showed that the DMBA compound at a dose of 20 mg / kgBB had a lethal dose because in week 3 there was the highest mortality from the previous week, namely in week 1 the death rate of white rats reached 4 heads, week 2 there were 9 white rats that died, week 3 there were 10 dead rats and week 4 there were 5 dead rats. In addition, DMBA compounds can also reduce body weight significantly, where the results of the One Way Anova analysis test obtained a P-value of 0.000. DMBA compounds can also increase blood MDA levels in white rats, from the results of the Mann Whitney U

test analysis obtained a p-value of 0.001. DMBA compound (7,12-dimethylbenz[a]anthracene) as a solution of colorectal cancer carcinogenesis has a toxicity effect on white rats (*rattus novergicus*).

Keywords : body weight, DMBA, MDA levels, mortality, white rats

PENDAHULUAN

Kanker kolorektal (*colorectal cancer/CRC*) merupakan masalah kesehatan masyarakat yang baru muncul di Indonesia dan saat ini menduduki urutan keempat kanker tertinggi. Penyakit ini merupakan salah satu penyakit keganasan dengan prevalensi dan insidensi tertinggi di seluruh dunia dan diperkirakan sebanyak 1,2 juta orang didiagnosis CRC setiap tahunnya. *World Health Organization* (WHO) memperkirakan akan terjadi peningkatan sebesar 77% kasus baru CRC dan 80% kematian akibat CRC pada tahun 2030. Perkiraan *American Cancer Society* untuk jumlah kasus kanker kolorektal di Amerika Serikat pada tahun 2022 adalah, 106.180 kasus baru kanker usus besar dan 44.850 kasus baru kanker dubur. Tingkat orang yang didiagnosis menderita kanker usus besar atau rektal setiap tahun telah menurun secara keseluruhan sejak pertengahan 1980-an, terutama karena semakin banyak orang yang diskriminasi dan mengubah faktor risiko terkait gaya hidup mereka. Dari 2013 hingga 2017, tingkat insiden turun sekitar 1% setiap tahun. Tetapi tren penurunan ini sebagian besar terjadi pada orang dewasa yang lebih tua dan menutupi insiden yang meningkat di antara orang dewasa yang lebih muda setidaknya sejak pertengahan 1990-an. Dari 2012 hingga 2016, meningkat setiap tahun sebesar 2% pada orang yang lebih muda dari 50 tahun dan 1% pada orang berusia 50 hingga 64 tahun. CRC merupakan penyakit keganasan tersering kedua pada wanita (614 ribu kasus/tahun) dan penyakit kanker tersering ketiga pada pria (746 ribu kasus/tahun). Menurut RISKESDAS tahun 2018, kasus kanker kolorektal menempati posisi ketiga sebesar 10,2% setelah kanker paru-paru (11,6%) dan kanker payudara (11,5%). Angka kematian kanker kolorektal juga merupakan tertinggi kedua (9,2%) setelah kanker paru paru (18,4%). Insiden dan mortalitas CRC meningkat dengan pertambahan usia. Lebih kurang 90% kasus baru dan 93% kasus kematian akibat CRC terjadi pada usia ≥ 50 tahun. Angka kejadian CRC standar usia per 100.000 penduduk di Indonesia adalah 19,1 untuk pria dan 15,6 untuk wanita. Studi epidemiologi sebelumnya menunjukkan bahwa pasien CRC di Indonesia lebih muda dibandingkan pasien di negara maju. Lebih dari 30% kasus berusia 40 tahun atau lebih muda, sedangkan pasien yang lebih muda dari 50 tahun di negara maju hanya menyumbang 2-8%.(Abdullah et al., 2018; American Cancer Society, 2022; PUSDATIN et al., 2018; Sari et al., 2019)

Kanker merupakan penyakit yang disebabkan oleh proliferasi sel multiseluler sehingga terjadi perubahan sifat sel yang tidak terkendali. Penyebab kanker dapat dipicu oleh pola hidup yang tidak sehat dan faktor genetik yang menyebabkan perubahan informasi sel berupa pengaturan pertumbuhan sel. Kelainan pada kanker kolorektal adalah suatu tumor maligna yang muncul dari jaringan epitel dari kolon atau rektum. Kanker kolorektal ditujukan pada tumor ganas yang ditemukan di kolon dan rektum. Kolon dan rektum adalah bagian dari usus besar pada sistem pencernaan yang disebut juga traktus gastrointestinal. Proses ini terjadi secara bertahap, dan pada setiap tahap melibatkan banyak mutasi pada beberapa gen regulator maupun supresor. Senyawa DMBA digunakan untuk mempelajari karsinogenesis. DMBA merupakan bahan kimia karsinogen yang berperan sebagai inisiator dan promotor. DMBA dimetabolisme untuk membentuk *proximate* dan *ultimate carcinogen* atau metabolit akhir yang paling kuat, untuk membentuk produk tambahan DNA. Dengan mengaktifkan enzim sitokrom P450 juga dapat menyebabkan stres oksidatif dan merusak basis DNA. Efek karsinogenik senyawa ini melalui biotransformasi menjadi senyawa yang lebih efektif menyebabkan berbagai jenis kerusakan. Salah satu cara untuk mengevaluasi terapi adalah menggunakan

marker biokimia. Malondialdehida atau lebih sering disebut sebagai MDA dianggap dapat menjadi faktor yang dapat diperhitungkan untuk prognosis penyakit kanker kolorektal, khususnya stadium awal dan penentu dalam evaluasi terapi.(Adrian Budianto & Yudhanto, 2019; Partomuan & Jusup, 2016; Purnama et al., 2018; Sayuti & Nouva, 2019; Wuyung, 2016) Melihat potensi dari efek toksisitas dari kandungan Senyawa DMBA yang sangat berbahaya, penelitian ini bermaksud untuk melihat efek toksisitas senyawa DMBA sebagai larutan karsinogenesis kanker kolorektal pada tikus putih (*rattus novergicus*).

METODE

Jenis yang penelitian yang digunakan adalah jenis penelitian eksperimental murni (*true experimental research*). Jenis penelitian ini dipilih karena dianggap sampel dan perlakuan dapat lebih terkendali serta hasil pengukuran terhadap sampel dari perlakuan yang diberikan dapat lebih terpercaya. Dalam penelitian ini, desain penelitian yang digunakan dengan rancangan pre dan *post-test control group design* dilakukan pada tikus putih (*Rattus novergicus*) galur Wistar berusia 3-4 bulan dengan bobot berat badan 100-200 gram. Pada desain tersebut dilakukan observasi untuk melihat perbedaan pada sampel sebelum dan setelah pemberian perlakuan. Analisis data yang digunakan dalam penelitian ini adalah analisis univariat, dilakukan untuk menggambarkan variabel yang disajikan dalam tabel distribusi frekuensi dan dianalisis berdasarkan tingkat toksisitas pada tikus putih (*rattus novergicus*).

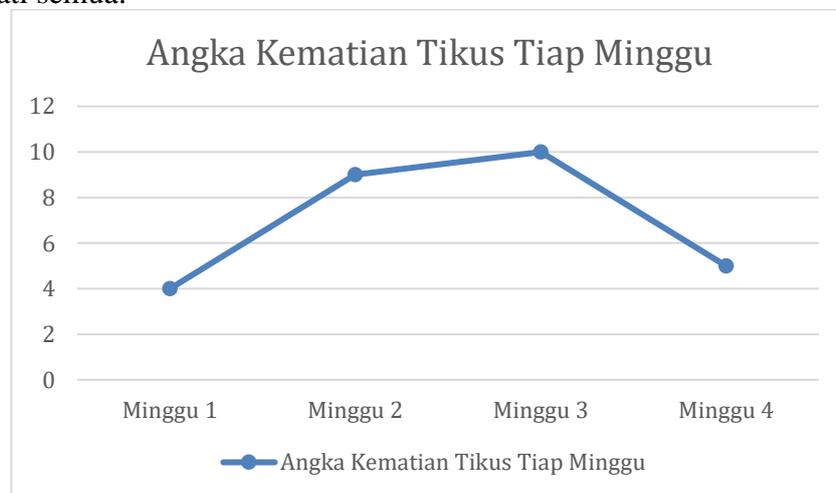
HASIL

Induksi Karsinogenesis dengan DMBA pada Tikus Putih (*Rattus Novergicus*)

Dua puluh delapan tikus jantan umur 5 minggu diinduksi dengan larutan DMBA sebagai larutan karsinogenik dengan lokasi injeksi pada subktan daerah panggul. Induksi DMBA dilakukan sekali seminggu dengan dosis 20mg/kgbb yang dilarutkan dengan minyak jagung. Tikus ditimbang setiap minggunya, dan setelah pemberian DMBA dilakukan palpasi di abdomen setiap minggu untuk mengamati kematian, berat badan dan kadar MDA darah pada tikus.

Jumlah Kematian Tikus Putih Tiap Minggu

Berikut adalah hasil pengamatan jumlah kematian tikus putih (*rattus novergicus*) tiap minggu, perhitungan dimulai dari minggu -1 atau setelah intervensi senyawa DMBA sampai tikus putih mati semua.



Gambar 1. Grafik Angka Kematian Tikus Tiap Minggu

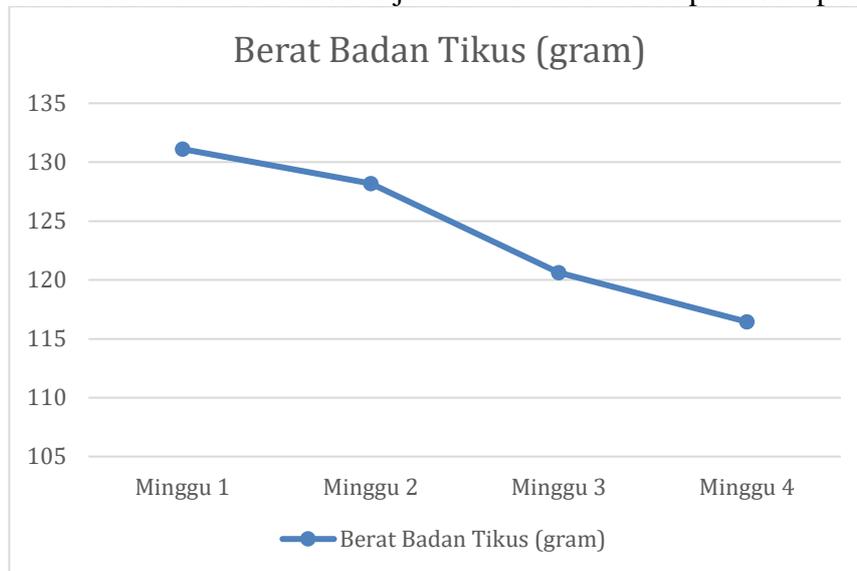
Berdasarkan penelitian yang didapatkan data tentang jumlah serta rata-rata berat badan tikus pada setiap minggunya. Pada minggu awal terdapat 28 ekor tikus dengan rata-rata berat badan sebesar 131,11 gram dan standar deviasinya sebesar 5,32. Setelah satu minggu diberikan larutan toksisitas senyawa DMBA, terdapat 4 ekor tikus yang mati sehingga tersisa 24 ekor tikus dengan rata-rata berat badan sebesar 128,20 dan standar deviasi sebesar 6,67. Memasuki minggu kedua, terdapat 9 ekor tikus yang mati akibat larutan toksisitas senyawa DMBA sehingga menyisakan 15 ekor tikus dengan rata-rata berat badan sebesar 120,64 dan standar deviasi sebesar 4,71. Selanjutnya memasuki minggu terakhir, tersisa 4 ekor tikus yang masih hidup dengan rata-rata berat badan sebesar 116,27 dan standar deviasinya sebesar 2,06.

Hasil Uji Analisa Pengukuran Berat Badan (g) Tikus Putih

Tabel 1. Berat Badan Tikus

Minggu	Jumlah Tikus (N)	Rata-Rata BB (g)	SD	<i>p-value</i>
0	28	131,11	± 5,32	0,000
1	24	128,20	± 6,67	
2	15	120,64	± 4,71	
3	4	116,27	2,06	

Dari tabel 1 didapatkan nilai uji *one-way anova* sebesar *p-value*<0,05 (*p*=0,000). Hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan rata-rata berat badan tikus pada setiap minggunya. Dengan kata lain bahwa larutan toksisitas senyawa DMBA memberikan pengaruh terhadap penurunan berat badan tikus serta jumlah kematian tikus pada setiap minggu.



Gambar 2. Grafik Rata-Rata Berat Badan Tikus Putih Tiap Minggu

Hasil Uji Analisa Pengukuran Kadar MDA darah Tikus Putih

Tabel 2. Kadar MDA tikus

Minggu	Jumlah Tikus (N)	Rata-Rata Kadar MDA (g)	Standar Deviasi ±	<i>p-value</i>
0	28	0,04	0,027 ±	0,001
3	4	0,27	0,049 ±	

Berdasarkan tabel 2 didapatkan nilai uji statistik *mann-whitney* sebesar *p-value*<0,05 (*p*=0,001). Hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar MDA

tikus pada minggu awal yang berjumlah 28 ekor dengan kadar MDA pada minggu ke-3 atau minggu akhir yang tersisa 4 ekor tikus. Dengan kata lain bahwa larutan toksisitas senyawa DMBA memberikan pengaruh terhadap perbedaan kadar MDA tikus.

PEMBAHASAN

Senyawa *7,12-Dimethylbenz[a]anthracene (DMBA)* adalah salah satu agen *Polycyclic Aromatic Hydrocarbon (PAH)* yang banyak digunakan untuk mempelajari karsinogenesis. Reagen DMBA dilarutkan dengan minyak jagung dan disuntikkan 1 kali dalam seminggu secara subkutan pada tikus. Palpasi daerah injeksi pada abdomen dilakukan setiap hari untuk mengamati secara makroskopis pertumbuhan sel kanker Analisis efek karsinogenik larutan DMBA terhadap kanker kolorektal yang diinduksi melalui subkutan dengan dosis 20mg/kgbb setiap minggu sekali, didapatkan penurunan berat badan yang signifikan. Pada setiap minggunya sampel mengalami kematian, pada minggu ke-4 sisa sampel 4 ekor. Adanya penurunan berat badan dan peningkatan angka kematian sampel membuktikan adanya peningkatan radikal bebas dan efek toksik dalam tubuh tikus akibat induksi larutan karsinogen DMBA.

Induksi DMBA yang merupakan larutan karsinogenik akan meningkatkan radikal bebas dalam tubuh tikus sehingga menyebabkan stres oksidatif yang menimbulkan kerusakan DNA atau sel yang berujung pada kanker. Tingginya kadar radikal bebas dalam tubuh dapat menyebabkan peroksidasi lipid membran sel, jika dibiarkan terus-menerus akan menyebabkan kerusakan bahkan hilangnya fungsi sel secara total. Senyawa dari hasil peroksidasi lipid ini dikenal sebagai senyawa MDA. Sehingga dapat kita simpulkan, MDA dapat dijadikan acuan tingginya kadar radikal bebas yang ada di dalam tubuh. Munculnya sel kanker yang bertugas sebagai penginduksian senyawa karsinogen DMBA juga mendukung terjadinya peningkatan kadar MDA dalam darah. Peningkatan kebutuhan oksigen oleh sel kanker meningkatkan metabolisme di mitokondria, yang juga meningkatkan produksi radikal bebas yang dihasilkan oleh mitokondria. (Adrian Budianto & Yudhanto, 2019; Putri et al., 2022; Sukmadewi, 2019)

Senyawa DMBA merupakan senyawa yang sangat toksik hingga menimbulkan kematian. Gejala klinis yang terlihat setelah intervensi oleh senyawa ini antara lain gangguan proses pencernaan, pernapasan dan gangguan saluran gastrointestinal. DMBA adalah senyawa karsinogen dengan rumus empiris $C_{20}H_{16}$ yang bersifat toksik bagi tubuh. Setelah diinduksi senyawa DMBA pada tubuh tikus, tikus akan bereaksi dengan sitokrom P-450 dengan membentuk ikatan kovalen dengan DNA sel yang aktif sehingga menimbulkan DNA *adducts*. DMBA secara umum dapat mengakibatkan mutase gen ras. Senyawa aktif ini akan merupakan penentu mutase gen yang berfungsi mengendalikan siklus sel. Ketidaknormalan siklus sel tersebut berdampak pada pembelahan sel yang tidak terkontrol dan dapat menyebabkan apoptosis sel limfoma. Hasil penelitian ini ditemukan adanya peningkatan kematian pada tikus putih yang setelah diinduksi oleh senyawa DMBA, yaitu dari 28 ekor pada minggu ke-1 terdapat 4 ekor tikus yang mati, minggu ke-2 9 ekor tikus yang mati, minggu ke-3 10 ekor tikus yang mati, dan pada minggu ke-4 sebanyak 5 ekor tikus yang mati. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Wongso, H dan Iswahyudi (2013). Menyatakan bahwa tingkat mortalitas pada tikus sangat dipengaruhi oleh dosis DMBA yang diberikan dan umur tikus. Penelitian tersebut menggunakan 2 kelompok tikus, Kelompok pertama tikus dengan usia 4 minggu diinduksi DMBA dengan 17,5 mg/kgbb, dan kelompok yang kedua menggunakan tikus yang berusia 5 minggu diinduksi DMBA dengan dosis 20 mg/kgbb.³⁴

Induksi senyawa DMBA ini juga dapat menurunkan berat badan. Senyawa DMBA dapat menyebabkan terjadinya stres. Stres tersebut dapat menyebabkan penurunan nafsu makan sehingga berat badan mengalami penurunan secara signifikan. Stres memiliki dampak

signifikan pada beberapa siste metabolisme dalam tubuh. Ini mengubah ekspresi sitokrom P-450. Stres memciu aktivasi sumbu HPA (Hipotalamus-Hipofisis-Adrenal) yang mengakibatkan pelepasan glukokortikoid dan epinefrin dari kelenjar adrenal, peningkatan pelepasan sitokin dan perubahan sekresi hormone seperti, GH dan tiroid hormon. Dari hasil penelitian ini didapatkan penurunan berat badan pada tikus putih setelah pemberian senyawa DMBA tiap minggunya secara signifikan. Rerata berat badan pada pre-intervensi DMBA yaitu 131,114 (5,32), pada minggu pertama setelah intervensi DMBA rata rata berat badan tikus 128,204 (6,67), minngu kedua didapatkan rata rata berat badan yaitu 120,647 (4,71), dan pada minggu ke empat rata rata berat badan tikus yaitu 116,275 (2,06). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang terdahulu yang dilakukan oleh Silitonga et al.,(2021) menemukan bahwa adanya penurunan berat badan setiap minggunya akibat dari pemberian reagen karsinogen DMBA. Menurut penelitian Kinanthi et al., (2015), senyawa DMBA dapat menyebabkan terjadinya stres. Sehingga penelitian tersebut menyatakan bahwa stres dapat menyebabkan penurunan nafsu makan yang berakhir dengan keadaan berat badan yang mengalami penurunan.

Induksi DMBA yang merupakan larutan karsinogen akan meningkatkan radikal bebas dalam tubuh mencit sehingga menimbulkan stres oksidatif yang menyebabkan kerusakan DNA atau sel yang menyebabkan timbulnya kanker. Tingginya kadar radikal bebas dalam tubuh dapat menyebabkan peroksidasi lipid membran sel, apabila dibiarkan terus-menerus akan menyebabkan rusak hingga hilangnya fungsi sel secara total. Senyawa dari hasil peroksidasi lipid inilah yang dikenal dengan senyawa MDA. Sehingga dapat kita katakan, MDA dapat dijadikan tolak ukur tingginya kadar radikal bebas dalam tubuh. Timbulnya sel kanker sebagai tujuan dari penginduksian senyawa karsinogen DMBA juga mendukung terjadinya peningkatan kadar MDA dalam darah. Adanya peningkatan kebutuhan oksigen oleh sel kanker menyebabkan kerja metabolisme di mitokondria meningkat, sehingga produksi radikal bebas yang ditimbulkan oleh mitokondria juga meningkat. Hasil enelitian ini ditemukan adanya peningkatan kadar MDA darah pada tikus putih. Berdasarkan hasil penelitian tersebut didapatkan peningkatan kadar dengan *range* $0,34 \pm 0,234$ nmol/mL.

Menurut Kamilatussaniah *et al.*, (2015) kadar normal MDA pada serum darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) berkisar $1,34 \pm 0,178$ nmol/mL.(Adrian Budianto & Yudhanto, 2019; Holil, 2013; Kamilatussaniah et al., 2015; Partomuan & Jusup, 2016) Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Andreas, Blasius *et al.*, (2019), dan Kholifah (2013) menemukan bahwa adanya peningkatan kadar MDA pada serum darah hewan coba akibat dari induksi reagen karsinogen DMBA dengan *range* $2,82 \pm 1,78$ nmol/mL.(Holil, 2013; Partomuan & Jusup, 2016)

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan mengenai toksisitas senyawa DMBA (*7,12-Dimethylbenz[A]Anthracene*) sebagai larutan karsinogenesis kanker kolorektal pada tikus putih (*rattus novergicus*), dapat ditarik kesimpulan bahwa dosis DMBA (*7,12-dimethyl-benz- α -anthracene*) memiliki dosis letal yaitu 20 mg/kgBB karena pada minggu ke-3 terjadi angka mortalitas yang paling tinggi. Efek dari DMBA (*7,12-dimethyl-benz- α -anthracene*) dengan dosis 20 mg/kgBB dapat menurunkan berat badan pada tikus putih secara signifikan. Adanya efektivitas dari larutan DMBA (*7,12-dimethyl-benz- α -anthracene*) dengan dosis 20 mg/kgBB membuat kadar MDA sangat tinggi sehingga pada minggu ke-3 membuat sampel mengalami kematian.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti ingin mengucapkan banyak terima kasih kepada semua pihak yang telah mendoakan, mendukung, membimbing dan membantu penulis dalam menyelesaikan penelitian ini, sehingga penulisan jurnal ini bisa terselesaikan dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdullah, M., Wisaksono Sudoyo, A., Utomo, A. R., Fauzi, A., & Aziz Rani, A. (2018). Molecular profile of colorectal cancer in Indonesia: is there another pathway? In *Gastroenterology and Hepatology From Bed to Bench* (Vol. 5, Issue 2).
- Adrian Budianto, B., & Yudhanto, E. (2019). Pengaruh Ekstrak Etanol Daun *Annona muricata* Terhadap Kadar Malondialdehyde (MDA) Darah Tikus Sprague-Dawley Yang Diinduksi 7,12 Dimethylebenz[a]anthracene. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*, 8(1), 61–68.
- American Cancer Society. (2022). *About Colorectal Cancer*.
- Holil, K. (2013). Profil Kadar MDA Pada Tumor Kulit Mencit (*Mus Musculus*) Sebagai Akibat Pemberian Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* L) Dan Ekstrak Metanol Benalu Teh (*Scurulla atropurpurea* Bl. Dancer). In *El-Hayah* (Vol. 4, Issue 1).
- Kamilatussaniah, Yuniastuti, & Iswari. (2015). Pengaruh suplementasi madu kelengkeng terhadap kadar TSA dan MDA tikus putih yang diinduksi timbal (Pb). In *Jurnal MIPA* (Vol. 38, Issue 2). <http://journal.unnes.ac.id/nju/index.php/JM>
- Partomuan, A. T., & Jusup, I. (2016). Pengaruh ekstrak *gyunara divaricata* terhadap kadar MDA darah tikus terinduksi kanker payudara. 5(4), 412–421.
- Purnama, M. T. E., Prastiya, R. A., Fikri, F., Saputro, A. L., & Agustono, B. (2018). Ekstrak Etanol Kulit Buah Naga Menurunkan Indikasi Neoplasia Mammarum Tikus Putih Berdasarkan Histopatologi dan Inhibitor Siklooksigenase-2. *Jurnal Veteriner*, 19(1), 23–29.
- PUSDATIN, RISKESDAS, & KEMENKES. (2018). *Beban kanker di Indonesia*.
- Putri, E., Suryo, A., Faisal Syamsu, R., Fattah, N., Hamzah, P. N., & Murfat, Z. (2022). Efek Pemberian Minyak Zaitun (*Olea europaea* L.) dan Ekstrak Buah Tin (*Ficus Carica* L.) terhadap Kadar Malondialdehyde (MDA) Darah Mencit (*Mus Musculus*) yang Diinduksi Kanker Payudara.
- Sari, M. I., Wahid, I., & Suchitra, A. (2019). o Kemoterapi Adjuvan pada Kanker Kolorektal. In *Jurnal Kesehatan Andalas* (Vol. 8). <http://jurnal.fk.unand.ac.id>
- Sayuti, M., & Nouva. (2019). Kanker kolorektal. In *Jurnal Averrous* (Vol. 5, Issue 2).
- Sukmadewi, E. (2019). Pengaruh Ekstrak Buah TIN (*Ficus carica* L.) Sebagai Antioksidan Terhadap Gambaran Histopatologi Glomerulus Mencit Yang Dipapar Rodamin B.
- Wongso, H., & Ishwahyudi. (2013). Induksi Kanker Pada Tikus Putih Sprague Dawley Sebagai Hewan Model Dalam Penelitian Radiofarmaka.
- Wuyung, P. E. (2016). Induksi DMBA dalam Karsinogenesis kelenjar Payudara (Vol. 5, Issue 1).