

Pengaruh Kombinasi Ekstrak *Tithonia diversifolia* (Hemsley) A.Gray dan *Curcuma domestica* Val. pada Fungsi Hati dan Ginjal Tikus Model Kanker

Effect of Extract Combination *Tithonia diversifolia* (Hemsley) A.Gray and *Curcuma domestica* Val. In Function of Heart and Kidney Rats of Cancer Model

Angga Anugerah¹, Woro Rukmi Pratiwi², Mae Sri Hartati Wahyuningsih^{2*}

1. Mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran UGM

2. Departemen Farmakologi dan Terapi, Fakultas Kedokteran UGM

Corresponding author: Mae Sri Hartati Wahyuningsih: Email: maeshw@ugm.ac.id

ABSTRAK

Tithonia diversifolia (Hemsley) A. Gray dan rimpang kunyit (*Curcuma domestica* Val.) memiliki senyawa bioaktif yang dapat dijadikan kandidat obat antikanker. Penelitian in vivo tentang efek kombinasi dua tanaman tersebut terhadap fungsi hati dan ginjal belum pernah dilakukan. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji efek campuran ekstrak etanol *T. diversifolia* (Td) dan *C. domestica* (Cd) terhadap fungsi hati dan ginjal tikus betina Sprague Dawley (SD) yang telah diinduksi dengan DMBA. Menggunakan desain quasi experimental. Sebanyak 31 ekor tikus betina dibagi menjadi 6 grup yaitu grup 1 (sehat); grup 2 (Positif); grup 3 (Kanker); grup 4 (Td+Cd dosis 1); grup 5 (Td+Cd dosis 2); grup 6 (Td+Cd dosis 3). DMBA yang digunakan untuk menginduksi kanker payudara diberikan 2 kali dalam satu minggu selama lima minggu. Setelah kanker payudara dapat dipalpasi muncul, kombinasi Td+Cd diberikan 2 kali sehari selama 4 minggu per oral dengan dosis masing-masing 40:150 mg/kgBB, 80:150 mg/kgBB, dan 160:150 mg/kgBB. Grup 2 (doxorubicin diberikan 0,032mg/20gBB intraperitoneal sekali dalam sehari selama 4 minggu). Tes fungsi hati dan ginjal dilakukan pada hari 0 dan hari terakhir dengan parameter SGOT, SGPT, Ureum, dan Kreatinin. Perbandingan hasil tes fungsi hati dan ginjal antara pemberian kombinasi Td+Cd dengan perbandingan dosis 40:150 mg/kgBB, 80:150 mg/kgBB, 160:150 mg/kgBB dan grup kontrol menunjukkan hasil yang tidak berbeda signifikan. Parameter yang diukur adalah SGOT (p=0,847), SGPT (p=0,237), Creatinine (p=0,671), Ureum (p=459). Pemberian kombinasi ekstrak etanol kembang bulan dan rimpang kunyit dengan perbandingan dosis 40:150 mg/kgBB, 80:150 mg/kgBB, 160:150 mg/kgBB dan grup kontrol tidak memiliki efek signifikan terhadap fungsi hati dan ginjal.

Kata kunci : *Tithonia diversifolia*, *Curcuma domestica*, DMBA, fungsi hati, ginjal.

ABSTRACT

Both *Tithonia diversifolia* (Hemsley) A. Gray leaves and (*Curcuma domestica* Val.) rhizome have bioactive compound which are an anticancer drug candidate. However, in vivo study about the effect of those to liver function and kidney function has never been carried out. The aim to determine the effect of ethanol extract *T. diversifolia* (Td) and *C. domestica* (Cd) combination to Sprague Dawley female rats liver and kidney function which have been induced with DMBA. This research used a quasi experimental study design. There were 31 female rats divided into 6 groups; healthy group; doxorubicin group; breast cancer model; extract combination I (n=5), extract combination II (n=5), extract combination III (n=5). DMBA used to initiate breast cancer was given twice a week for 5 weeks. After palpable breast cancer was showed up, the combination extract groups were

given ethanol extract combination of kembang bulan leave and turmeric rhizome twice a day for 4 weeks orally with dosage ratio 40:150 mg/kgBW, 80:150 mg/kgBW, 160:150 mg/kgBW, respectively. Doxorubicin group was given 0,032mg/20gBW intraperitoneally once a day for 4 weeks. Liver and kidney function test were conducted on day 0 and the last day with SGOT, SGPT, Ureum and Creatinine level as the parameters measured. Comparison of liver and kidney function test results between extract combination groups and control groups showed no significant difference. The parameters measured were SGOT ($p=0,847$), SGPT ($p=0,237$), Creatinine ($p=0,671$), Ureum ($p=459$). Extract combination groups compared to control groups have no significant effect to liver and kidney function.

Keyword: *Tithonia diversifolia*, *Curcuma domestica*, DMBA, liver function, kidney.

PENDAHULUAN

Indonesia merupakan negara tropis yang memiliki keanekaragaman hayati yang luar biasa, sekitar 1300 tumbuhan dari 40.000 jenis dapat bermanfaat sebagai obat (Rustam *et al.*, 2007). Sejak zaman dahulu, masyarakat Indonesia telah mengenal berbagai macam tanaman yang dapat dikonsumsi sebagai sumber pengobatan berbagai penyakit dengan cara mencobacoba. Salah satunya adalah tanaman kembang bulan yang telah banyak digunakan untuk pengobatan berbagai macam penyakit (Obafemi *et al.*, 2006). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etil asetat dan ekstrak etanol kembang bulan mampu menghambat proliferasi sel kanker kolon (Col-2), dan anti leukemia (Goffin *et al.*, 2002; Gu *et al.*, 2002). Tagitinin C isolasi dari kembang bulan paling aktif dan selektif pada sel kanker WiDr dengan $IC_{50}=0,585$ $\mu\text{g/mL}$, IS. 69, 015 (Wahyuningsih *et al.*, 2015). Rimpang Kunyit juga sudah digunakan sejak lama secara empiris oleh masyarakat untuk berbagai macam pengobatan, termasuk penyakit kanker. Kunyit memiliki kandungan senyawa aktif kurkuminoid yang terdiri dari kurkumin, desmetoksi kurkumin, trietil kurkumin, dan bisdesmetoksi kurkumin (Meiyanto, 1999). Beberapa bukti menunjukkan bahwa kurkumin berperan secara fungsional untuk siklooksigenase- dan -lipoxygenase katalis arachidonic dan metabolisme asam

linoleat dalam perkembangan kanker (Furstenberger *et al.*, 2007). Kurkumin memiliki aktivitas antikanker terhadap adenomus dengan kemungkinan memodulasi fungsi imun yang dimediasi oleh limfosit (Churchill, 2000). Kurkumin dan genistein juga telah dilaporkan sebagai inhibitor yang baik terhadap pertumbuhan sel-sel tumor payudara manusia (Verma *et al.*, 1998).

Didalam program pengembangan obat bahan alam, pengujian *in vivo* pada hewan coba merupakan syarat mutlak sebelum obat bahan alam diberikan pada manusia. Pengujian *in vivo* yang dilakukan berupa uji aktivitas farmakologi untuk mengetahui khasiat dari bahan alam tersebut, dilanjutkan dengan uji keamanan untuk mengetahui pengaruh bahan alam tersebut terhadap tubuh hewan coba.

Berdasarkan uji aktivitas campuran ekstrak *T. diversifolia* dan *C. domestica* terhadap nodul dan berat badan Tikus model kanker, diperoleh hasil bahwa campuran Td dan Cd dosis 160/150 mgKgBB dapat mengurangi volume tumor dibandingkan dengan kontrol tanpa treatment walau perbedaannya tidak signifikan (Halimah *et al.*, 2017). Melihat potensi kedua ekstrak tersebut, maka efek toksik campuran ekstrak Td dan Cd pada hewan coba model kanker payudara perlu dilakukan untuk mengkaji bagaimanakah toksisitas campuran ekstrak tersebut pada organ liver dan ginjal tikus model.

METODOLOGI

Jenis penelitian adalah penelitian eksperimental. Penelitian dilakukan pada tikus *Sprague Dawley* yang diinduksi 7,12-dimethylbenz[a] antrasene, kemudian diberikan perlakuan dengan ekstrak etanol *T. diversifolia* (Hemsley) A.Gray dan *Curcuma domestica* Val.

Alat dan bahan

Vakum rotatory evaporator, corong Buchner, cawan porselin, mortar, stamper, neraca (alat timbang digital), sentrifuge, vortex, alumunium foil, tabung reaksi, spet, syringe sonde, kandang tikus, gloves, masker, tissue, kamera. Tabung berheparin 3 mL, tabung hematokrit, syringe sonde, kandang tikus, Ependorf 1,5 mL.

Tanaman Kembang Bulan dan Kunyit diambil dari Balai Besar Litbang Tanaman Obat dan Obat Tradisional (B2P2TO-OT) Tawangmangu pada bulan Januari 2013 dan keduanya telah dideterminasi di Bagian Biologi Farmasi Fakultas Farmasi UGM dengan No BF/28/ Ident/Det/I/2013 dan No. BF/33/Ident/ Det/II/2013, Tikus *Sprague Dawley* yang diperoleh dari LPPT Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Etanol (Merck), suspensator 1% (PGA), minyak jagung, air, 7,12-dimethylbenz [a]antrasene (DMBA) Sigma Chemical, Co, USA), formaldehyde, doksorubisin 1 vial, pakan tikus.

Cara penelitian

Pembuatan ekstrak kembang bulan dan rimpang kunyit

Serbuk daun kembang bulan (1 kg) diekstraksi secara maserasi dengan etanol 70% (2 liter). Kemudian didiamkan selama 24 jam pada suhu kamar sambil sesekali diaduk. Maserat yang ada disaring dengan corong Buchner sehingga diperoleh maserat dan ampas. Ampas dimaserasi kembali menggunakan cara yang sama seperti di atas sampai 3x maserasi. Maserat/Sari diuapkan menggunakan vakum rotatory evaporator sampai diperoleh ekstrak agak kental dan

dituangkan pada cawan porselin. Kemudian diuapkan sampai ekstrak kental. Pembuatan ekstrak kunyit juga menggunakan prosedur yang sama dengan pembuatan ekstrak kembang bulan.

Pembuatan sediaan suspensi

Ekstrak etanol *T.diversifolia* dan *C. domestica*, setelah ditimbang masing-masing dimasukkan dalam mortar dan stamper. Ditambahkan suspensator 1% (PGA) dan air sedikit demi sedikit sampai homogen sehingga diperoleh volume suspensi yang akan dipakai.

Perlakuan terhadap hewan coba:

Aklimatisasi tikus *Sprague-Dawley* (SD)

Tikus SD diaklimatisasi selama 7 hari dengan diberi makan dan minum ad libitum. Sebelum diberikan sediaan uji tikus SD dipuasakan selama kurang lebih 12 jam, namun tetap diberi minum secukupnya.

Pembuatan model tikus kanker payudara

Tiga puluh ekor tikus betina galur *Sprague Dawley*, umur 4 minggu dengan berat 70 ± 20 g. Senyawa DBMA, ditimbang dengan dosis 20 mg/kgBB dan dilarutkan dalam minyak jagung (*corn oil*) dengan bantuan vortex hingga diperoleh larutan jernih dan homogen. Kadar DMBA dalam minyak jagung yang disarankan adalah 4 mg/mL. Volume DBMA yang diberikan pada hewan coba adalah $(BB \text{ tikus}/1000) \times (20/\text{kadar DBMA})$. Larutan DBMA diberikan 2 kali seminggu selama 5 minggu.

Pengelompokan hewan coba

Sebanyak 30 ekor tikus SD dibagi dalam 6 kelompok, masing-masing terdiri dari 3-5 ekor tikus dengan pembagian kelompok sebagai berikut:

Kelompok 1 : Kelompok tikus sehat diberi pakan standar dan air secara ad libitum.

Kelompok 2 : Kelompok tikus sakit (induksi DMBA) diberipakan standar dan air secara ad libitum.

Kelompok 3 : Kelompok tikus sakit dan diberi obat kanker doksorubisin 1 kali sehari 0,032 mg/20 g BB secara intra peritoneal selama 4 minggu.

Kelompok 4 : Kelompok tikus sakit + Campuran ekstrak *T. diversifolia* dosis (40 mg/kgBB) dan *C. domestica* dosis (150 mg/kgBB) 2x sehari selama 4 minggu.

Kelompok 5 : Kelompok tikus sakit + Campuran ekstrak *T. diversifolia* dosis (80 mg/kgBB) dan *C. domestica* dosis (150 mg/kgBB) 2x sehari selama 4 minggu.

Kelompok 6 : Kelompok tikus sakit + Campuran ekstrak *T. diversifolia* dosis (160 mg/kgBB) dan *C. domestica* dosis (150 mg/kgBB) 2x sehari selama 4 minggu.

Penentuan dosis dan penyiapan doksorubisin

Dosis doksorubisin untuk tikus SD adalah 8 mg/kgBB (= 0,16 mg/20 gBB) sekali pemberian. Dosis tersebut juga dapat diberikan 5 kali pemberian (5 hari dalam 1 minggu). Jadi setiap kali pemberian 0,16 : 5 = 0,032 mg/20 g BB (Wahyuningsih *et al.*, 2012).

Pemeriksaan fungsi hati dan ginjal

Pada hari ke 0 dan terakhir, hewan coba diambil darahnya melalui v. retrorbitalis sebanyak 2 mL untuk pemeriksaan darah rutin, fungsi ginjal, dan fungsi hepar

Analisis hasil

Data dari kelompok perlakuan (4,5, dan 6) dan kelompok kontrol (1,2, dan 3) dilihat normalitas datanya dengan uji Kolmogorov-Smirnoff. Kemudian kelompok perlakuan (4,5, dan 6) dibandingkan dengan kelompok kontrol (1,2, dan 3) lalu dianalisis dengan uji statistik One Way Anova (bila sebaran data normal), atau uji Kruskal Wallis (bila sebaran data tidak normal). Semua perhitungan analisis statistik di atas menggunakan program SPSS version 19 for Windows.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pemberian ekstrak kombinasi Td dan Cd terhadap fungsi hepar

Penilaian fungsi hepar dilakukan dengan pengambilan darah tikus setelah 4 minggu pasca pemberian perlakuan. Darah diambil melalui v. retrorbitalis sebanyak 2 mL. Kemudian di uji fungsi hepar di Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran UGM. Fungsi hepar dinilai dari kadar SGOT dan SGPT dalam plasma. Kadar SGOT dan SGPT sangat sensitif dan reliabel untuk menguji fungsi dan kelainan hepar (Ghany *et al.*, 2010).

Berdasarkan uji Kolmogorov-Smirnov, data kadar SGOT dan SGPT memiliki sebaran normal. Hasil uji normalitas data kadar SGOT dan SGPT menghasilkan nilai signifikansi ($p > 0,05$). Selanjutnya uji homogenitas dengan uji Levene, dan hasilnya data kadar SGOT ($p < 0,05$) yang berarti data tidak homogen. Untuk data kadar SGPT ($p > 0,05$) hasilnya homogen. Oleh Karena itu, data SGPT dianalisis dengan uji one-way ANOVA sedangkan data SGOT akan dianalisis dengan uji Kruskal-Wallis (Tabel I).

Berdasarkan analisis (Tabel I), diketahui tidak ada peningkatan yang bermakna pada kadar SGOT maupun SGPT antara kelompok perlakuan setelah diberikan ekstrak kombinasi kembang bulan dan rimpang kunyit ($p > 0,05$). Hasil pengukuran kadar SGOT dan SGPT tersebut dianalisis secara statistik dengan Post Hoc LSD Test dan Post Hoc Kruskal Wallis Test dengan taraf kepercayaan 95 % (signifikansi = 0,05) untuk mengetahui perbedaan antar kelompok. Analisis Post Hoc LSD Test digunakan untuk data kadar SGPT (sebaran dan homogenisasi normal) sedangkan analisis Post Hoc Kruskal-Wallis digunakan untuk data kadar SGOT (sebaran dan homogenisasi tidak normal).

Berdasarkan analisis (Tabel II), diketahui tidak terdapat peningkatan yang bermakna pada kadar SGOT antar

Tabel I. Analisis Fungsi Hepar (SGOT dan SGPT) pada kelompok perlakuan.

Variabel	Kelompok						pvalue
	I	II	III	IV	V	VI	
SGOT ^b	116,5 (93-180)	78,00 (54-346)	99,00 (69-165)	215,00 (89-341)	115,00 (52-161)	105,50 (55-154)	0,847
SGPT ^a	49,33 ±6,9	41,00 ±11,9	49,60 ±16,77	34,50 ±10,6	33,20 ±3,76	41,2 ±19,6	0,237

SGOT : serum glutamic-oxaloacetic transaminase; SGPT : serum glutamic-pyruvic transaminase; ^a : data dinyatakan dalam mean ±SD, nilai $p > 0,05$; ^b : data dinyatakan dalam median (min-max), nilai $p < 0,05$ (Sumber: Anugerah, 2013)

Tabel II. Analisis Kadar SGOT dengan Post Hoc Kruskal-Wallis

Kelompok	I	II	III	IV	V	VI
I	-					
II	0,584*	-				
III	0,273*	0,754*	-			
IV	1,000*	0,439*	0,439*	-		
V	0,584*	0,602*	0,917*	0,439*	-	
VI	0,201*	0,907*	0,754*	0,439*	0,917*	-

** Berbeda signifikan ($p < 0,05$); *Tidak signifikan ($p > 0,05$)

Tabel III. Analisis Kadar SGPT dengan Post Hoc LSD Test

Kelompok	I	II	III	IV	V	VI
I	-					
II	0,272*	-				
III	0,972*	0,278*	-			
IV	0,151*	0,531*	0,154*	-		
V	0,040**	0,324*	0,045**	0,900*	-	
VI	0,345*	0,878*	0,349*	0,459*	0,257*	-

** Berbeda signifikan ($p < 0,05$); *Tidak signifikan ($p > 0,05$)

kelompok perlakuan setelah diberikan ekstrak kombinasi kembang bulan dan rimpang kunyit ($p > 0,05$).

Berdasarkan (Tabel III), kelompok V terdapat peningkatan yang bermakna dibandingkan dengan kelompok I (kontrol sehat) kadar SGPT. Hal ini menunjukkan bahwa ada pengaruh pemberian ekstrak etanol kombinasi kembang bulan dan kunyit terhadap kadar SGPT. Kelompok V juga diketahui terdapat peningkatan yang bermakna dibandingkan dengan kelompok III (kontrol sakit). Namun bila dibandingkan dengan kelompok II, IV, V dan VI tidak berbeda signifikan. Hal ini

menunjukkan bahwa pada kelompok V memberikan pengaruh yang sama dengan kelompok II, IV, V dan VI.

Pemberian ekstrak kombinasi Td dan Cd terhadap fungsi ginjal

Penilaian fungsi ginjal dilakukan sama dengan penilaian pada fungsi hepar. Perbedaan disini hanya kadar yang diuji adalah kadar kreatinin dan ureum dalam plasma. Konsentrasi kreatinin dalam plasma pada individu sehat umumnya konstan, tidak terpengaruh oleh jumlah air yang diminum, beban kerja, dan kecepatan produksi urin (Sumaryono *et al.*, 2008).

Tabel IV. Analisis Fungsi Ginjal (Kreatinin dan Ureum) pada Kelompok Perlakuan

Variabel	Kelompok						pvalue
	I	II	III	IV	V	VI	
Kreatinin ^a	0,76 ±0,08 28,46	0,77 ±0,09 27,90	0,68 ±0,13 28,40	0,78 ±0,07 27,01	0,67 ±0,08 22,17	0,77 ±0,08 24,8	0,671
Ureum ^b	(26,1- 30,0)	(20,7- 29,1)	(20,7- 33,9)	(25,8- 28,2)	(14- 35,4)	(19,9- 28,5)	0,459

^adata dinyatakan dalam mean ±SD, nilai $p > 0,05$; ^bdata dinyatakan dalam median (min-max), nilai $p < 0,05$ (Sumber: Anugerah, 2013)

Tabel V. Analisis Kadar Kreatinin dengan Post Hoc LSD Test

Kelompok	I	II	III	IV	V	VI
I	-					
II	0,891*	-				
III	0,286*	0,251*	-			
IV	0,819*	0,901*	0,320*	-		
V	0,253*	0,223*	0,939*	0,294*	-	
VI	0,893*	0,995*	0,276*	0,908*	0,247*	-

** Berbeda signifikan ($p < 0,05$); *Tidak signifikan ($p > 0,05$)

Peningkatan kadar kreatinin dalam plasma selalu mengindikasikan adanya penurunan ekskresi yang disebabkan oleh adanya gangguan fungsi ginjal (Sumaryono *et al.*, 2008). Gangguan fungsi ginjal berdampak konsentrasi urea plasma akan meningkat karena adanya penurunan proses filtrasi glomerulus (Anonime *et al.*, 2006 disitasi dari Sumaryono *et al.*, 2008).

Berdasarkan uji Kolmogorov-Smirnov, data kadar Ureum dan Kreatinin memiliki sebaran yang normal. Hasil uji normalitas data kadar Ureum dan Kreatinin menghasilkan nilai signifikansi ($p > 0,05$) maka data terdistribusi normal. Selanjutnya diuji homogenitas dengan uji Levene, hasilnya data kadar Ureum ($p < 0,05$) yang berarti data tidak homogen. Untuk data kadar Kreatinin ($p > 0,05$) yang berarti data homogen. Oleh Karena itu, data Kreatinin akan dianalisis dengan uji one-way ANOVA sedangkan data Ureum akan dianalisis dengan uji Kruskal-Wallis (Tabel IV).

Berdasarkan analisis (Tabel IV), diketahui tidak terdapat peningkatan yang bermakna pada kadar kreatinin maupun

ureum antara kelompok perlakuan setelah diberikan ekstrak kombinasi kembang bulan dan rimpang kunyit ($p > 0,05$).

Berdasarkan analisis (Tabel V), menunjukkan bahwa kelompok I hingga VI tidak ada peningkatan yang bermakna ($p > 0,05$).

Pembahasan

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol *T. diversifolia* (Td) dan *C. domestica* (Cd) terhadap fungsi hati dan ginjal. Hasil ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol kombinasi Td dan Cd tidak berpengaruh secara signifikan terhadap fungsi hepar dan ginjal. Pada (Tabel I), terlihat bahwa nilai tengah SGOT antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan terjadi peningkatan. Namun peningkatan SGOT tersebut tidak menunjukkan peningkatan yang signifikan ($p > 0,05$). Peningkatan kadar SGPT terlihat bahwa rata-rata kadar SGOT antara kelompok kontrol dan perlakuan cenderung sama. Kadar normal SGPT dan SGOT secara berurutan adalah sekitar 26-

Tabel VI. Analisis kadar Ureum dengan Post Hoc Kruskal-Wallis

Kelompok	I	II	III	IV	V	VI
I	-					
II	0,465*	-				
III	0,855*	0,754*	-			
IV	0,241*	0,699*	0,699*	-		
V	0,201*	0,347*	0,465*	0,439*	-	
VI	0,028**	0,251*	0,465*	0,245*	0,602*	-

** Berbeda signifikan ($p < 0,05$); *Tidak signifikan ($p > 0,05$)

120 U/l dan 69-191 U/l.

Berdasarkan (Tabel VI), menunjukkan bahwa kelompok VI ada peningkatan bermakna dibandingkan dengan kelompok I (kontrol metode). Hal ini menunjukkan bahwa ada pengaruh pemberian ekstrak etanol kombinasi kembang bulan dan kunyit terhadap kadar ureum ($p > 0,05$).

Berdasarkan kadar normal tersebut maka rata-rata kadar SGPT hewan percobaan, semua kelompok masih normal dan untuk nilai tengah SGOT hewan percobaan semua kelompok masih normal kecuali kelompok IV yang mengalami peningkatan sebesar 113 % dari ambang batas atas range normal. Peningkatan pada kelompok IV ini diketahui disebabkan organ hepar tikus sudah rusak sebelum dilakukannya uji perlakuan. Hasil analisis kadar SGOT setelah diuji statistik post hoc Kruskal-Wallis pada (Tabel II) menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol kombinasi Td dan Cd tidak mempengaruhi kadar SGOT tikus dibandingkan dengan kelompok kontrol.

SGOT singkatan dari *serum glutamic-oxaloacetic transaminase*, dapat juga disebut AST (*aspartate aminotransferase*). Enzim SGOT dapat ditemukan di beberapa organ dan jaringan, diantaranya adalah hepar, otot skelet dan sel darah merah. Peningkatan SGOT tidak spesifik untuk gangguan yang terjadi pada hepar saja. Peningkatan yang berasal dari sumber nonhepatik saat ini sangat sering dibahas. Peningkatan SGOT yang berasal dari hepar disebabkan oleh beberapa derajat cedera

akut sel hepar. SGOT dilepaskan atau di sekresikan dari sel yang mengalami kerusakan. Pada cedera sel hepar yang minimal, kadar SGOT hanya sedikit atau minimal peningkatannya atau masih dalam batas kadar yang normal. Terdapat kelompok besar penyakit umum dengan peningkatan SGOT yang sedikit dan sedang (secara acak didefinisikan sebagai peningkatan yang kurang dari 10 kali lipat dari batas atas nilai normal). Diantaranya adalah hepatitis akut saat fase recovery, hepatitis kronis, sirosis atau alcoholic liver disease, kongesti pasif hepar, obat-induksi disfungsi hepar, metastatik tumor ke hepar, obstruksi saluran bilier ekstrahepatik dalam jangka waktu yang lama, infeksi mononucleosis, infeksi cytomegalovirus, dan perlemakan hepar (Ravel, 1995) Kondisi yang disebutkan sebelumnya, pada sedikit pasien dengan sirosis, kongesti hepar, infeksi mononucleosis dan obat-induksi cedera sel hepar, kadar SGOT dapat mencapai 20 kali lipat dari batas atas kadar normal. Untuk pasien dengan metastatik tumor ke hepar, peningkatan kadar SGOT dapat mencapai 5 kali lipat dari batas atas kadar normal (Ravel, 1995).

SGPT (*Serum glutamic-pyruvic transaminase*) dengan nama lain SGPT adalah ALT (Alanine Aminotransferase) setelah diuji statistik post hoc LSD pada (Tabel III) menunjukkan bahwa kelompok V ada peningkatan bermakna dibandingkan dengan kelompok I (kontrol metode) dan III (kontrol postif) ($p < 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa ada pengaruh pemberian ekstrak etanol kombinasi Td

dan Cd terhadap kadar SGPT dan masih dikategorikan masuk dalam range yang normal. SGPT merupakan enzim yang banyak ditemukan di liver. Pada ginjal, enzim ini ditemukan dalam jumlah sedang. Sedangkan pada otot jantung dan otot skelet ditemukan dalam jumlah sedikit. Pada umumnya, kenaikan SGPT lebih banyak disebabkan kerusakan pada hati, walaupun kerusakan beberapa jaringan di organ lain dapat mempengaruhi kadar serum SGPT. Kadar SGPT meningkat secara paralel (derajat dan frekuensi) dengan kadar SGOT pada kondisi hepatitis virus hepatitis, infeksi mononucleosis dan induksi obat yang berakibat cedera sel hepar secara akut. Terdapat kondisi dimana kadar SGPT tidak meningkat sesering SGOT. Kondisi tersebut terjadi pada acute alcoholic liver disease atau sirosis aktif, kongesti pasif liver, obstruksi dari saluran bilier ekstrahepatik dalam jangka waktu yang lama dan metastatis tumor ke hepar. Pada kondisi tersebut peningkatan kadar SGPT tidak meningkat tajam. Kadar SGPT sebagian besar untuk membantu menegaskan penyebab dari kadar SGOT meningkat dan membantu dalam differential diagnosis dari penyakit liver dengan cara melihat nilai ratio SGOT/SGPT (Ravel, 1995).

Berdasarkan analisis (Tabel IV), terlihat bahwa rata-rata kreatinin dan nilai tengah ureum antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan cenderung sama. Kadar kreatinin tidak menunjukkan peningkatan yang signifikan ($p > 0,05$). Kadar normal kreatinin dan ureum secara berurutan adalah sekitar 0,5-0,8 mg/dl dan 28,79-68,18 mg/dl (Sumaryono *et al.*, 2008). Berdasarkan kadar normal tersebut maka rata-rata kadar kreatinin tikus, semua kelompok masih normal dan untuk nilai tengah ureum tikus semua kelompok masih normal.

Berdasarkan analisis (Tabel V), hasil analisis kadar kreatinin setelah diuji post hoc LSD test menunjukkan bahwa kelompok IV, V dan VI tidak terdapat

perbedaan yang bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol ($p > 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol kombinasi Td dan Cd tidak mempengaruhi kadar kreatinin tikus dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Kreatinin merupakan bentuk anhidrida dari kreatin yang mayoritas disintesis di dalam otot melalui proses dehidrasi non-enzimatik dari kreatin fosfat (Sumaryono, 2008). Selain di otot, kreatinin terdapat didalam otak dan darah dalam bentuk fosfokreatin maupun bentuk bebas. Kreatinin diekskresikan seluruhnya kedalam urin melalui filtrasi glomerulus. Rusaknya fungsi ginjal ditandai dengan meningkatnya kadar kreatinin (Pearce, 2000 (disitasi dari Sumaryono, 2008)). Menurut Kee (2008) disitasi dari Hertanto (2012), asupan makanan atau minuman tidak mempengaruhi kadar kreatinin.

Berdasarkan analisis (Tabel VI), hasil analisis kadar ureum setelah diuji post hoc Kruskal-Wallis test menunjukkan bahwa kelompok VI terdapat peningkatan bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol ($p < 0,05$). Hal ini menunjukkan terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol kombinasi Td dan Cd terhadap kadar ureum. Namun demikian, semua perbedaan tersebut masih dikategorikan normal karena tidak melebihi range normal ureum yang telah ditentukan yaitu 28,79-68,18 mg/dl (Sumaryono *et al.*, 2008).

Ureum merupakan produk akhir proses katabolisme asam amino. Pada proses pemecahan asam amino akan terbentuk senyawa amonia yang bersifat toksik. Setelah itu, senyawa amonia ini akan diubah menjadi senyawa yang tidak toksik, yaitu dalam bentuk urea melalui siklus pembentukan urea. Urea dalam darah akan direabsorpsi kedalam medulla ginjal dan segera diekskresikan melalui urin. Ureum dalam darah dapat dihitung sebagai Blood Urea Nitrogen (Sumaryono *et al.*, 2008). Menurut Schrier (2007) disitasi dari Hertanto (2012), terdapat beberapa kondisi klinis lain yang menyebabkan kesalahan

perkiraan laju filtrasi glomerulus yang dilihat dari kadar ureum. Kondisi klinis yang pertama adalah volume ekstraseluler dalam tubuh. Keadaan dehidrasi cairan tubuh akan meningkatkan kadar ureum dalam darah karena proses reabsorpsi urea pada ginjal juga meningkat. Kedua, kadar protein dalam pakan. Protein yang tinggi dalam pakan akan meningkatkan pembentukan urea yang merupakan produk terakhir dari katabolisme asam amino. Ketiga, terdapat penyakit liver dan malnutrisi hebat.

KESIMPULAN

Kombinasi Ekstrak etanol *T. diversifolia* dan *C. domestica* tidak berpengaruh terhadap fungsi hati dan ginjal tikus betina galur SD yang telah diinduksi DMBA (7,12-dimethylbenz[a] antrasene).

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Fakultas Kedokteran UGM yang telah memberikan bantuan dana melalui Hibah Dana Masyarakat, Fakultas Kedokteran UGM Tahun 2012.

DAFTAR PUSTAKA

Anugerah A., 2013., Pengaruh Pemberian Campuran Ekstrak Etanol Terstandar *Tithonia diversifolia* (Hemsley) A. Gray dan *Curcuma domestica* Val. Terhadap Fungsi Hati dan Ginjal Tikus Betina Model Kanker Payudara [Skripsi] Fakultas Kedokteran UGM.

Churchill M. 2000. Inhibition of intestinal tumors by curcumin is associated with changes in the intestinal immune cell profile. *J Surg Res.* 89:169-75.

Fürstenberger G., Krieg P., Müller-Decker K., Habenicht AJ., 2007. What are cyclooxygenases and lipoxygenases doing in the driver's seat of carcinogenesis? *Int J Cancer*, 119: 2247-54.

Garcia A, Delgado G. 2006. Constituents

from *Tithonia diversifolia*. Stereochemical revision of 2 α - hydroxytirotundin. *J.Mex. Chem. Soc*, 50(4): 180-183.

Goffin, E., Ziemon, E., Mol, P. D., Madureina, M. C., Martins, P., Cunha, A. P., Philippe, G., Tits, M., Angenot, L., Frederich, M. 2002. In Vitro Antiplasmodial Activity of *Tithonia diversifolia* and Identification of its Main Active Constituent: Tagitinin C. *Planta Med*, 68(6): 543-545.

Gu, J. Q., Gills, J. J., Park, E. J., Mata-Greenwood, E., Hawthorne, M. E., Axelrod, F. Charez, P. I., Fong, H. H., Meththa, R. G., Pezzuto, J. M., Kinghor, J. 2002. Sesquiterpenes from *Tithonia diversifolia* with potential cancer chemopreventive activity. *J Nat Prod*, 65: 532 -36.

Halimah WN., Pratiwi WR., Wahyuningsih MSH., 2017, Efek Kombinasi Ekstrak *Tithonia diversifolia* (Hemsley) A.GRAY dan *Curcuma domestica* Val. terhadap Nodul dan Berat Badan Tikus Model Kanker, *Majalah Farmaseutik, Inpress*.

Hertanto, A.B. 2012. Efek Pemberian Subkronis Ekstrak Etanol Biji Pala (*Myristica fragans Houtt*) pada Kadar BUN (*Blood Urea Nitrogen*) dan Kreatinin Darah Tikus Jantan Galur Wistar [Skripsi]. Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta.

Meiyanto, E., 1999, Kurkumin Sebagai Obat Kanker: Menelusuri Mekanisme Aksinya (Review), *Indonesian J. Pharm.*, 10 (4), 224-236.

Obafemi., C. A., Sulaimon., T. o., Akinpelu., D. A., Olugbade., 2006. Antimicrobial activity of extracts and a germacranolide-type sesquiterpene lactone from *Tithonia diversifolia* leaf extract. *Afr. J. Biotechnol*, 5(12):1254-8.

Ravel., R. 1995. Clinical Application of Laboratory Data 6th edition. USA.

- Rustam, E., Atmasari, I., Yanwirasti. 2007. Efek Antiinflamasi Ekstrak Etanol Kunyit (*Curcuma domestica Val.*) pada Tikus Putih Jantan Galur Wist *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi*, 12(2) : 112-115.
- Sumaryono, W., Wibowo, A.E., Ningsih, S., Agustini, K., Sumarny, R., Amri, F., Winarno, H. 2008. Analisis Urea-Kreatinin Tikus Putih Pasca Pemberian Ekstrak Buah Mahkota Dewa dan Herba Pegagan. 2008. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia* 6(1): 35-40.
- Verma SP., Goldin BR., Lin PS., 1998. The inhibition of the estrogenic effects of pesticides and environmental chemicals by curcumin and isoflavonoids. *Environ Health Perspect*, 106: 807-12.
- Wahyuningsih MSH., Wijayanti MA., Budiyanto A., Hanafi M. 2015, Isolation and Identification of Potential Cytotoxic Compound from Kembang bulan [*Tithonia diversifolia* (Hemsley) A. Gray] Leaves, *Int J Pharm Pharm Sci*. 7 (6): 298-301.
- Wahyuningsih MSH., Pratiwi WR., 2012. Aktivitas Antikanker Ekstrak Etanol Terstandar *Tithonia diversifolia* (Hemsley) A. Gray. dan *Curcuma Domestica Val.* pada Tikus Model Kanker Payudara Serta Toksisitasnya [Laporan Penelitian]. Hibah Dana Masyarakat, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.