

JURNAL

**UJI FUNGSI GINJAL DAN HATI TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*
Berkenhout, 1769) GALUR WISTAR PADA UJI TOKSISITAS ORAL
SUBKRONIS FILTRAT BUAH LUWINGAN (*Ficus hispida* L.f.)**

Disusun oleh:

Angevia Merici Purnama Sica

NPM : 130801407



UNIVERSITAS ATMA JAYA YOGYAKARTA
FAKULTAS TEKNOBIOLOGI
PROGRAM STUDI BIOLOGI
YOGYAKARTA
2017

**Uji Fungsi Ginjal dan Hati Tikus Putih (*Rattus novergicus* Berkenhout, 1769)
Galur Wistar Pada Uji Toksisitas Oral Subkronis Filtrat Buah Luwungan
(*Ficus hispida* L.f.)**

**Renal and Liver Function Test of Albino Rat (*Rattus novergicus* Berkenhout,
1769) Strain Wistar at Sub chronic Oral Toxicity Test of Luwungan Fruit
Filtrate (*Ficus hispida* L.f.)**

Angevia Merici Purnama Sica^{1,*}, B. Boy Rahardjo Sidharta¹, Laksmindra Fitria²

¹Fakultas Teknobiologi, Universitas Atma Jaya Yogyakarta

²Fakultas Biologi, Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

*catherine.merici@gmail.com

Intisari

Pengujian toksisitas subkronis filtrat buah luwungan (*Ficus hispida*) terhadap fungsi ginjal dan hati telah dilakukan. Penelitian ini bertujuan untuk menguji fungsi organ ginjal melalui kadar kreatinin dan kadar *Blood Urea Nitrogen* (BUN), serta fungsi organ hati melalui aktivitas enzim *Alanine Aminotransferase* (ALT) dan kadar bilirubin (*direct bilirubin*). Dua puluh ekor tikus putih jantan dan betina galur Wistar dibagi menjadi enam kelompok berdasarkan jenis kelamin yaitu kontrol placebo jantan dan betina, perlakuan filtrat buah luwungan muda jantan dan betina, serta perlakuan filtrat buah luwungan matang jantan dan betina dengan konsentrasi 100 % diberikan sebanyak 1 mL per hari selama 98 hari secara *per oral*. Hasil penelitian menunjukkan buah luwungan mengandung senyawa flavonoid dan saponin. Berat badan tikus jantan dan betina dapat ditekan pertambahannya serta suhu tubuh tetap dipertahankan dalam kondisi normal. Analisis biokimia terhadap plasma darah (kadar kreatinin, BUN, ALT, dan bilirubin) tidak menunjukkan perbedaan nyata pada seluruh kelompok perlakuan. Fluktuasi kadar kreatinin, BUN, ALT, dan bilirubin terjadi namun masih dalam kisaran normal selama 98 hari. Penelitian ini menunjukkan bahwa filtrat buah muda atau matang tidak mengganggu fungsi normal ginjal dan hati selama 98 hari serta konsentrasi 100 % filtrat buah luwungan muda dan matang menunjukkan LOAEL. Buah luwungan memiliki potensi untuk digunakan sebagai pangan fungsional dan obat bahan alam melalui penelitian lanjutan.

Kata kunci : Buah Luwungan, toksisitas subkronis, fungsi ginjal, fungsi hati

Abstract

Sub-chronic toxicity test of the *Ficus hispida*'s fruit filtrate on the renal and liver function of rat has been carried out. The aims of this study is to know renal function from the levels of creatinine, blood urea nitrogen (BUN), and also to know liver function from the activity level of Alanine aminotransferase (ALT) and direct bilirubin. A number of 20 male and female Wistar rats divided by gender into 6 groups which consisted of 1 control group, 1 unripe fruit filtrate, and 1 ripe fruit filtrate (concentration 100 %) given 1 mL administrated per oral once a day for 98 days. The study showed that the unripe and ripe fruit filtrate having flavonoids and saponins. There was no significant difference observed in

relative organ weights and body temperature of males and females rat from each group. The highest increasing of body weights on males rat from all groups. The results of biochemical analysis (creatinine, BUN, ALT, and direct bilirubin) of blood plasma of males and females rat also showed there were no significant difference observed. The fluctuated rate of creatinine, BUN, ALT, and direct bilirubin had been showed during this study but still within normal range until 98 days. The results suggest that unripe and ripe *Ficus hispida* fruit filtrate did not impairing normal function of renal and liver either male and female rats for 98 days also that concentration showed as LOAEL. Therefore *Ficus hispida* fruits have the potential to be use as functional food and alternative medicine from another research.

Keywords: *Ficus hispida*, Sub-chronic toxicity, renal function , liver function

PENDAHULUAN

Selama ini, pemanfaatan bahan alam yang berpotensi sebagai obat terbatas pada kepercayaan atau warisan antar generasi. Penelitian yang telah dilakukan hanya terbatas pada pengujian potensi bahan alam dan kurang menguji keamanan penggunaannya. Salah satu bahan alam yang berpotensi namun kurang mendapatkan perhatian adalah buah luwungan (*Ficus hispida*). Kesamaan genus buah luwungan (*Ficus hispida*) dengan buah tin (*Ficus carica*) menimbulkan dugaan adanya kesamaan kandungan senyawa aktif dan berpotensi sebagai obat. Buah tin (*Ficus carica*) diketahui mengandung senyawa alkaloid, antosianin, coumarin, fenol, flavonoid, glikosida, karbohidrat, protein, saponin, tanin, terpenoid, dan sterol (Lansky dan Paavileina, 2011 dalam Fitria dkk., 2015).

Pengujian keamanan sebagai bagian dari upaya menggali bukti ilmiah potensi buah luwungan dilakukan melalui pengujian toksisitas oral. Pengujian toksisitas oral dilakukan melalui pengujian toksisitas akut selama 14 hari, toksisitas sub-akut selama 28 hari, toksisitas sub-kronik selama 90 hari, dan toksisitas kronik selama lebih dari 7 bulan (Derelanko dan Hollinger, 2002). Pengujian toksisitas oral akut selama 14 hari dan sub akut selama 28 hari terhadap tikus putih dengan pemberian filtrat buah luwungan telah dilakukan dengan hasil konsentrasi 100 % sebagai NOAEL dan tidak toksik terhadap organ ginjal dan hati (Fitria dkk., 2015).

Pengujian toksisitas oral sub kronik dilakukan melalui pengamatan parameter mortalitas, perilaku, kondisi sub-letal meliputi profil hematologis, pengujian

fungsi organ ginjal dan hati, serta profil kimia darah (profil lipid, glukosa, total protein, hormon, dll) (OECD, 1988). Organ ginjal dan hati penting dalam mengetahui efek sistemik suatu zat atau bahan dalam uji toksisitas ini karena keduanya merupakan organ ekskresi vital yang memiliki fungsi filtrasi dan ekskresi mengalami kontak langsung dengan bahan aktif dalam obat tradisional. Kedua organ ini akan mengalami kerusakan secara langsung atau tidak langsung melalui susunan saraf pusat atau pembuluh darah akibat paparan bahan aktif berbahaya (Lu, 1995).

Penelitian ini dilakukan bertujuan untuk menguji toksisitas oral sub-kronis filtrat buah luwungan muda dan matang yang diberikan pada hewan model tikus putih jantan dan betina Galur Wistar selama 98 hari dengan menggunakan acuan protokol pengujian OECD 408. Melalui pengujian ini dapat diketahui efek toksik dari filtrat buah luwungan melalui evaluasi fungsi organ ginjal melalui parameter kadar kreatinin dan *Blood Urea Nitrogen* (BUN) dan fungsi hati melalui parameter aktivitas enzim *Alanine Aminotransferase* (ALT) dan kadar bilirubin.

METODE PENELITIAN

Bahan dan Alat

Bahan uji utama buah luwungan (*Ficus hispida* L.f.) diambil dari Kawasan Kebun Biologi, Fakultas Biologi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Hewan uji berupa tikus putih (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769) berjenis kelamin jantan dan betina berusia \pm 5 minggu dengan rerata berat badan berkisar antara 120-150 gram masing-masing sebanyak sepuluh ekor. Hewan uji diperoleh dari Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta dan dipelihara di *Animal Room* Laboratorium Fisiologi Hewan, Fakultas Biologi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.

Bahan kimia yang digunakan antara lain asam pikrat, EDTA, ketamin 100 mg/kg BB, larutan H₂SO₄ pekat, serbuk Mg-HCl, anisaldehyd, asam sulfat 50 %, standar saponin, larutan HCl 2N, dietil eter, gas nitrogen, larutan NaNO₂ 5 %, larutan AlCl₃ 10 %, larutan NaOH 1M, Reagen kit bilirubin, Reagen kit Ureum (Dyasis), Reagen Kit ALAT (GPT), NaCl fisiologis (9 g/l), dan Reagen Kit

Kreatinin. Alat yang digunakan adalah neraca Ohaus, sentrifuge, spektrofotometer, fotometer, termometer digital, mikrohematokrit, *microtube*, needle 26G, *syringe* 1 mL, pipet ukur dan pro pipet.

Tahap Penelitian

1. Preparasi filtrat buah (Fitria dkk., 2015)

Buah luwungan yang dipilih adalah buah muda berwarna hijau tua dan buah matang berwarna kuning merata. Buah dicuci dengan air mengalir, kemudian dibelah menjadi dua bagian. Bagian dalam buah dibersihkan, diparut halus, kemudian diperas dan disaring. Filtrat yang terbentuk adalah filtrat dengan konsentrasi 100 %.

2. Uji Fitokimia

Uji flavonoid kualitatif dilakukan dengan cara mengambil filtrat buah muda dan matang masing-masing sebanyak 5 mL kemudian dilarutkan dalam 10 mL metanol ke tabung reaksi yang berbeda. Masing-masing filtrat buah tersebut diteteskan sebanyak 1-2 tetes ke dalam 4 titik cawan droplet. Titik pertama digunakan sebagai kontrol, titik kedua ditetesi larutan NaOH sebanyak 2-3 tetes, titik ketiga ditetesi larutan H₂SO₄ pekat sebanyak 2-3 tetes, dan titik keempat ditaburi serbuk Mg secukupnya dan ditetesi HCl sebanyak 2-3 tetes. Adanya perubahan warna dibandingkan kontrol menunjukkan adanya flavonoid (Harborne, 2008 dalam Gafur, 2011).

Uji flavonoid kuantitatif dilakukan dengan menambahkan 10 mL larutan HCl 2N ke dalam 1 mL filtrat buah muda dan matang, kemudian dilakukan refluks selama 30 menit dan didinginkan. Sampel tersebut kemudian diekstraksi dengan 10 mL dietil eter sebanyak 2 kali. Fase dietil eter diuapkan dengan hembusan gas nitrogen hingga kering kemudian ditambahkan larutan NaNO₂ 5 % sebanyak 3 mL dan didiamkan selama 5 menit. Sampel ditambahkan dengan 0,6 mL larutan AlCl₃ 10 % kemudian didiamkan selama 5 menit dan ditambahkan dengan 2 mL larutan NaOH 1M. Sampel ditambahkan dengan aquades hingga mencapai 10 mL dan dianalisis dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 510 nm. Standar quersetin dibuat

dengan langkah yang sama tanpa proses ekstraksi dan diinkubasi selama 1 jam. Standar dibuat dalam konsentrasi 3,125 ; 6,25 ; 12,5 ; 25 ; 50 ; 100 ; 200 ; 400 mg/L (Usman, 2013).

Uji kualitatif saponin dilakukan dengan metode busa menggunakan 1 mL filtrat buah kemudian ditambahkan dengan aquades sebanyak 3 mL dan dikocok secara vertikal selama 30 detik. Adany busa stabil setinggi \pm 1 cm selama 10 menit menunjukkan adanya saponin (Harborne, 1987).

Uji kuantitatif saponin menggunakan filtrat buah sebanyak 5 mL kemudian diekstraksi dengan vortex selama 5 menit dan ditambahkan 50 μ L larutan anisaldehyd. Sampel digojog dan didiamkan selama 10 menit. Sampel ditambahkan dengan 2 mL larutan H₂SO₄ 50 % kemudian dipanaskan pada suhu 60 °C selama 10 menit dan ditambahkan aquades hingga 10 mL. Sampel dianalisis dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 435 nm. Standar saponin disiapkan dengan langkah yang sama sebanyak 10 mg dan dibuat dalam konsentrasi 3,125 ; 6,25 ; 12,5 ; 25 ; 50 ; 100 dan 200 mg/L (Stahl, 1985 dengan modifikasi dari LPPT UGM, 2016).

3. Perlakuan dan Pemeliharaan hewan uji (OECD 408, 1988 dengan modifikasi menurut Fitria dkk., 2015)

Hewan uji dikelompokkan berdasarkan berat badan dan jenis kelamin serta dipelihara dalam kandang komunal yang terbuat dari kaca setinggi 30-40 cm dengan penutup dari bahan logam dan kawat. Masing-masing kandang diisi tiga ekor tikus dan diaklimasi selama tujuh hari sebelum penelitian dimulai. *Beeding* terbuat dari serutan kayu halus dan diganti setiap tujuh hari. Pakan berupa pakan standar yang diberikan sekitar 10-15 % berat badan tikus dan air minum diberikan *ad libitum*.

Parameter lingkungan suhu dan temperatur diamati setiap hari. Hewan uji dipuaskan selama enam jam sebelum diberi perlakuan. Filtrat buah diberikan secara *per oral* sebanyak 1 mL setiap sore hari (sekitar pukul 15.00-16.00).

4. Anestesi dan Eutanasi (Fitria dan Mulyati dkk., 2014)

Anestesi menggunakan injeksi ketamin dosis 100 mg/kg BB secara *im* dilakukan sebelum proses pengambilan darah. Pada hari terakhir penelitian,

hewan uji dieutanasi dalam *chamber* yang dialiri gas CO₂ sebanyak 0,5 liter setiap 30 detik ditingkatkan hingga maksimal 7 liter. Organ reproduksi, hati, ginjal dikoleksi sedangkan karkas diabukan menggunakan *incinerator*.

5. Pengambilan data

Pengambilan data kimia darah menggunakan plasma darah untuk parameter fungsi ginjal (kadar kreatinin dan kadar *blood urea nitrogen*) serta fungsi hati (aktivitas enzim *alanine aminotransferase* dan kadar bilirubin) dilakukan pada hari ke-0, 14, 28, 42, 56, 70, 84, dan 98. Darah diambil melalui *sinus orbitalis* sebanyak 1 mL ke dalam *microtube* yang telah berisi EDTA. Plasma darah dipreparasi menggunakan sentrifuge selama 10 menit pada kecepatan 10.000 rpm dengan mengambil bagian supernatan.

Pengamatan terhadap parameter pendukung yaitu suhu tubuh (metode rektal) dan berat badan dilakukan setiap tujuh hari sekali sedangkan pengamatan terhadap perilaku serta aktivitas hewan uji dan ada tidaknya gejala toksik diamati setiap hari (Utami, 2016).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengujian kualitatif flavonoid menunjukkan hasil bahwa filtrat buah matang mengandung lebih banyak flavonoid yang ditandai dengan tingkat kepekatan warna lebih tinggi dibandingkan filtrat buah muda (Tabel 1).

Tabel 1. Hasil Pengujian Flavonoid Kualitatif Buah Luwungan

Sampel	Uji Warna				Hasil
	Awal	NaOH	H ₂ SO ₄	Mg-HCl	
Buah Muda	Coklat	Kuning tua	Kuning muda	Kuning muda, buih sedikit	+
Buah Matang	Kehijauan	Kuning tua	Kuning tua	Kuning tua, buih sedikit	++

Keterangan : + sedikit ; ++ banyak ; - tidak ada

Tabel 2. Hasil Pengujian Flavonoid Kuantitatif Filtrat Buah Luwungan

Tingkat Kematangan Buah	Kadar (mg/100 mL)
Buah Muda	20,68
Buah Matang	15,16

Hasil yang ditunjukkan melalui penapisan kuantitatif senyawa flavonoid dalam filtrat buah luwungan muda dan matang (Tabel 2) menunjukkan bahwa

kadar flavonoid pada filtrat buah matang lebih tinggi dibandingkan buah muda. Hal ini tidak sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Puspitasari (2016) yang menunjukkan bahwa kadar flavonoid pada buah matang lebih tinggi dibandingkan buah muda. Buah muda mengandung flavonoid sebanyak 0,211 mg/50 mg buah sedangkan pada buah luwungan matang mengandung 0,317 mg/50 mg buah. Perbedaan kadar flavonoid filtrat buah muda dan matang dapat disebabkan karena proses pengolahan buah menjadi filtrat menyebabkan banyak senyawa flavonoid yang teroksidasi selama di suhu ruang (>30 °C) (Gull dkk., 2012 ; Yao dkk., 2004). Oleh karena itu, penyimpanan filtrat buah luwungan dianjurkan dalam lemari pendingin.

Sementara itu, penapisan fitokimia senyawa saponin secara kualitatif dan kuantitatif menunjukkan bahwa saponin dalam filtrat buah muda lebih banyak dibandingkan filtrat buah matang (Tabel 3). Busa yang terbentuk pada filtrat buah muda lebih banyak dibandingkan filtrat buah matang.

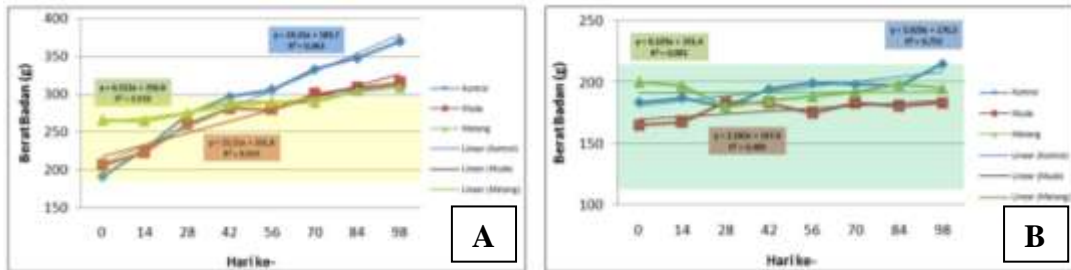
Tabel 3. Hasil Pengujian Saponin Kuantitatif Filtrat Buah Luwungan

Tingkat Kematangan Buah	Kadar (mg/100 mL)
Buah Muda	99,6
Buah Matang	26,2

Sesuai dengan penelitian oleh Puspitasari (2016) menggunakan daging buah luwungan muda yang diketahui memiliki kadar saponin sebanyak 2,325 mg/50 mg buah sedangkan pada buah luwungan matang mengandung 1,385 mg/50 mg buah. Kadar saponin tinggi pada buah muda hal ini ditunjukkan dengan rasa pahit pada buah muda lebih terasa kuat dan seiring dengan meningkatnya kematangan buah, rasa pahit hilang tergantikan rasa manis (Bora, 2014).

Pengamatan parameter pendukung berat badan menjadi salah satu parameter penting karena salah satu manifestasi pertumbuhan normal makhluk hidup adalah adanya perubahan berat badan seiring usia (Hayes, 2007). Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian filtrat buah luwungan muda atau matang selama 98 hari tidak mengganggu pertumbuhan. Hal ini dibuktikan melalui uji statistik bahwa berat badan kelompok perlakuan tidak berbeda signifikan

dengan kelompok kontrol namun perlakuan dapat menekan pertambahan berat badan tikus jantan dan betina (Gambar 1).



Gambar 1. (A) Rerata berat badan tikus jantan (*baseline* : 157-300 g) ; (B) Rerata berat badan tikus betina (*baseline* : 125-229 g)

Tabel 4. Hasil Uji Statistik Berat Badan Tikus Jantan antar-waktu dan antar-kelompok

Hari ke-	Rerata Berat Badan berdasar Perlakuan (g)		
	Kontrol	Buah Muda	Buah Matang
0	191,3 ± 42,47 ^{a,x}	206 ± 13,25 ^{a, x}	265,9 ± 29,39 ^{a, x}
14	227,2 ± 37,22 ^{ab, x}	223,4 ± 17,17 ^{ab, x}	264,8 ± 22,09 ^{ab, x}
28	273,1 ± 47,01 ^{bc, x}	260,3 ± 18,58 ^{bc, x}	275,2 ± 24,04 ^{bc, x}
42	297 ± 50,89 ^{cd, x}	281 ± 23,57 ^{cd, x}	288,7 ± 16,71 ^{cd, x}
56	306,3 ± 48,55 ^{cd, x}	279,8 ± 17,91 ^{cd, x}	289,5 ± 21,85 ^{cd, x}
70	333,1 ± 58,08 ^{cde, x}	300,2 ± 19,41 ^{cde, x}	289,3 ± 24 ^{cde, x}
84	348 ± 71,67 ^{de, x}	308 ± 17,77 ^{de, x}	305 ± 23,51 ^{de, x}
98	369,8 ± 74,56 ^{e, x}	314,8 ± 22,41 ^{e, x}	309,3 ± 22,38 ^{e, x}

Keterangan :

¹Angka yang diikuti huruf yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan adanya beda nyata pada tingkat kepercayaan 95%

²Notasi ^{abc} menyatakan perbedaan antar-waktu pengambilan data dan notasi ^{xyz} menyatakan perbedaan antar-kelompok buah

Tabel 5. Hasil Uji Statistik Berat Badan Tikus Betina antar-waktu dan antar-kelompok

Hari ke-	Rerata Berat Badan berdasar Perlakuan (g)		
	Kontrol	Buah Muda	Buah Matang
0	183,5 ± 10,19 ^{a,y}	165 ± 23,77 ^{a,x}	200,3 ± 50,32 ^{a,y}
14	187,3 ± 0,57 ^{a,y}	167,1 ± 21,5 ^{a,x}	197 ± 37,87 ^{a,y}
28	179,5 ± 3,60 ^{a,y}	183,6 ± 24,56 ^{a,x}	179,8 ± 17,35 ^{a,y}
42	194,3 ± 2,92 ^{a,y}	182,8 ± 18,81 ^{a,x}	185 ± 11,16 ^{a,y}
56	199,3 ± 3,54 ^{a,y}	174,7 ± 8,53 ^{a,x}	188,2 ± 15,21 ^{a,y}
70	198,2 ± 2,92 ^{a,y}	183,1 ± 8,19 ^{a,x}	192 ± 7,93 ^{a,y}
84	197 ± 20,07 ^{a,y}	180,2 ± 1,60 ^{a,x}	198,2 ± 14,26 ^{a,y}
98	215 ± 0,0 ^{a,y}	183,2 ± 5,61 ^{a,x}	195 ± 13,70 ^{a,y}

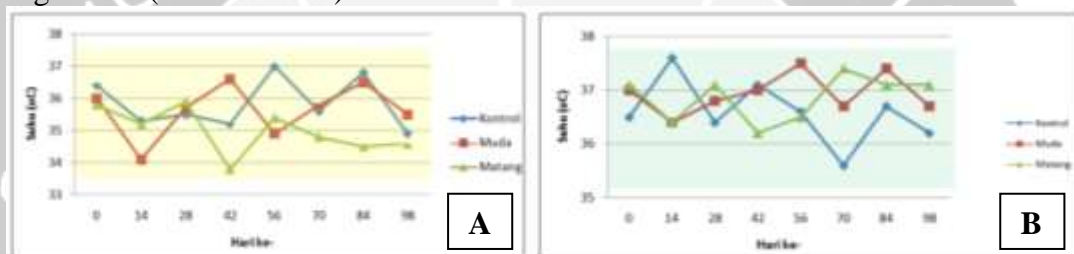
Keterangan :

¹Angka yang diikuti huruf yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan adanya beda nyata pada tingkat kepercayaan 95%

²Notasi ^{abc} menyatakan perbedaan antar-waktu pengambilan data dan notasi ^{xyz} menyatakan perbedaan antar-kelompok buah

Uji statistik antar-waktu menunjukkan perbedaan signifikan pada hari ke-0 dan 42 (Tabel 4 dan Tabel 5). Hal ini terkait dengan kandungan flavonoid pada filtrat buah yang dapat menurunkan *uptake* glukosa, menghambat transport glukosa sehingga menekan pertumbuhan berat badan setelah hari ke-42 (Manzano dan Williamson, 2007 dalam Tanri, 2011).

Pengamatan parameter suhu tubuh yang dilakukan menunjukkan bahwa pemberian filtrat buah muda dan matang tetap mempertahankan suhu tubuh dalam kisaran normal baik pada tikus jantan atau betina (Gambar 2). Uji statistik juga menunjukkan suhu tubuh kelompok kontrol dan perlakuan tidak berbeda signifikan (Tabel 6 dan 7).



Gambar 2. (A) Rerata suhu tubuh tikus jantan (*baseline* : 33,5 – 37,5 °C) ; (B) rerata suhu tubuh tikus betina (*baseline* : 35,2 – 37,8 °C)

Tabel 6. Hasil Uji Statistik Suhu Tubuh Tikus Jantan antar-waktu dan antar-kelompok

Hari ke-	Rerata Suhu Tubuh berdasar Perlakuan (°C)		
	Kontrol	Buah Muda	Buah Matang
0	36,4 ± 0,8 ^{a, x}	36 ± 2,17 ^{a, xy}	35,8 ± 0,61 ^{a, y}
14	35,3 ± 0,35 ^{a, x}	34,1 ± 0,60 ^{a, xy}	35,2 ± 0,8 ^{a, y}
28	35,5 ± 1,06 ^{a, x}	35,7 ± 0,85 ^{a, xy}	35,9 ± 0,65 ^{a, y}
42	35,2 ± 0,61 ^{a, x}	36,6 ± 1,3 ^{a, xy}	33,8 ± 1,06 ^{a, y}
56	37 ± 1,84 ^{a, x}	34,9 ± 1,33 ^{a, xy}	35,4 ± 1,68 ^{a, y}
70	35,6 ± 2,05 ^{a, x}	35,8 ± 1,04 ^{a, xy}	34,8 ± 0,91 ^{a, y}
84	36,8 ± 0,45 ^{a, x}	36,5 ± 0,63 ^{a, xy}	34,5 ± 0,9 ^{a, y}
98	34,9 ± 1,28 ^{a, x}	35,5 ± 0,37 ^{a, xy}	34,6 ± 0,4 ^{a, y}

Keterangan :

¹Angka yang diikuti huruf yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan adanya beda nyata pada tingkat kepercayaan 95%

²Notasi ^{abc} menyatakan perbedaan antar-waktu pengambilan data dan notasi ^{xyz} menyatakan perbedaan antar-kelompok buah

Adanya fluktuasi suhu tubuh merupakan suatu dinamika fisiologis yang normal. Perbedaan suhu tubuh sebagai salah satu manifestasi gangguan homeostasis dan gejala toksik adalah adanya inflamasi yang disertai demam, baik

endogen maupun eksogen serta deteksi adanya kerusakan organ tubuh (Sunariani, 2009).

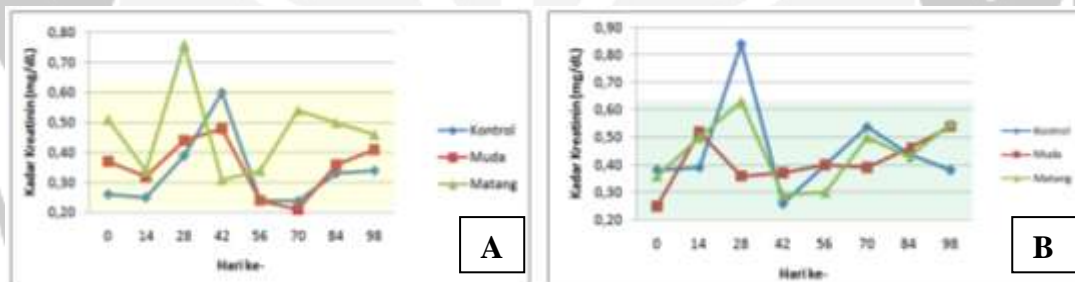
Tabel 7. Hasil Uji Statistik Suhu Tubuh Tikus Betina antar-waktu dan antar-kelompok

Hari ke-	Rerata Suhu Tubuh berdasar Perlakuan (°C)		
	Kontrol	Buah Muda	Buah Matang
0	36,5 ± 1,1 ^{a, x}	37 ± 0,71 ^{a, x}	37,1 ± 0,25 ^{a, x}
14	37,6 ± 1,16 ^{a, x}	36,4 ± 0,61 ^{a, x}	36,4 ± 0,47 ^{a, x}
28	36,4 ± 0,51 ^{a, x}	36,8 ± 0,87 ^{a, x}	37,1 ± 0,85 ^{a, x}
42	37,1 ± 0,37 ^{a, x}	37 ± 0,65 ^{a, x}	36,2 ± 0,20 ^{a, x}
56	36,6 ± 1,05 ^{a, x}	37,5 ± 0,60 ^{a, x}	36,5 ± 0,47 ^{a, x}
70	35,6 ± 0,45 ^{a, x}	36,7 ± 0,35 ^{a, x}	37,4 ± 1,44 ^{a, x}
84	36,7 ± 1,15 ^{a, x}	37,4 ± 0,40 ^{a, x}	37,1 ± 0,46 ^{a, x}
98	36,2 ± 0,49 ^{a, x}	36,7 ± 1,75 ^{a, x}	37,1 ± 0,36 ^{a, x}

Keterangan :

¹Angka yang diikuti huruf yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan adanya beda nyata pada tingkat kepercayaan 95%

²Notasi ^{abc} menyatakan perbedaan antar-waktu pengambilan data dan notasi ^{xyz} menyatakan perbedaan antar-kelompok buah



Gambar 3. (A) Rerata kadar kreatinin tikus jantan (*baseline* : 0,21 – 0,63 mg/dL) ; (B) rerata kadar kreatinin tikus betina (*baseline* : 0,11 – 0,62 mg/dL)

Hasil pengujian kimia darah terhadap kadar kreatinin menunjukkan bahwa pemberian filtrat buah luwungan muda atau matang tidak mengganggu fungsi normal ginjal yang ditunjukkan dengan kadar kreatinin tikus jantan dan betina pada kelompok perlakuan berada dalam kisaran normal yaitu tidak berbeda jauh dengan kelompok kontrol (Gambar 3).

Uji statistik terhadap kadar kreatinin antar-kelompok pada tikus jantan (Tabel 8) menunjukkan perbedaan signifikan dimana kadar kreatinin kelompok perlakuan buah matang lebih tinggi dibandingkan kelompok lainnya. Namun hal ini tidak menjadi indikator adanya kerusakan ginjal karena menurut Spitalnik (2015) dan Alunat (2014) kerusakan ginjal ditunjukkan oleh peningkatan kadar

kreatinin darah mencapai dua kali lipat dari kisaran normal dan terjadi selama lebih dari dua minggu. Uji statistik menunjukkan bahwa peningkatan kadar kreatinin pada tikus jantan melebihi kisaran normal yang terjadi pada kelompok perlakuan buah matang pada hari ke-28 berbeda signifikan namun tidak menunjukkan gangguan fungsi ginjal. Hal ini terjadi karena penurunan fungsi ginjal sebagai bagian dari dinamika fisiologis namun flavonoid yang terkandung dalam filtrat buah matang sebagai antioksidan (Gutteridge dan Halliwell, 2000) mampu mengembalikan fungsi ginjal tersebut sehingga kadar kreatinin kembali pada kisaran normal.

Tabel 8. Hasil Uji Statistik Kadar Kreatinin Tikus Jantan antar-waktu dan antar-kelompok

Hari ke-	Rerata Kadar Kreatinin berdasar Perlakuan (mg/dL)		
	Kontrol	Buah Muda	Buah Matang
0	0,26 ± 0,08 ^{ab, x}	0,37 ± 0,02 ^{ab, x}	0,51 ± 0,12 ^{ab, y}
14	0,25 ± 0,1 ^{a, x}	0,32 ± 0,03 ^{a, x}	0,34 ± 0,05 ^{a, y}
28	0,39 ± 0,08 ^{c, x}	0,44 ± 0,03 ^{c, x}	0,76 ± 0,21 ^{c, y}
42	0,60 ± 0,0 ^{bc, x}	0,48 ± 0,14 ^{bc, x}	0,31 ± 0,06 ^{bc, y}
56	0,24 ± 0,01 ^{a, x}	0,24 ± 0,09 ^{a, x}	0,34 ± 0,01 ^{a, y}
70	0,24 ± 0,06 ^{ab, x}	0,21 ± 0,17 ^{ab, x}	0,54 ± 0,02 ^{ab, y}
84	0,33 ± 0,14 ^{ab, x}	0,36 ± 0,08 ^{ab, x}	0,50 ± 0,01 ^{ab, y}
98	0,34 ± 0,21 ^{abc, x}	0,41 ± 0,09 ^{abc, x}	0,46 ± 0,06 ^{abc, y}

Keterangan :

¹Angka yang diikuti huruf yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan adanya beda nyata pada tingkat kepercayaan 95%

²Notasi^{abc} menyatakan perbedaan antar-waktu pengambilan data dan notasi^{xyz} menyatakan perbedaan antar-kelompok buah

Tabel 9. Hasil Uji Statistik Kadar Kreatinin Tikus Betina antar-waktu dan antar-kelompok

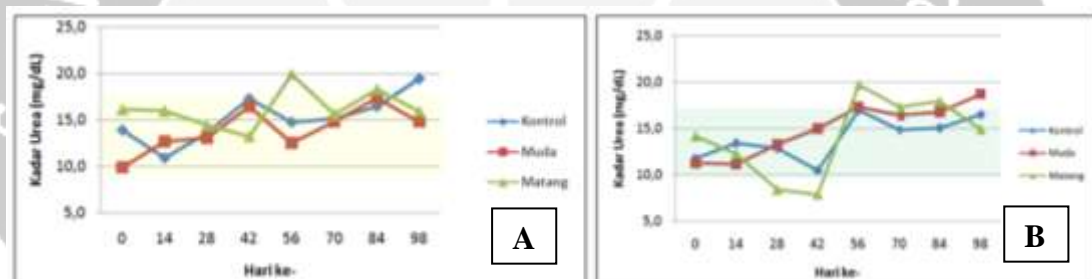
Hari ke-	Rerata Kadar Kreatinin berdasar Perlakuan (mg/dL)		
	Kontrol	Buah Muda	Buah Matang
0	0,38 ± 0,06 ^{a, x}	0,25 ± 0,06 ^{a, x}	0,36 ± 0,2 ^{a, x}
14	0,39 ± 0,04 ^{ab, x}	0,52 ± 0,24 ^{ab, x}	0,50 ± 0,23 ^{ab, x}
28	0,84 ± 0,42 ^{b, x}	0,36 ± 0,16 ^{b, x}	0,63 ± 0,33 ^{b, x}
42	0,26 ± 0,15 ^{a, x}	0,37 ± 0,24 ^{a, x}	0,29 ± 0,08 ^{a, x}
56	0,40 ± 0,07 ^{a, x}	0,40 ± 0,11 ^{a, x}	0,30 ± 0,23 ^{a, x}
70	0,54 ± 0,07 ^{ab, x}	0,39 ± 0,12 ^{ab, x}	0,50 ± 0,02 ^{ab, x}
84	0,44 ± 0,19 ^{ab, x}	0,46 ± 0,08 ^{ab, x}	0,43 ± 0,17 ^{ab, x}
98	0,38 ± 0,08 ^{ab, x}	0,54 ± 0,05 ^{ab, x}	0,55 ± 0,04 ^{ab, x}

Keterangan :

¹Angka yang diikuti huruf yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan adanya beda nyata pada tingkat kepercayaan 95%

Sementara pada tikus betina, uji statistik antar-kelompok tidak menunjukkan perbedaan signifikan namun pada hari ke-28 kadar kreatinin kelompok kontrol melebihi kisaran normal (Tabel 9). Peningkatan kadar ini merupakan hal yang normal karena diikuti pula oleh peningkatan pada kelompok perlakuan dan pada hari selanjutnya kembali dipertahankan pada kisaran normal sehingga hal ini tidak menunjukkan adanya gangguan fungsi ginjal dalam mengeliminasi kreatinin dalam darah.

Kadar *blood urea nitrogen* juga menjadi indikator fungsi ginjal. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian filtrat buah luwungan muda atau matang tidak mengganggu fungsi normal ginjal tikus jantan dan betina yang ditunjukkan dengan kadar BUN dalam kisaran normal (Gambar 4).



Gambar 4. (A) Rerata kadar BUN tikus jantan (*baseline* : 8,92 -17,89 mg/dL) ; (B) Rerata kadar kreatinin tikus betina (*baseline* : 9,71 – 16,91 mg/dL)

Uji statistik menunjukkan kadar BUN tikus jantan antar-kelompok dan antar-waktu berbeda signifikan (Gambar 4A). Namun seluruh kelompok menunjukkan pola kadar kreatinin yang sama. Melalui uji statistik pada tikus jantan diketahui bahwa kadar BUN kelompok perlakuan buah muda dan buah matang berbeda signifikan sedangkan pada uji statistik antar-waktu menunjukkan hari ke-28 dan 84 berbeda signifikan (Tabel 10). Hal ini disebabkan karena kadar BUN kelompok perlakuan buah muda meningkat terus sedangkan kadar BUN kelompok perlakuan buah matang relatif stabil hingga hari ke-98 meskipun fluktuatif. Fluktuasi yang terjadi pada seluruh kelompok tidak menunjukkan adanya gangguan ginjal karena tidak disertai dengan peningkatan kadar BUN mencapai dua kali lipat kisaran normal dan tidak diikuti dengan peningkatan kreatinin secara paralel (Spitalnik dkk., 2001 ; Tanri, 2011).

Tabel 10. Hasil Uji Statistik Kadar BUN Tikus Jantan antar-waktu dan antar-kelompok

Hari ke-	Rerata Kadar BUN berdasar Perlakuan (mg/dL)		
	Kontrol	Buah Muda	Buah Matang
0	13,9 ± 1,56 ^{a, xy}	9,9 ± 1,15 ^{a, x}	16,13 ± 1,96 ^{a, y}
14	10,91 ± 1,99 ^{a, xy}	12,64 ± 0,05 ^{a, x}	15,97 ± 0,7 ^{a, y}
28	13,59 ± 3,87 ^{a, xy}	13,06 ± 1,37 ^{a, x}	14,41 ± 2,67 ^{a, y}
42	17,28 ± 0,0 ^{ab, xy}	16,42 ± 0,46 ^{ab, x}	13,25 ± 2,9 ^{ab, y}
56	14,74 ± 1,87 ^{ab, xy}	12,55 ± 2,53 ^{ab, x}	19,94 ± 2,2 ^{ab, y}
70	15,16 ± 2,78 ^{ab, xy}	14,84 ± 1,42 ^{ab, x}	15,57 ± 1,88 ^{ab, y}
84	16,47 ± 1,63 ^{b, xy}	17,4 ± 1,03 ^{b, x}	18,31 ± 1,2 ^{b, y}
98	19,46 ± 0,6 ^{b, xy}	14,79 ± 4,21 ^{b, x}	15,94 ± 2,52 ^{b, y}

Keterangan :

¹Angka yang diikuti huruf yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan adanya beda nyata pada tingkat kepercayaan 95%

²Notasi ^{abc} menyatakan perbedaan antar-waktu pengambilan data dan notasi ^{xyz} menyatakan perbedaan antar-kelompok buah

Tabel 11. Hasil Uji Statistik Kadar BUN Tikus Betina antar-waktu dan antar-kelompok

Hari ke-	Rerata Kadar BUN berdasar Perlakuan (mg/dL)		
	Kontrol	Buah Muda	Buah Matang
0	11,7 ± 0,59 ^{a, x}	11,29 ± 1,71 ^{a, x}	14,14 ± 2,07 ^{a, x}
14	13,42 ± 2,85 ^{a, x}	11,11 ± 3,65 ^{a, x}	12,22 ± 2,21 ^{a, x}
28	12,87 ± 2,3 ^{a, x}	13,25 ± 1,13 ^{a, x}	8,42 ± 4,78 ^{a, x}
42	10,45 ± 0,14 ^{a, x}	14,99 ± 1,83 ^{a, x}	7,88 ± 1,97 ^{a, x}
56	16,95 ± 2,10 ^{b, x}	17,34 ± 4,34 ^{b, x}	19,74 ± 2,48 ^{b, x}
70	14,87 ± 0,61 ^{b, x}	16,42 ± 2,82 ^{b, x}	17,29 ± 5,84 ^{b, x}
84	15,07 ± 2,71 ^{b, x}	16,75 ± 3,65 ^{b, x}	17,90 ± 3,78 ^{b, x}
98	16,49 ± 2,18 ^{b, x}	18,71 ± 2,75 ^{b, x}	14,90 ± 1,89 ^{b, x}

Keterangan :

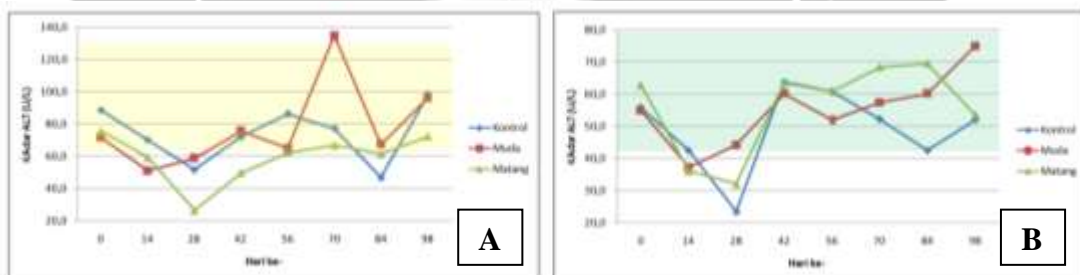
¹Angka yang diikuti huruf yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan adanya beda nyata pada tingkat kepercayaan 95%

²Notasi ^{abc} menyatakan perbedaan antar-waktu pengambilan data dan notasi ^{xyz} menyatakan perbedaan antar-kelompok buah

Kadar BUN antar-kelompok pada tikus betina melalui uji statistik tidak berbeda signifikan sedangkan uji statistik antar-waktu menunjukkan adanya perbedaan signifikan kadar BUN pada hari ke-42 dan 56 (Tabel 11). Penurunan kadar BUN terjadi pada hari ke-42 pada kelompok perlakuan buah matang tidak menunjukkan gangguan fungsi ginjal karena masih tergolong dalam kisaran normal berdasarkan kisaran BUN menurut Mitruka dan Rawnsley (1981) yakni berkisar antara 5,0-9,0 mg/dL. Peningkatan drastis pada hari ke-56 tidak mencapai dua kali lipat dan tidak terjadi bersamaan dengan peningkatan kadar kreatinin

sehingga tidak menunjukkan adanya gangguan fungsi ginjal (Spitalnik dkk., 2001 ; Tanri, 2011).

Alanine aminotransferase (ALT) menjadi salah satu indikator fungsi hati dimana jika terjadi peningkatan aktivitas ALT akan mengindikasikan adanya kerusakan hati. Aktivitas enzim ALT pada kelompok perlakuan tikus jantan dan betina menunjukkan pola yang seragam dengan kelompok kontrol sehingga pemberian filtrat buah luwungan muda atau matang tidak mengganggu fungsi normal hati (Gambar 5).



Gambar 5. (A) Rerata aktivitas ALT tikus jantan (*baseline* : 65,3 – 130,7 U/L) ; (B) Rerata aktivitas ALT tikus betina (*baseline* : 41,5 -79,2 U/L)

Tabel 12. Hasil Uji Statistik Aktivitas ALT Tikus Jantan antar-waktu dan antar-kelompok

Hari ke-	Rerata Aktivitas ALT berdasar Perlakuan (U/L)		
	Kontrol	Buah Muda	Buah Matang
0	88,6 ± 36,46 ^{bc, xy}	71,7 ± 2,08 ^{bc, x}	75,6 ± 8,95 ^{bc, y}
14	70,2 ± 20,94 ^{ab, xy}	51,1 ± 3,56 ^{ab, x}	59,4 ± 9,38 ^{ab, y}
28	51,8 ± 5,30 ^{a, xy}	58,8 ± 17,07 ^{a, x}	26,7 ± 11,99 ^{a, y}
42	72,2 ± 0,0 ^{abc, xy}	75,9 ± 12,50 ^{abc, x}	49,8 ± 25,72 ^{abc, y}
56	86,3 ± 19,05 ^{abc, xy}	65,1 ± 12,88 ^{abc, x}	62,2 ± 45,78 ^{abc, y}
70	77,4 ± 8,77 ^{c, xy}	134,9 ± 80,48 ^{c, x}	66,9 ± 4,15 ^{c, y}
84	46,9 ± 19,31 ^{ab, xy}	67,5 ± 13,73 ^{ab, x}	61,7 ± 9,49 ^{ab, y}
98	98,4 ± 37,21 ^{c, xy}	96,4 ± 42,16 ^{c, x}	72,4 ± 7,75 ^{c, y}

Keterangan :

¹Angka yang diikuti huruf yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan adanya beda nyata pada tingkat kepercayaan 95%

²Notasi ^{abc} menyatakan perbedaan antar-waktu pengambilan data dan notasi ^{xyz} menyatakan perbedaan antar-kelompok buah

Uji statistik aktivitas enzim ALT antar-kelompok pada tikus jantan (Gambar 5A) menunjukkan aktivitas ALT kelompok perlakuan buah muda dan matang berbeda signifikan, namun keduanya sama dengan kelompok kontrol. Uji statistik antar-waktu menunjukkan adanya perbedaan signifikan pada hari ke-28 dan 70 (Tabel 12). Penurunan aktivitas enzim ALT yang terjadi pada hari ke-28

pada kelompok perlakuan buah matang tidak signifikan menunjukkan penurunan fungsi hati karena diikuti pula oleh kelompok kontrol, sedangkan peningkatan aktivitas ALT yang terjadi pada hari ke-70 kelompok perlakuan buah muda tidak melebihi kisaran normal serta tidak mencapai sepuluh kali lipat dari kisaran normal serta tidak berlangsung lebih dari 2 minggu sesuai dengan Price dan Wilson (1994).

Tabel 13. Hasil Uji Statistik Aktivitas ALT Tikus Betina antar-waktu dan antar-kelompok

Hari ke-	Rerata Aktivitas ALT berdasar Perlakuan (U/L)		
	Kontrol	Buah Muda	Buah Matang
0	55,8 ± 9,85 ^{b,x}	55 ± 10,05 ^{b,x}	62,9 ± 12,47 ^{b,x}
14	42,5 ± 7,89 ^{a,x}	37,3 ± 12,42 ^{a,x}	36,1 ± 13,36 ^{a,x}
28	23,5 ± 2,94 ^{a,x}	44,2 ± 12,99 ^{a,x}	32,2 ± 19,31 ^{a,x}
42	63,8 ± 7,5 ^{b,x}	60,2 ± 13,67 ^{b,x}	63,6 ± 23,29 ^{b,x}
56	60,9 ± 4,6 ^{b,x}	52 ± 9,92 ^{b,x}	60,8 ± 26,74 ^{b,x}
70	52,2 ± 3,5 ^{b,x}	57,4 ± 17,03 ^{b,x}	68,5 ± 22,9 ^{b,x}
84	42,5 ± 18,83 ^{b,x}	60,2 ± 6,23 ^{b,x}	69,6 ± 23,55 ^{b,x}
98	52,1 ± 0,56 ^{b,x}	75 ± 34,04 ^{b,x}	53,6 ± 11,45 ^{b,x}

Keterangan :

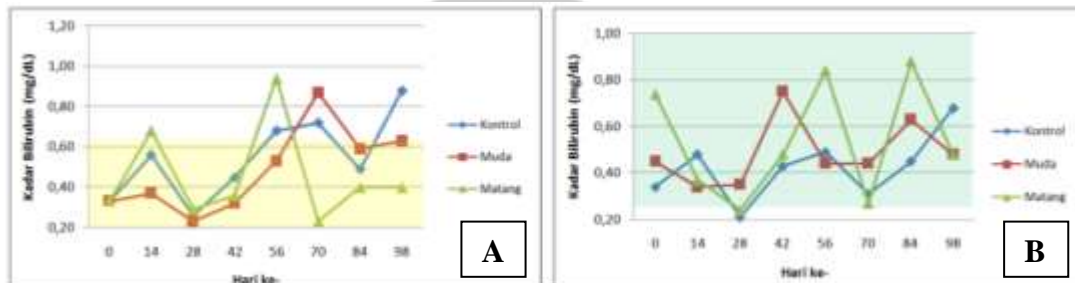
¹Angka yang diikuti huruf yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan adanya beda nyata pada tingkat kepercayaan 95%

²Notasi ^{abc} menyatakan perbedaan antar-waktu pengambilan data dan notasi ^{xyz} menyatakan perbedaan antar-kelompok buah

Aktivitas enzim ALT pada tikus betina kelompok perlakuan juga memiliki pola yang seragam dengan kelompok kontrol (Gambar 5B dan Tabel 13). Seluruh kelompok memiliki aktivitas ALT dalam kisaran normal tanpa adanya peningkatan melebihi *baseline* hanya terjadi penurunan pada hari ke-28 yang terjadi pula pada kelompok kontrol sehingga tidak mengindikasikan adanya kerusakan fungsi hati. Sesuai dengan Price dan Wilson (1994) kerusakan hati hanya ditunjukkan oleh peningkatan dua kali lipat bahkan hingga 20-100 kali aktivitas enzim ALT dari kadar normal serta berlangsung dalam dua sampai enam minggu. Hal ini diakibatkan oleh kerusakan membran sel hepatosit sehingga sebagian enzim dapat keluar melalui membran sel.

Parameter kimia darah lain untuk mengevaluasi fungsi hati adalah kadar bilirubin. Kadar bilirubin langsung (*direct bilirubin*) mendeteksi kinerja organ hati dalam mengeliminasi bilirubin. Kadar bilirubin tikus jantan dan betina pada

semua kelompok berada dalam kisaran normal meskipun fluktuatif hingga setelah 98 hari pemberian filtrat buah muda dan matang sehingga tidak mengganggu fungsi normal hati dalam mengeliminasi bilirubin (Gambar 6).



Gambar 6. (A) Rerata kadar bilirubin tikus jantan (*baseline* : 0,0 – 0,64 mg/dL); (B) Rerata kadar bilirubin tikus betina (*baseline* : 0,25 -1,53 mg/dL)

Melalui uji statistik diketahui bahwa kadar bilirubin tikus jantan dan betina kelompok perlakuan tidak berbeda signifikan dengan kelompok kontrol (Tabel 14 dan Tabel 15).

Tabel 14. Hasil Uji Statistik Kadar Bilirubin Tikus Jantan antar Hari dan antar-kelompok

Hari ke-	Rerata Kadar Bilirubin berdasar Perlakuan (mg/dL)		
	Kontrol	Buah Muda	Buah Matang
0	0,33 ± 0,06 ^{ab, x}	0,33 ± 0,06 ^{ab, x}	0,33 ± 0,06 ^{ab, x}
14	0,56 ± 0,13 ^{abcd, x}	0,37 ± 0,02 ^{abcd, x}	0,68 ± 0,25 ^{abcd, x}
28	0,26 ± 0,14 ^{a, x}	0,23 ± 0,03 ^{a, x}	0,29 ± 0,09 ^{a, x}
42	0,45 ± 0,0 ^{abc, x}	0,32 ± 0,17 ^{abc, x}	0,36 ± 0,17 ^{abc, x}
56	0,68 ± 0,47 ^{d, x}	0,53 ± 0,44 ^{d, x}	0,94 ± 0,5 ^{d, x}
70	0,72 ± 0,22 ^{bcd, x}	0,87 ± 0,56 ^{bcd, x}	0,23 ± 0,08 ^{bcd, x}
84	0,49 ± 0,23 ^{abcd, x}	0,59 ± 0,2 ^{abcd, x}	0,40 ± 0,05 ^{abcd, x}
98	0,88 ± 0,53 ^{cd, x}	0,63 ± 0,4 ^{cd, x}	0,40 ± 0,05 ^{cd, x}

Keterangan :

¹Angka yang diikuti huruf yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan adanya beda nyata pada tingkat kepercayaan 95%

²Notasi ^{abc} menyatakan perbedaan antar-waktu pengambilan data dan notasi ^{xyz} menyatakan perbedaan antar-kelompok buah

Peningkatan kadar bilirubin yang terjadi pada tikus jantan khususnya kelompok perlakuan filtrat buah matang pada hari ke-56 dan perlakuan filtrat buah muda pada hari ke-70 melebihi kisaran normal namun tidak disebabkan oleh pengaruh perlakuan. Faktor yang dapat menjadi penyebab karena sel-sel mengalami regenerasi sehingga mengalami penurunan fungsi namun flavonoid di dalam filtrat buah luwungan matang atau muda berfungsi sebagai antioksidan

sehingga membantu regenerasi sel (Yao dkk., 2004). Fluktuasi yang terjadi merupakan bagian dari dinamika homeostasis dan tidak menunjukkan adanya gangguan fungsi hati karena pada hari selanjutnya kadar bilirubin dapat kembali dalam kisaran normal.

Tabel 15. Hasil Uji Statistik Kadar Bilirubin Tikus Betina antar Hari dan antar-kelompok

Hari ke-	Rerata Kadar Bilirubin berdasar Perlakuan (mg/dL)		
	Kontrol	Buah Muda	Buah Matang
0	0,34 ± 0,03 ^{abc, x}	0,45 ± 0,07 ^{abc, x}	0,74 ± 0,55 ^{abc, x}
14	0,48 ± 0,02 ^{abc, x}	0,34 ± 0,11 ^{abc, x}	0,37 ± 0,13 ^{abc, x}
28	0,21 ± 0,06 ^{a, x}	0,35 ± 0,15 ^{a, x}	0,24 ± 0,14 ^{a, x}
42	0,43 ± 0,15 ^{bc, x}	0,75 ± 0,23 ^{bc, x}	0,48 ± 0,14 ^{bc, x}
56	0,49 ± 0,17 ^{bc, x}	0,44 ± 0,14 ^{bc, x}	0,84 ± 0,55 ^{bc, x}
70	0,31 ± 0,03 ^{ab, x}	0,44 ± 0,14 ^{ab, x}	0,27 ± 0,08 ^{ab, x}
84	0,45 ± 0,24 ^{c, x}	0,63 ± 0,67 ^{c, x}	0,88 ± 0,4 ^{c, x}
98	0,68 ± 0,25 ^{abc, x}	0,48 ± 0,19 ^{abc, x}	0,48 ± 0,15 ^{abc, x}

Keterangan :

¹Angka yang diikuti huruf yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan adanya beda nyata pada tingkat kepercayaan 95%

²Notasi^{abc} menyatakan perbedaan antar-waktu pengambilan data dan notasi^{xyz} menyatakan perbedaan antar-kelompok buah

Berdasarkan data yang diperoleh dalam pengujian toksisitas sub kronis filtrat buah luwangan ini dapat disimpulkan bahwa filtrat buah luwangan muda atau matang aman dikonsumsi dengan LOAEL 100 % yang diberikan selama 98 hari tidak mengganggu fungsi normal ginjal dan hati, tetap mempertahankan suhu tubuh dalam kisaran normal, serta menekan penambahan berat badan yang dapat dijadikan sebagai alternatif solusi untuk kasus kelebihan berat badan (*overweight*) namun masih diperlukan penelitian lanjutan untuk mengkaji hal tersebut.

Penentuan *Lowest observed adverses effect level* (LOAEL) merupakan hal yang penting dalam uji toksisitas karena untuk menyatakan konsentrasi terendah suatu bahan namun dapat menyebabkan perubahan morfologi, fungsional tubuh, pertumbuhan, perkembangan, serta lama waktu hidup dari organisme target dibandingkan dengan organisme normal (kontrol) sama spesies dan strain dalam kondisi yang sama (United Nations, 2013). Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengkonversi konsentrasi ke dalam dosis untuk mengkategorikan ke dalam kategori *Target Organ Systemic Toxicity* (TOST) *Repeated Exposure* dengan satuan mg/kg berat badan per hari (United Nations, 2013).

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa pemberian filtrat buah luwungan muda atau matang tidak mengganggu fungsi normal ginjal tikus putih jantan dan betina ditunjukkan dengan kadar kreatinin dan BUN berada pada kisaran normal, serta tidak mengganggu fungsi normal organ hati tikus jantan dan betina ditunjukkan dengan aktivitas enzim ALT dan kadar bilirubin dalam kisaran normal selama 98 hari. Selain itu, pemberian filtrat buah luwungan muda atau matang mempertahankan suhu tubuh dalam kondisi normal namun dapat menekan penambahan berat badan pada tikus jantan dan betina. Konsentrasi 100 % filtrat buah luwungan muda atau matang menunjukkan LOAEL sehingga perlu dilakukan uji lanjutan yakni toksisitas kronis.

SARAN

- (1) Penelitian lanjutan diperlukan untuk mengamati histopatologi ginjal dan hati.
- (2) Pengujian toksisitas kronis perlu dilakukan untuk melengkapi data keamanan dan sekaligus memperdalam proses integrasi buah luwungan menjadi bahan pangan berkhasiat dan menuju ke arah produk fitofarmaka.

DAFTAR PUSTAKA

- Alunat, D.E.S., Kardena, I.M. dan Suarsana, I.N. 2014. Pengaruh konsumsi urin Sapi Bali terhadap kadar *Blood Urea Nitrogen*, Kreatinin, serta gambaran histopatologi ginjal tikus. *Buletin Veteriner Udayana* 6 (2) : 169-173.
- Bora, P. 2014. Anti-Nutritional factors in foods and their effects. *Journal of Academia and Industrial Research* 3 (6) : 285-290.
- Derelanko, M.J. dan Hollinger, M.A. 2002. *Handbook of Toxicology*. CRC Press, USA. Halaman 5-38.
- Fitria, L. dan Mulyati. 2014. Profil hematologi tikus (*Rattus novergicus* Berkenhout, 1769) Galur Wistar jantan betina umur 4, 6, dan 8 minggu. *Biogenesis* 2(2) : 94-100.
- Fitria, L., Utami, I.D. dan Dwi, R.P.S. 2015. Uji Potensi Buah Luwungan (*Ficus hispida* L.f.) sebagai Penurun Kadar Kolesterol Darah dengan Hewan Model Tikus Wistar (*Rattus novergicus* Berkenhout, 1769) Hiperlipidemia. *Laporan Penelitian Fakultas Biologi Dana BOPTN 2015*, Fakultas Biologi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Gull, J., Sultana, B., Anwar, F., Naseer, R., Ashraf, M. dan Ashrafuzzaman, M. 2012. Variation in antioxidant attributes at three ripening stages of Guava

- (*Psidium guajava* L.) fruit from different geographical regions of Pakistan. *Molecules* 17 : 3165-3180.
- Gutteridge, J.M.C. dan Halliwell, B. 2000. Free radicals and antioxidants in the year 2000 : a historical look to the future. *Annals of the New York Academy of Sciences* 899 : 136-147.
- Harborne, J.B. 1987. *Metode Fitokimia : Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan*. Institut Teknologi Bandung, Bandung. Halaman 295 ; 325.
- Hayes, A.W. 2007. *Principles and Methods of Toxicology* : Fifth ed. CRC Press, New York. Halaman 1142.
- Lu, F.C. 1995. *Toksikologi Dasar Asas, Organ Sasaran, dan Penilaian Resiko*. Edisi II. Diterjemahkan oleh Edi Nugroho. Universitas Indonesia Press, Depok. Halaman 358.
- Mitruka, B.M. dan Rawnsley, H.M. 1981. *Clinical Biochemical and Hematological Reference Values in Normal Experimental Animals and Normal Humans*. Year Book Medical Publisher Inc., Chicago. Halaman 81-83.
- OECD. 1988. *Repeated Dose 90-day Oral Toxicity Study in Rodents*. OECD Guideline for the testing of chemicals 408. Halaman 1-10.
- Price, S.A. dan Wilson, L.M. 1994. *Patofisiologi: Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*. Edisi Keempat. Buku Kedokteran EGC, Jakarta. Halaman 371-372, 376-378, 389-409.
- Puspitasari, S. A. 2016. Kadar Trigliserida Darah, Indeks Atherogenik, dan Struktur Histologis Arteria Conoria Tikus Putih (*Rattus norvegicus* Barkenhout, 1769) Wistar Dislipidemia dengan Pemberian Air Perasan Buah Luwungan (*Ficus hispida* L.f.) per Oral. *Skripsi S-1*. Fakultas Biologi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Spitalnik, S.L., Arinsburg, S.A. dan Jhang. J.S. 2015. *Clinical Phatology Board Review*. Elsevier Saunders, USA. Halaman 224.
- Stahl, E. 1985. *Analisis Obat Secara Kromatografi dan Mikroskopi*. Institut Teknologi Bandung Press, Bandung. Halaman 6 ; 16-17.
- Gafur, M.A., Isa, I. dan Bialangi, N. 2011. Isolasi dan identifikasi senyawa flavonoid dari daun jambang. *Skripsi S-1*. Fakultas Matematik dan IPA Universitas Negeri Gorontalo, Gorontalo.
- Tanri, N.P. 2011. Uji toksisitas oral akut dan subkronik produk pangan BPPT in-vitro meningkatkan respon imun tubuh. *Skripsi S-1*. Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Depok.
- United Nations. 2013. *Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS)*. United Nations Economics Commision for Europe (UNECE) : Fifth revised ed, Geneva. Halaman 201-205.
- Usman, A. 2013. *Lembar Kerja Uji Kimia dan Kompilasi Data Laboratorium Pengujian*. LPPT UGM, Yogyakarta.
- Utami, I.D. 2016. Kadar ALT, AST, dan Kreatinin Darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769) Wistar Dislipidemia dengan Pemberian Air Perasan Buah Luwungan (*Ficus hispida* L.f.) Per Oral. *Skripsi S-1*. Fakultas Biologi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.

Yao, L.H., Jiang, Y.M., Shi, J., Barberan, F.A.T., Datta, N., Singanusong, R. dan Chen, S.S. 2004. Flavonoid in food and their health benefits. *Plant Foods for Human Nutrition* 59 : 113-122

