

Terapi Madu Trigona Aman Bagi Fungsi Hati Anjing Penderita Dermatitis di Bawah Enam Bulan

(TRIGONA HONEY THERAPY IS SAFE FOR LIVER FUNCTION IN DOG UNDER SIX MONTHS WITH DERMATITIS)

Nuno Fernandes¹, Luh Made Sudimartini²,
Anak Agung Sagung Kendran³, I Nyoman Suartha⁴

¹Mahasiswa Sarjana Pendidikan Dokter Hewan

²Laboratorium Fisiologi, Farmakologi dan Farmasi Veteriner

³Laboratorium Diagnosis Klinik, Patologi Klinik, dan Radiologi Veteriner

⁴Laboratorium Penyakit Dalam Veteriner

Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Udayana

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

Telp/Fax: (0361) 223791

Email: nunofernandes0712@gmail.com

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas *Aspartat Transaminase* (AST) dan *Alanine Amino Transaminase* (ALT) anjing penderita dermatitis yang diberikan madu trigona. Penelitian ini menggunakan 14 ekor anjing lokal jantan dan betina berumur 2-6 bulan. Hewan coba berupa anjing gudig dicari secara acak di jalanan Kota Denpasar. Variabel yang diamati adalah AST dan ALT pada minggu ke-0, minggu ke-2, dan minggu ke-5. Hasil data penelitian AST kelompok kontrol pada minggu ke-0 menunjukkan nilai rerata $55,0 \pm 1,41$ μL , $53,5 \pm 7,7$ μL pada minggu ke-2, dan $44,20 \pm 10,18$ μL pada minggu ke-5. Hasil penelitian kelompok madu segar pada minggu ke-0 menunjukkan nilai rerata $63,3 \pm 23,61$ μL , $51,83 \pm 8,54$ μL pada minggu ke-2, dan $51,66 \pm 13,86$ μL pada minggu ke-5. Hasil penelitian kelompok madu kapsul pada minggu ke-0 menunjukkan nilai rerata $72,5 \pm 34,41$ μL , $53,16 \pm 8,54$ μL pada minggu ke-2, dan $58,00 \pm 30,74$ μL pada minggu ke-5. Hasil data penelitian ALT kelompok kontrol pada minggu ke-0 menunjukkan nilai rerata $33,5 \pm 3,53$ μL , $31 \pm 4,24$ μL pada minggu ke-2, dan $30,25 \pm 8,84$ μL pada minggu ke-5. Hasil penelitian kelompok madu segar pada minggu ke-0 menunjukkan nilai rerata $35 \pm 0,10,05$ μL , $26,83 \pm 7,19$ μL pada minggu ke-2, dan $30,16 \pm 5,56$ μL pada minggu ke-5. Hasil penelitian kelompok madu kapsul pada minggu ke-0 menunjukkan nilai rerata $28,16 \pm 12,05$ μL , $24,16 \pm 7,44$ μL pada minggu ke-2, dan $52,32 \pm 48,40$ μL pada minggu ke-5. Dari data yang didapatkan tidak ada perbedaan yang nyata antara AST dan ALT pada minggu ke-0, minggu ke-2, minggu ke-5 dari kelompok kontrol, kelompok yang diberi madu cair, dan kelompok yang diberi madu trigona dalam bentuk kapsul. Simpulannya, madu trigona aman untuk anjing-anjing dermatitis.

Kata-kata kunci: dermatitis kompleks; AST; ALT; madu trigona

ABSTRACT

This study aims to determine the activity of Aspartate Transaminase (AST) and Alanine Amino Transaminase (ALT) in dogs with dermatitis who were given trigona honey. This study used 14 male and female local dogs aged 2-6 months. Experimental animals in the form of mange-bearing dogs were searched randomly on the streets of Denpasar. The variables observed were AST and ALT at week 0, week 2, and week 5. The results of the control group AST study data at week 0 showed an average value of 55.0 ± 1.41 μL , at 2nd week showed an average value of 53.5 ± 7.7 μL , and the 5th week showed a mean value of 44.20 ± 10.18 μL . Then for the results of the study, the fresh honey group at week 0 showed an average value of 63.3 ± 23.61 μL , at 2nd week it showed an average value of 51.83 ± 8.54 μL , and at the 5th week showed a mean value of 51.66 ± 13.86 μL . Meanwhile, the results of the research

group honey capsules at week 0 showed an average value of $72.5 \pm 34.41 \mu/L$, at 2nd week showed an average value of $53.16 \pm 8.54 \mu/L$, and at the 5th week showed an average value of $58.00 \pm 30.74 \mu/L$. For the results of the control group ALT research data at week 0 showed an average value of $33.5 \pm 3.53 \mu/L$, at 2nd week showed an average value of $31 \pm 4.24 \mu/L$, and at 5th week showed the mean value of $30.25 \pm 8.84 \mu/L$. Then for the results of the study, the fresh honey group at week 0 showed an average value of $35 \pm 0.10.05 \mu/L$, at 2nd week it showed an average value of $26.83 \pm 7.19 \mu/L$, and at the 5th week showed an average value of $30.16 \pm 5.56 \mu/L$. As for the results of the research group honey capsules at week 0 showed an average value of $28.16 \pm 12.05 \mu/L$, at 2nd week showed an average value of $24.16 \pm 7.44 \mu/L$, and at the 5th week showed an average value of $52.32 \pm 48.40 \mu/L$. From the data obtained, there was no significant difference between AST and ALT at week 0, week 2, week 5 from the control group, the group that was given liquid honey, and the group that was given trigona honey in capsule form. In conclusion, trigona honey is safe for dermatitis dogs.

Keywords: complex dermatitis; AST; ALT; trigona honey

PENDAHULUAN

Dermatitis adalah peradangan kulit yang disebabkan oleh berbagai agen penyebab seperti bakteri, parasit, dan jamur. Gabungan dari beberapa agen infeksi pada kulit dapat mengakibatkan terjadinya dermatitis. Gejala klinis yang muncul berupa kerontokan rambut, kegatalan, kemerahan kulit, bau tidak sedap dan nodul bernanah (Purnama *et al.*, 2019). Dermatitis juga merupakan peradangan pada kulit yang disebabkan oleh berbagai macam agen dan penyakit bawaan yang terjadi secara bersamaan sehingga tanda klinis yang ditunjukkan berupa gabungan klinis dari lesi primer dan lesi sekunder. Anjing yang mengalami kelainan kulit primer menunjukkan ciri-ciri klinis berupa eritema, makula, papula, nodul, dan pustula, sedangkan anjing yang mengalami kelainan kulit sekunder menunjukkan gejala klinis berupa alopesia, kulit bersisik, hiperkeratosis, pruritus, krusta, pengelupasan dan perubahan warna kulit (Widyastuti *et al.*, 2012). Agen infeksi yang menyebabkan dermatitis adalah agen eksternal seperti lingkungan, alergen, trauma dan infeksi dari mikroorganisme seperti bakteri, virus, jamur dan parasit serta agen infeksi internal dapat berupa defisiensi nutrisi, ketidakseimbangan mineral, gangguan metabolisme dan gangguan sistem endokrin dalam tubuh (Purnama *et al.*, 2019). Dermatitis Superfisial Nekrolisis (DSM) 90,5% bisa dikaitkan dengan penyakit hati lanjut namun belum ada penelitian tentang itu. Lesi atau gangguan hati mungkin sekunder akibat gangguan metabolik, gangguan hormonal, dan toksik yang mendasari. Selama ini pengobatan anjing penderita dermatitis lebih banyak menggunakan obat kimia seperti antibiotik dan ivermectin yang berpotensi menyebabkan agen penyakit menjadi resistansi terhadap antibiotik dan menyisakan residu di lingkungan. Adapun upaya lain perlu dicoba dengan menggunakan obat tradisional yang alami dan aman seperti madu trigona.

Madu trigona memiliki kadar antioksidan yang tinggi (Visweswara *et al.*, 2016), sehingga dapat dikaitkan dengan efek hepatoprotektif. Madu kaya asam organik, protein, asam amino, mineral, *polifenol*, dan vitamin. Madu juga mengandung antioksidan tinggi karena mengandung *polifenol* dalam bentuk asam *fenolik* (*chlorogenic, ferulic, caffeic, ellagic, vanillic, benzoic, cinnamic, coumaric acids*) dan *polif* (*pinocembrin, apigenin, hesperitin, chrysin, quercetin, luteolin, myricetin, pinobanksin, galangin, kaempferol*) untuk menangkal radikal bebas (Nayik *et al.*, 2016; Baby *et al.*, 2018) dan vitamin C, sehingga madu dapat berfungsi sebagai antibiotik, antitoksin, serta meningkatkan sistem imun atau kekebalan tubuh. Madu juga membantu pembentukan darah, menambah bobot badan, membantu memulihkan warna kulit, dan tidak menimbulkan masalah pada pencernaan (Baby *et al.*, 2018).

Antioksidan didefinisikan sebagai suatu substansi yang dapat menunda, mencegah, dan menghilangkan kerusakan oksidatif pada molekul target, contoh protein, lipid dan DNA (Halliwell dan Gutteridge, 2007). Menurut Thompson *et al.* (2016), peran madu trigona berpotensi pula untuk menekan efek toksik simvastatin. Simvastatin merupakan senyawa yang dimanfaatkan sebagai antiinflamasi dan antioksidan secara klinis (Criner *et al.*, 2014). Aktifitas antioksidan simvastatin dikaitkan dengan gugus karbonil (Ahmend *et al.*, 2011; Armstrong *et al.*, 2011) yang dapat berkaitan dengan pemecahan radikal bebas. Konsentrasi radikal bebas yang tidak seimbang dengan antioksidan dapat menimbulkan stres oksidatif pada tubuh. Stres oksidatif dapat menyebabkan peroksidasi lipid sehingga bisa menimbulkan penyakit degeneratif misalnya penyakit hati (Sen *et al.*, 2010). Selanjutnya menurut penelitian Sanchez-Lozada *et al.* (2010) bahwa konsumsi sukrosa yang tinggi dapat menginduksi terjadinya peradangan ringan pada jaringan hati khususnya daerah periportal, hal ini didukung dengan adanya kandungan sukrosa yang terkandung di dalam madu trigona namun dengan konsentrasi yang sedikit. Oleh karena itu untuk mengetahui apakah madu trigona bisa memengaruhi fungsi hati anjing penderita dermatitis maka dilakukan beberapa tes darah sederhana seperti uji aktivitas *Asfatate Aminotransferase* (AST) dan *Alanine Aminotransferase* (ALT).

Sejauh ini belum banyak penelitian mengenai pemeriksaan aktivitas AST dan ALT pada anjing penderita dermatitis dan pemberian madu trigona pada anjing penderita dermatitis, hal inilah yang mendorong penulis untuk melakukan penelitian ini. Bagaimana perubahan yang terjadi terhadap aktivitas AST dan ALT pada anjing penderita dermatitis yang diberikan madu trigona secara oral dan dalam jangka waktu yang lama apakah berpengaruh terhadap

proses metabolisme tubuh. Pemberian madu trigona yang kaya antioksidan dapat menyeimbangkan mekanisme oksidan antioksidan sehingga dapat menangkal kadar radikal bebas dalam tubuh serta dapat mengembalikan aktivitas AST dan ALT pada batas nilai normal.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode eksperimental. Sampel darah diambil dari 14 anjing penderita dermatitis berumur 2-6 bulan yang merupakan anjing hidup mandiri (*stray dogs*) berasal dari jalanan Kota Denpasar. Penelitian ini terbagi atas tiga kelompok perlakuan, kelompok pertama yakni anjing 1 dan anjing 2 yang digunakan sebagai kontrol, kelompok kedua yakni enam ekor anjing (anjing 3-8) dengan perlakuan pemberian madu trigona cair dosis 5 mL/ekor/hari serta kelompok ketiga yakni enam ekor anjing (anjing 9-14) dengan perlakuan pemberian madu trigona dalam bentuk kapsul dosis 0,1 mg/ekor/hari. Sebelum dilakukan perlakuan, semua anjing diadaptasikan terlebih dahulu terhadap lingkungan penelitian di Balai Besar Veteriner selama tujuh hari. Selama penelitian berlangsung, semua subjek diberi pakan *dog food* kering dalam jumlah yang sama, diberi obat cacing, dilakukan vaksin rabies, ditempatkan pada lingkungan yang sama dengan masing-masing kandang yang berbeda dengan ukuran panjang 60cm, lebar 45cm dan tinggi 50cm sesuai, serta seluruh subjek dimandikan selama tiga hari sekali menggunakan sampo non medikasi dan tidak diberikan pengobatan apapun. Pengambilan sampel darah dilakukan sebanyak tiga kali yaitu sebelum pemberian madu trigona (minggu ke- 0) sebagai kontrol perlakuan, serta dilakukan lagi pengambilan sampel darah pada minggu ke-2, serta minggu ke-5. Pengambilan darah melalui *vena cephalica* dengan menggunakan *syringe* 3 mL. Sebelum diambil darah, rambut disekitar *vena cephalica* dicukur terlebih dahulu dengan menggunakan bergas rambut (*hairclipper*) untuk mempermudah menemukan posisi vena. Pengambilan darah dilakukan dengan cara membendung vena dengan ibu jari tangan kiri dan lokasi tempat pengambilan darah diusap dengan alkohol 70% untuk mencegah kontaminasi. Setelah mendapatkan darah lalu darah ditampung di dalam tabung non Asam Etilen Diamin Tetraasetat (EDTA). Pemeriksaan *Aspartate Aminotransferase* (AST) dan *Alanine Aminotransferase* (ALT) dilakukan di Laboratorium Kesehatan Provinsi Bali, alat yang digunakan adalah *Automated chemistry analyzer chemray 120 Rayto Analyzer (120 test/hour, 170 Adaltis PChem 1 Italy test/hour with ISE)*. Adapun langkah-langkah pemeriksaan terhadap parameter AST dan ALT diawali dengan menghidupkan mesin dengan menekan kode *start/on* hingga muncul tulisan

Insert Check Skri, dilanjutkan mengambil *stick test* yang sesuai dengan parameter ALT dan AST (*Reflotron Stick*) lalu dibuka plastiknya dan ditaruh pada rak stik. Sampel serum yang akan diperiksa diambil dengan *micro pipet* kemudian diteteskan pada bagian stik yang berbentuk segi empat. Tempat menaruh stik dibuka pada alat *Reflonet Plus* dan memasukkan stik yang sudah berisi serum pada alat tersebut dan ditutup kembali. Setelah satu menit mesin bekerja, lalu baca hasil pada layar alat. Data penelitian berupa aktivitas AST dan ALT anjing penderita dermatitis sebelum dan sesudah pemberian madu trigona. Untuk mengetahui perubahan aktivitas AST dan ALT pada anjing penderita dermatitis berdasarkan waktu pengambilan dilakukan analisis statistik dengan uji sidik ragam model *split plot in time* dan perbedaan antar perlakuan yang nyata dilanjutkan dengan uji Duncan. Semua analisis tersebut diolah menggunakan aplikasi IBM SPSS versi 25 (*Statistical Package for the Social Science*).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan 14 ekor anjing penderita dermatitis dengan umurn 2 - 6 bulan. Terdapat tiga perlakuan yaitu dua ekor dilakukan sebagai kontrol, enam ekor sebagai perlakuan dengan diberikan madu dalam bentuk cair takaran 5 mL/ekor/hari dan enam lainnya diberikan perlakuan madu dalam bentuk kapsul dengan takaran 0,1 mg/ekor/hari. Pemeriksaan parameter AST dan ALT pada anjing dilakukan pada minggu ke-0 sebelum diberikan madu trigona, minggu ke-2 dan minggu ke-5 pasca pemberian madu trigona. Data dari hasil pemeriksaan aktivitas AST dan ALT pada penelitian ini disajikan pada Tabel 1.

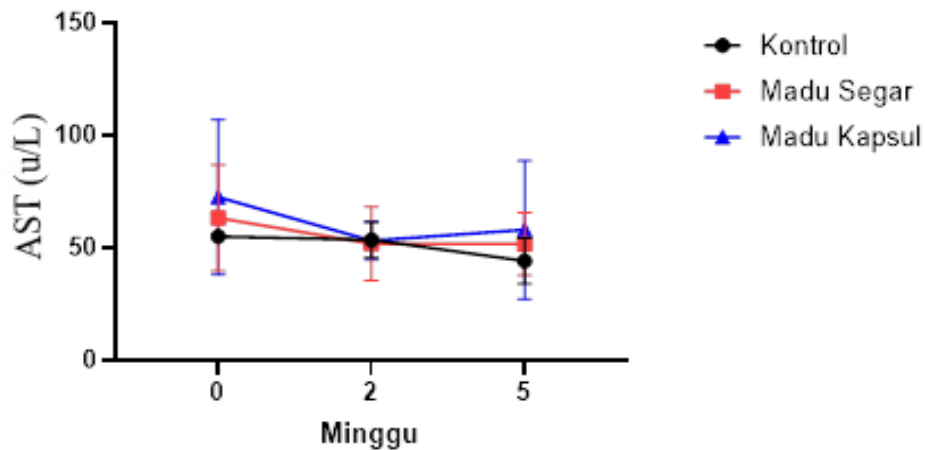
Tabel 1. Hasil pemeriksaan aktivitas *Aspartate Aminotransferase* (AST) pada anjing dermatitis dibawah enam bulan yang diberi perlakuan madu.

Perlakuan	Kadar AST $\mu\text{L} \pm \text{SD}$		
	Minggu ke-0	Minggu ke-2	Minggu ke-5
Kontrol	55,0 \pm 1,41	53,5 \pm 7,7	44,20 \pm 10,18
Madu Segar	63,3 \pm 23,61	51,83 \pm 8,54	51,66 \pm 13,86
Madu Kapsul	72,5 \pm 34,41	53,16 \pm 8,54	58,00 \pm 30,74

Keterangan: SD = Standar Deviasi;
Kadar normal AST = 5-55 IU/L

Berdasarkan uji sidik ragam model *split plot in time* pada anjing penderita dermatitis sebagai kontrol dan anjing penderita dermatitis yang diberikan madu dalam bentuk madu segar dan madu kapsul tidak berpengaruh nyata ($p > 0,05$) terhadap aktivitas AST karena madu trigona yang diberikan dalam bentuk madu cair (5 mL/ekor/hari) dan madu trigona dalam bentuk kapsul (0,1 mg/ekor/hari) yang diberikan sebelum perlakuan dan setelah perlakuan pada anjing

penderita dermatitis tidak berpengaruh nyata pada minggu ke-0, ke-2 dan ke-5. Grafik pada Gambar 1 memperlihatkan perkembangan serta perbandingan terhadap aktivitas AST antara kelompok kontrol, kelompok madu segar, dan kelompok madu kapsul.



Gambar 1. Laju perkembangan aktivitas *Aspartate Aminotransferase* (AST) pada anjing penderita dermatitis dan diberi perlakuan madu.

Dari hasil pengukuran aktivitas AST pada minggu ke-0 menunjukkan bahwa rerata nilai aktivitas AST anjing kontrol adalah $55,0 \pm 1,4 \mu/L$, sedangkan nilai rerata aktivitas AST pada anjing dengan perlakuan madu segar minggu ke-0 menunjukkan nilai rerata $63,3 \pm 23,6 \mu/L$. Selanjutnya, nilai rata – rata aktivitas AST pada anjing dengan perlakuan madu dalam bentuk kapsul minggu ke-0 menunjukkan nilai rerata $72,5 \pm 34,4 \mu/L$.

Dari hasil pengukuran aktivitas AST pada kelompok kontrol di minggu ke-2 menunjukkan nilai rerata $53,5 \pm 7,7 \mu/L$, sedangkan pada kelompok perlakuan dengan madu segar di minggu ke-2 menunjukkan nilai rerata $51,83 \pm 8,54 \mu/L$ dan pada kelompok perlakuan dengan madu dalam bentuk kapsul minggu ke-2 menunjukkan nilai rerata $53,16 \pm 8,54 \mu/L$.

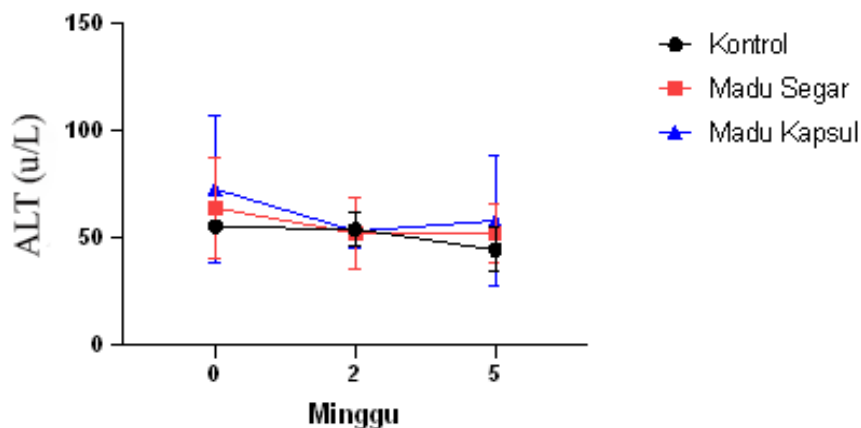
Pada minggu ke-5 didapat hasil aktivitas AST pada kelompok kontrol menunjukkan nilai rerata $44,20 \pm 10,18 \mu/L$. Pada kelompok perlakuan dengan madu segar di minggu ke-5 menunjukkan nilai rerata $51,66 \pm 13,86 \mu/L$. Kemudian aktivitas AST pada perlakuan madu dalam bentuk kapsul menunjukkan nilai rerata $58,00 \pm 30,74 \mu/L$.

Tabel 2. Hasil pemeriksaan aktivitas *Alanine Aminotransferase* (ALT) pada anjing bawah enam bulan yang mengalami dermatitis sebelum dan sesudah diberikan perlakuan madu.

Perlakuan	Kadar ALT $\mu\text{L} \pm \text{SD}$		
	Minggu ke-0	Minggu ke-2	Minggu ke-5
Kontrol	33,5 \pm 3,53	31 \pm 4,24	30,25 \pm 8,84
Madu Segar	35 \pm 0,10,05	26,83 \pm 7,19	30,16 \pm 5,56
Madu Kapsul	28,16 \pm 12,05	24,16 \pm 7,44	52,32 \pm 48,40

Keterangan: SD = Standar Deviasi
 Kadar normal ALT = 5-60 IU/L

Berdasarkan uji sidik ragam model *split plot in time* pada anjing dermatitis sebagai kontrol dan anjing penderita dermatitis yang diberikan madu dalam bentuk madu segar dan madu kapsul tidak berpengaruh nyata ($p > 0,05$) terhadap aktivitas ALT karena madu trigona yang diberikan dalam bentuk madu cair (5 mL/ekor/hari) dan madu trigona dalam bentuk kapsul (0,1 mg/ekor/hari) yang diberikan sebelum perlakuan dan setelah perlakuan pada anjing penderita dermatitis tidak berpengaruh nyata pada minggu ke-0, ke-2 dan ke-5. Grafik perkembangan serta perbandingan aktivitas ALT antara kelompok kontrol, kelompok madu segar dan kelompok madu kapsul, disajikan pada Gambar 2.



Gambar 2. Laju perkembangan aktivitas *Alanine Aminotransferase* (ALT) pada anjing bawah enam bulan penderita dermatitis yang diberi perlakuan madu

Dari hasil pengukuran aktivitas ALT pada minggu ke-0 menunjukkan nilai rerata ALT anjing kontrol adalah deviasi 33,5 \pm 3,53 μL , sedangkan aktivitas ALT pada anjing dengan perlakuan madu segar minggu ke-0 menunjukkan nilai rerata 35 \pm 0,10,05 μL . Selanjutnya aktivitas ALT pada anjing dengan perlakuan madu dalam bentuk kapsul minggu ke-0 menunjukkan nilai rerata 28,16 \pm 12,05 μL .

Dari hasil pengukuran aktivitas ALT kelompok kontrol minggu ke-2 menunjukkan nilai rerata $31 \pm 4,24$ μ/L , sedangkan pada kelompok perlakuan madu segar minggu ke-2 menunjukkan nilai rerata $26,83 \pm 7,19$ μ/L dan kelompok perlakuan madu dalam bentuk kapsul menunjukkan nilai rerata $24,16 \pm 7,44$ μ/L .

Pada minggu ke-5 didapatkan hasil aktivitas ALT pada kelompok kontrol menunjukkan nilai rerata $30,25 \pm 8,84$ μ/L . Pada kelompok perlakuan madu segar minggu ke-5 menunjukkan nilai rerata $30,16 \pm 5,56$ μ/L . Kemudian nilai aktivitas ALT perlakuan madu dalam bentuk kapsul menunjukkan nilai rerata $52,32 \pm 48,40$ μ/L .

Berdasarkan hasil pemeriksaan aktivitas AST anjing penderita dermatitis kelompok kontrol pada minggu ke-0 menunjukkan nilai rerata $55,0 \pm 1,41$ μ/L , minggu ke-2 menunjukkan nilai rerata $53,5 \pm 7,7$ μ/L , minggu ke-5 menunjukkan nilai rerata $44,20 \pm 10,18$ μ/L . Setelah dianalisis ternyata pemberian madu trigona dalam bentuk madu segar dan kapsul tidak memengaruhi secara nyata ($p > 0,05$) terhadap aktivitas AST. Nilai AST pada anjing yang sehat adalah $5-55$ μ/L . Hal ini menunjukkan bahwa anjing yang mengalami dermatitis tidak memengaruhi fungsi aktivitas AST. Lesi atau gangguan hati mungkin sekunder akibat gangguan metabolik, gangguan hormonal dan akibat toksik.

Faktor yang mungkin menjadi penyebab tingginya nilai aktivitas AST anjing kelompok kontrol pada minggu ke-0, minggu ke-2 dan minggu ke-5 sebelum diberikan perlakuan adalah peradangan yang disebabkan oleh dermatitis seperti nekrosis di berbagai jaringan kulit dapat meningkatkan sirkulasi AST di dalam darah menjadi tinggi, karena sebagian besar jaringan mengandung AST yang cukup tinggi di dalam tubuh, maka peningkatan AST tidak selalu disebabkan oleh nekrosis hati (Hidayaturahmah *et al.*, 2015). Toksisitas maupun malnutrisi kronis juga dapat meningkatkan aktivitas AST karena anjing-anjing tersebut ditemukan tanpa pemilik dan dilepasliarkan. Keadaan malnutrisi dapat terjadi setelah tubuh tidak menerima asupan apapun selama beberapa jam. Walaupun anjing sudah diadaptasikan terlebih dahulu selama satu minggu sebelum diberikan perlakuan, namun anjing masih mengalami malnutrisi. Salah satu penyebab yang dapat menyebabkan tingginya nilai AST karena aktifitas fisik yang berat sehingga wajar terjadi (Cornelius, 1962). Hal lain dapat berupa faktor stres.

Pada masa adaptasi, subjek penelitian sempat stres dengan menunjukkan sikap gelisah dan mencoba keluar dari kandang dengan mengigit pintu kandang. Meningkatnya nilai aktivitas AST pada anjing yang berumur enam bulan ke bawah dapat dijadikan alasan juga, karena anjing lebih aktif dan agresif daripada anjing yang sudah berumur tujuh bulan ke atas.

Hal serupa dilaporkan juga oleh Suarsana *et al.* (2006), bahwa hewan coba seperti tikus diperlakukan perenangan (aktivitas fisik) yang berlebihan maka nilai aktivitas AST lebih tinggi di dalam darah dibanding yang tidak diberi perlakuan. Hal tersebut dapat mengakibatkan terjadinya sirkulasi AST yang berlebihan pada darah subjek. Sebaliknya hasil pemeriksaan aktivitas AST anjing penderita dermatitis pada kelompok madu segar menunjukkan nilai yang berubah-ubah pada setiap minggunya. Hasil pemeriksaan aktivitas AST anjing penderita dermatitis pada minggu ke-0 kelompok madu segar menunjukkan nilai yang tinggi yaitu $63,3 \pm 23,61 \mu/L$, sedangkan pada minggu ke-2 dan ke-3 menunjukkan kembali ke nilai yang normal, pada minggu ke-2 menunjukkan nilai rerata $51,83 \pm 8,54 \mu/L$ dan minggu ke-5 menunjukkan nilai rerata $51,66 \pm 13,86 \mu/L$.

Nilai AST normal pada anjing adalah 5-55 μ/L . Berdasarkan hasil yang didapatkan pada minggu ke-0 terjadi peningkatan terhadap nilai aktivitas AST kelompok madu segar sebelum diberikan perlakuan. Faktor yang mungkin menjadi penyebab tingginya nilai aktivitas AST adalah, aktivitas fisik yang berat (Cornelius, 1962) dan peradangan yang disebabkan oleh dermatitis dan toksisitas maupun malnutrisi kronis karena anjing-anjing tersebut ditemukan tanpa pemilik dan dilepasliarkan di sekitaran jalan Denpasar. Hal lain dapat berupa faktor stres. Setelah minggu ke-0, nilai aktivitas AST kelompok madu segar kembali normal di minggu ke-2 menunjukkan nilai rerata $51,83 \pm 8,54 \mu/L$, minggu ke-5 menunjukkan nilai rerata $51,66 \pm 13,86 \mu/L$. Nilai AST pada anjing yang sehat adalah 5-55 μ/L . Anjing setelah diberikan perlakuan dengan madu segar tidak mengalami peningkatan aktivitas AST pada minggu ke-2 dan minggu ke-5. Hal ini menunjukkan bahwa seiring jalannya waktu penelitian, madu trigona yang mengandung kadar antioksidan tinggi seperti polifenol dalam bentuk asam fenolics (*chlorogenic, ferulic, caffeic, ellagic, vanillic, benzoic, cinnamic, coumaric acids*) dan flavonoids (*pinocembrin, apigenin, hesperitin, chrysin, quercetin, luteolin, myricetin, pinobanksin, galangin, kaempferol*) tidak memengaruhi secara nyata terhadap aktivitas AST, sehingga dapat dikaitkan dengan efek hepatoprotektif (Visweswara *et al.*, 2016) dan tidak menimbulkan masalah pada pencernaan (Baby *et al.*, 2018). Berdasarkan hasil pemeriksaan aktivitas AST, anjing penderita dermatitis kelompok kapsul menunjukkan nilai yang berubah-ubah pada setiap minggunya.

Hasil pemeriksaan aktivitas AST anjing penderita dermatitis minggu ke-0 kelompok madu kapsul menunjukkan nilai yang tinggi yaitu $72,5 \pm 34,41 \mu/L$, minggu ke-2 menunjukkan nilai rerata $53,16 \pm 8,54 \mu/L$ dan minggu ke-5 menunjukkan nilai rerata $58,00 \pm 30,74 \mu/L$. Nilai

AST pada anjing yang sehat adalah 5-55 μ /L. Meningkatnya aktivitas AST pada minggu ke-0 kelompok kapsul sebelum diberikan perlakuan, kemungkinan disebabkan oleh kerusakan hepatoseluler yang dapat terjadi akibat berbagai penyakit pada subjek penelitian (Williard dan Tvedten, 2012). Hal tersebut didukung dengan kejadian yang terjadi di lapangan penelitian, karena pada penelitian ini terdapat beberapa ekor anjing yang menunjukkan gejala penyakit, salah satunya adalah infeksi virus parvo seperti bau khas pada feses subjek pada saat membuang air besar.

Menurut Giboney (2005), bahwa peningkatan terhadap nilai AST bisa terjadi akibat miopati, hipertiroid, kegiatan fisik yang berlebihan. Hal serupa didukung dengan kegiatan penelitian yang dilakukan di lapangan, karena kegiatan fisik berlebihan memang dilakukan pada saat pengambilan sampel yaitu dimulai dari mengeluarkan anjing dari kandang dengan cara sedikit paksa, karena anjing belum beradaptasi dengan lingkungan yang baru, walaupun sebelumnya sudah diadaptasikan terlebih dahulu selama tujuh hari namun anjing masih tetap sedikit agresif. Menurut (Mazzaferro *et al.*, 2002). Faktor lain yang mungkin dapat memengaruhi peningkatan nilai AST adalah penurunan konsentrasi albumin. Apabila terdapat kadar albumin yang menurun (hipoalbumin) maka bisa terjadi peningkatan aktivitas AST (Suryaatmadja *et al.*, 2009). Hal ini didukung hasil yang didapatkan bahwa rerata kadar albumin pada penelitian ini mengalami penurunan pada kelompok kontrol dan kelompok yang diberikan perlakuan. Berdasarkan hasil pengukuran kadar albumin pada kelompok kontrol minggu ke-0 menunjukkan $2,75 \pm 0,70$ gr/L, minggu ke-2 menunjukkan $1,9 \pm 0,56$ gr/L dan minggu ke-5 menunjukkan $2,20 \pm 0,56$ gr/L. Kemudian hasil pengukuran kadar albumin pada kelompok madu segar minggu ke-0 menunjukkan $2,11 \pm 0,37$ gr/L, minggu ke-2 menunjukkan $1,88 \pm 0,19$ gr/L dan pada minggu ke-5 menunjukkan $2,08 \pm 0,14$ gr/L. Hasil pengukuran kadar albumin pada kelompok madu kapsul minggu ke-0 menunjukkan $2,41 \pm 0,29$ gr/L, minggu ke-2 menunjukkan $1,85 \pm 0,21$ gr/L dan pada minggu ke-5 menunjukkan $2,02 \pm 0,41$ gr/L.

Pada minggu ke-2 setelah diberikan perlakuan madu kapsul aktivitas AST terjadi penurunan dengan menunjukkan nilai rerata $53,16 \pm 8,54$ μ /L menunjukkan nilai masih dalam kisaran normal. Nilai AST pada anjing yang sehat adalah 5-55 μ /L. Menurut Nayik *et al.* (2016) dan Baby *et al.* (2018), madu trigona mengandung antioksidan tinggi salah satunya adalah senyawa *flavonoid* yang bisa menangkal radikal bebas. Senyawa *flavonoid* memiliki sifat antioksidan sebagai penangkap radikal bebas, karena mengandung gugus hidroksil yang bersifat sebagai reduktor dan dapat bertindak sebagai donor hidrogen terhadap radikal bebas

dan membantu menurunkan peningkatan reaksi enzim (Palupi dan Martosupono, 2012). *Flavonoid* mempunyai senyawa pereduksi yang baik, senyawa ini menghambat banyak reaksi oksidasi baik secara enzimatis maupun nonenzimatis. *Flavonoid* bertindak sebagai penampung radikal bebas yang baik dan superoksida, sehingga dapat melindungi dan mempercepat kesembuhan terhadap reaksi enzim yang merusak (Durgo *et al.*, 2007). Namun, pada minggu ke-5, nilai aktivitas AST kembali meningkat melebihi batas normal kelompok madu kapsul dengan nilai rerata $58,00 \pm 30,74 \mu/L$.

Nilai AST pada anjing yang sehat adalah 5-55 μ/L . Madu trigona diketahui mengandung 85% glukosa dan fruktosa dari total karbohidrat yang terdapat dalam madu, sisanya terdiri dari disakarida seperti sukrosa dengan jumlah yang sedikit dan maltose serta oligosakarida. Menurut penelitian Botezelli *et al.* (2012), bahwa nilai AST bisa saja meningkat apabila diberi asupan dengan tambahan seperti sukrosa. Konsumsi sukrosa yang tinggi dapat menginduksi terjadinya peradangan ringan pada jaringan hati seperti steatosis ringan (Fu *et al.*, 2010) dan daerah periportal (Sanchez-Lozada *et al.*, 2009). Konsumsi sukrosa yang tinggi juga dapat menyebabkan *fatty liver*, peningkatan asam urea, peningkatan kadar enzim dalam hati dan peningkatan jumlah *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) dan *tumor nekrosis factor-alpha* (TNF- α). Bahkan ALT, bersama dengan AST, telah sering dijadikan salah satu penanda terjadinya *fatty liver* (Targher, 2009).

Perbedaan nilai aktivitas AST antara minggu ke-2 dan minggu ke-5 setelah diberikan perlakuan, kemungkinan disebabkan oleh jangka waktu pemberian obat dan respons individu dari hewan yang berbeda-beda terhadap suatu obat (farmakogenetik). Menurut Katzung dan Bertum (2012), pemberian dosis dan frekuensi untuk mencapai kadar obat yang efektif dalam darah dan jaringan bervariasi untuk penderita yang berlainan karena adanya perbedaan individual di dalam distribusi obat serta kecepatan metabolisme dan eliminasi obat. Perbedaan ini ditentukan oleh faktor genetik, faktor non genetik (seperti umur, jenis kelamin, ukuran hati, fungsi hati, ritme *circadian*, suhu tubuh), nutrisi dan lingkungan. Hal yang menarik disini terlihat pada kelompok perlakuan madu kapsul. Seharusnya bentuk madu yang sudah mengalami kristalisasi lebih baik dicerna dalam tubuh dan dimetabolisme di hati dibanding dengan bentuk madu segar, akan tetapi fakta berkata lain. Kelompok perlakuan madu kapsul menunjukkan nilai yang tinggi terhadap aktivitas AST dibanding kelompok perlakuan madu segar pada minggu ke-5, menunjukkan nilai rerata $58,00 \pm 30,74 \mu/L$. Madu yang tergolong sebagai obat tradisional tidak sebaik obat kimia dengan dosis yang sama sebanyak 0,1 mg.

Berdasarkan hasil pemeriksaan aktivitas ALT anjing penderita dermatitis kelompok kontrol pada minggu ke-0 menunjukkan nilai rerata $33,5 \pm 3,53 \mu/L$, minggu ke-2 menunjukkan nilai $31 \pm 4,24 \mu/L$ dan pada minggu ke-5 menunjukkan nilai rerata $30,25 \pm 8,84 \mu/L$. Nilai ALT pada anjing yang sehat adalah $5-60 \mu/L$. Anjing kelompok kontrol pada minggu ke-0, minggu ke-2, dan minggu ke-5 menunjukkan aktivitas AST terlihat normal namun adanya fluktuasi terhadap nilai aktivitas AST pada setiap minggunya. Kenaikan aktivitas ALT dan AST hingga 2-4 kali dari nilai normal baru menunjukkan terjadinya kerusakan ringan, sedangkan jika melebihi kadar tersebut, dikategorikan sebagai kerusakan berat. Enzim ALT diketahui banyak ditemukan pada sel hati serta efektif untuk mendiagnosis destruksi hepatoseluler. Enzim ini dalam jumlah yang kecil dijumpai pada otot jantung, ginjal dan otot rangka. Pada umumnya nilai tes ALT lebih tinggi daripada AST pada kerusakan parenkim hati akut, sedangkan pada proses kronis didapat sebaliknya.

Peningkatan ALT pada penelitian ini belum menunjukkan kerusakan ringan ataupun berat karena masih dalam batas nilai normal. Begitupula dengan penurunan aktivitas ALT, tidak menunjukkan suatu abnormalitas, karena enzim ini secara normal memang hanya diproduksi di dalam sel sel hati dan sedikit di jaringan lain termasuk jantung, otot rangka, otak dan ginjal. Apabila terdapat peningkatan enzim ALT di dalam darah melebihi batas nilai normal, menunjukkan terjadinya kerusakan hati atau jaringan lain (Meyes *et al.*, 1991). Pada kelompok madu segar terjadi fluktuasi terhadap nilai aktivitas ALT pada setiap minggunya, namun nilai masih berada dalam batas normal, pada minggu ke-0 menunjukkan nilai rerata $35 \pm 0,10,05 \mu/L$, minggu ke-2 menunjukkan nilai rerata $26,83 \pm 7,19 \mu/L$ dan minggu ke-5 menunjukkan nilai rerata $30,16 \pm 5,56 \mu/L$. Dimana nilai ALT pada anjing yang sehat adalah $5-60 \mu/L$. Setelah dianalisis ternyata pemberian madu trigona dalam bentuk madu segar tidak memengaruhi secara nyata ($p > 0,05$) terhadap aktivitas ALT. Setelah diberikan perlakuan madu segar, nilai aktivitas pada minggu ke-2 menunjukkan nilai rerata yaitu $26,83 \pm 7,19 \mu/L$, namun pada minggu ke-5 nilai aktivitas ALT menjadi meningkat namun masih dalam batas yang normal dengan nilai rerata yaitu $30,16 \pm 5,56 \mu/L$. Madu trigona diketahui memiliki senyawa antioksidan polifenol. Senyawa *fenol* ini memiliki gugus hidroksil ($-OH$). Senyawa polifenol ini adalah antioksidan yang kekuatannya 100 kali lebih efektif dalam mempertahankan aktivitas enzim dalam darah, dibandingkan vitamin C dan 25 kali lebih efektif dibandingkan vitamin E (Kikuzaki dan Nakatami, 1993). Madu trigona juga mengandung antioksidan tinggi, salah satunya adalah senyawa *flavonoid* yang bisa menangkal radikal bebas.

Senyawa *flavonoid* memiliki sifat antioksidan sebagai penangkap radikal bebas, karena mengandung gugus hidroksil yang bersifat sebagai reduktor dan dapat bertindak sebagai donor hidrogen terhadap radikal bebas dan membantu menurunkan reaksi enzim yang meningkat (Palupi dan Martosupono, 2012). *Flavonoid* juga merupakan senyawa pereduksi yang baik, senyawa ini menghambat banyak reaksi oksidasi baik secara enzimatis maupun nonenzimatis. *Flavonoid* bertindak sebagai penampung radikal bebas yang baik dan superoksida sehingga dapat melindungi dan mempercepat kesembuhan terhadap reaksi enzim yang merusak (Durgo *et al.*, 2007).

Perbedaan nilai aktivitas ALT antara minggu ke-2 dan minggu ke-5 setelah diberikan perlakuan madu kapsul kemungkinan disebabkan juga oleh jangka waktu pemberian obat dan respons individu dari hewan yang berbeda-beda terhadap suatu obat (farmakogenetik). Menurut Katzung dan Bertum (2012), pemberian dosis dan frekuensi untuk mencapai kadar obat yang efektif dalam darah dan jaringan bervariasi untuk penderita yang berlainan karena adanya perbedaan individual di dalam distribusi obat serta kecepatan metabolisme dan eliminasi obat. Perbedaan ini ditentukan oleh faktor genetik, faktor non genetik (seperti umur, jenis kelamin, ukuran hati, fungsi hati, ritme *circadian*, suhu tubuh), nutrisi dan lingkungan. Pada kelompok madu kapsul terjadi fluktuasi terhadap nilai aktivitas ALT di setiap minggunya, namun nilai masih dalam batas normal dengan rerata minggu ke-0 menunjukkan nilai rerata $28,16 \pm 12,05 \mu/L$, minggu ke-2 menunjukkan nilai rerata $24,16 \pm 7,44 \mu/L$ dan minggu ke-5 menunjukkan nilai rerata $52,32 \pm 48,40 \mu/L$.

Nilai ALT pada anjing yang sehat adalah 5-60 μ/L . Setelah dianalisis ternyata pemberian madu trigona dalam bentuk madu kapsul tidak memengaruhi secara nyata ($p > 0,05$) aktivitas ALT. Setelah diberikan perlakuan madu kapsul, nilai aktivitas ALT pada minggu ke-2 menurun dengan menunjukkan nilai rerata yaitu $24,16 \pm 7,44 \mu/L$ dan minggu ke-5 nilai aktivitas ALT menjadi meningkat namun masih dalam batas yang normal dengan nilai rerata $52,32 \pm 48,40 \mu/L$. Kandungan antioksidan dari madu trigona seperti senyawa *flavonoid* dan *polifenol* sangat berperan dalam penangkap radikal bebas dan dapat bertindak sebagai donor hidrogen terhadap radikal bebas dan membantu menurunkan reaksi enzim yang meningkat (Palupi dan Martosupono, 2012). Senyawa *fenol* lebih efektif dalam mempertahankan nilai aktivitas enzim dalam darah, dibandingkan vitamin C dan 25 kali lebih efektif dibandingkan vitamin E (Kikuzaki dan Nakatami, 1993). Peningkatan signifikan yang terjadi pada kelompok madu kapsul minggu ke-5 kemungkinan disebabkan oleh jangka waktu pemberian obat dan

respons individu dari hewan yang berbeda-beda terhadap suatu obat (farmakogenetik) dan mengkomsumsi obat kimia dalam jangka waktu yang lama (Kasprzyk-Hordern *et al.*, 2010). Enzim ALT dapat ditemukan pada jaringan tubuh dalam jumlah yang kecil seperti pada otot, ginjal, dan jantung, akan tetapi sangat terkonsentrasi di hati.

Pada umumnya nilai aktivitas ALT akan lebih tinggi daripada AST pada kerusakan parenkim hati akut. Pemeriksaan nilai aktivitas ALT adalah indikator yang lebih sensitif terhadap kerusakan hati dibandingkan dengan AST. Apabila terjadi kerusakan hati maka nilai aktivitas akan meningkat. Bila terjadi kenaikan nilai aktivitas ALT sampai 50 kali dari batas normal, kemungkinan terjadi kerusakan hati yang disebabkan oleh virus atau penggunaan obat-obatan. Oleh karena tidak adanya pengaruh dari madu bentuk cair dengan takaran 5 mL dan madu dalam bentuk kapsul dengan takaran 0,1 g dari minggu ke-0, minggu ke-2 dan minggu ke-5 terhadap nilai aktivitas ALT yang sangat sensitif terhadap gangguan fungsi hati, maka dapat disimpulkan bahwa madu trigona aman untuk diberikan kepada anjing penderita dermatitis.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa pemberian madu trigona dalam bentuk madu cair dan madu trigona dalam bentuk kapsul tidak mmengaruhi aktivitas AST dan ALT pada anjing berumur di bawah enam bulan penderita dermatitis.

SARAN

Perlu dilakukan lagi penelitian lebih lanjut untuk mengetahui efek madu trigona dalam bentuk madu segar maupun kapsul dengan melakukan perubahan takaran pemberian madu selama 35 hari.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada LPPM Universitas Udayana yang membiayai penelitian ini dengan nomor kontrak B/99-48/UN14.4A/PT.01.05/2021 (I Nyoman Suartha) dan Balai Besar Veteriner (BBVet) Denpasar yang telah memberikan tempat untuk melaksanakan penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmend MF, Rao AS. 2013. Comparative Hepatoprotective Activities of Selected Indian Medicinal Plantas. *Global journal of medicinal Research pharma Drug Discovery. Toxicology and Medicine* 13(2): 14-21.
- Armstrong D Gadoth N, Gobel HH. 2011. *Oxidative Stress in Applied Basic Research and Clinical Practice; Oxidative Stress and Free Radical Damage in Neurology*. New York. Humana Pres. 104-119.
- Baby N, Anil-Kumar V, Minol V. 2018. Biological And Pharmacological Potentials of Trigona Irridipennis Bee Products: A Review. *World Journal of Pharmaceutical Research* 7(17): 651-663.
- Botezelli JD, Cambri LT, Ghezzi AC, Dalia RA, Voltarelli, de Mello MAR. 2012. Fructose-rich diet leads to reduced aerobic capacity and to liver injury in rats. *Lipids Health Dis* 11: 78.
- Cornelius CE. 1962. *Clinical Biochemistry of Domestic Animal*. London. Academic Press Hlm. 370-377.
- Criner G J, Cornnett J E, Aaron. S D, Albert R K, Bailey W C, Casaburi R, Cooper J A D, Bonetti, Matalka 2014. Simvastatin for the prevention of Exacerbations in Moderate-to-Severe COPD, *N ngl J Med* 370: 2201-2210.
- Durgo K, Vukovic L, Rusak G, Osmak M, Colic JF. 2007 Effect of flavonoids on glutathione level, lipid peroxidation, and cytochrome P450CYP1A1 expression in human laryngeal carcinoma cell lines. Pengaruh pemberian Bawang Dayak (*Eleutherinelpalmifolia*) terhadap Kadar Enzim Alanin Transaminase (ALT) dan Aspartat Transaminase (AST) Mencit yang Diinduksi Karbon Tetraklorida (CCl₄) 45(1): 69-79.
- Fu J, Sun H, Wang Y, Zheng W, Wang Q, Shi Z. 2010. The effects of fat and sugar-enriched diet and chronic stress on nonalcoholic fatty liver disease in male wistar rats. *Dig Dis Sci* 55: 2227-2236.
- Giboney PT. 2005. Mildly elevated liver transaminase levels in the asymptomatic patient. *Am Fam Phy* 71(6): 1105- 1110.
- Halliwell B, Gutteridge JMC. 2007. *Free Radicals In Biology And Medicine*. Ed ke-4. Oxford. Oxford University Press. 367-379.
- Hidayaturrahmah, Muhamat, Heri BS. 2015. Profil SGPT dan SGOT Ikan Nila (*Oreochromis niloticus L.*) di Sungai Riam Kanan Kalimantan Selatan. *Jurnal Pharmascience* 2(2): 38-36.
- Kasprzyk-Hordern B, Dinsdale RM, Guwy AJ. The removal of pharmaceuticals, personal care products, endocrine disruptors and illicit drugs during wastewater treatment and its impact on the quality of receiving waters. *Water Res* ;43(2): 363-380.
- Katzung, Bertrum G. 1997. *Farmakologi Dasar dan Klinik*, Edisi 6, Alih Bahasa: Anwar Agoes. Jakarta. EGC. Hlm. 527-533.
- Kikuzaki H, Nakatami N. 1993. Antioxidant effect of some ginger constituents. *Journal of Food Science* 58(6): 1407-1410.
- Mazzaferro EM, Rudloff E, Kirby R. 2002. The role of albumin replacement in the critically ill veterinary patient. *J Vet Emerg Crit Care* 12(2): 113-124.
- Meyes PA, Granner DK, Rodwell VW, Martin DW. 1991. *Biokimia*. Alih Bahasa: Iyan Darmawan. Jakarta. EGC.
- Nayik GA, Dar BN, Nanda V. 2016. Optimization of the process parameters to establish the quality attributes of DPPH radicals scavenging activity, total phenolic content and total flavonoid content of apple (*Malus domestica*) honey using response surface methodology. *International Journal of Food Properties* 19(8): 1738-1748.

- Palupi IA, Martosupono M. Buah merah potensi dan manfaatnya sebagai antioksidan. *Jurnal Tumbuhan Obat Indonesia* 8(2): 42-48.
- Purnama KA, Winaya IBO, Suartha IN, Mirah Adi AAA, Erawan IGMK, Kardena IM. 2019. Gambaran Histopatologi Kulit Anjing Penderita Dermatitis Kompleks. *Jurnal Veteriner* 19(3): 608-615.
- Sanchez-Lozada LG, Mu W, Roncal C, Sautin YY, Abdelmalek M, Reungjui S Le M, Nakagawa T, Lan HY, Yu X, Johnsini RJ. 2010. Comparison of free fructose and glucose to sucrose in the ability to cause fatty liver. *Eur J Nutr* 49: 1-9.
- Sen S, Chakraborty R, Sridhar C, Reddy YSR, De B. 2010. Free radicals, antioxidants, diseases and phytomedicines: current status and future prospect. *International Journal of Pharmaceutical Science Review and Research* 3(1): 91-100.
- Suarsana IN, Susari NNW, Suprayogi A, Wesdiyati T. 2006. Penggunaan Ekstrak Tempe Terhadap Fungsi Hati Tikus dalam Kondisi Stres. *Jurnal Veteriner* 7(2): 54-61.
- Suryaatmadja M. 2009 Pemeriksaan laboratorium uji fungsi hati. *Buletin ABC* 11: 2-8.
- Targher G. 2009. Elevated serum gamma-glutamyltransferase activity is associated with increased risk of mortality, incident type 2 diabetes, cardiovascular events, chronic kidney disease and cancer: a narrative review. *Clin Chem Lab Med* 48: 147-157.
- Thompson PD, Panza G, Zaleski A, Taylor B 2016. Statin-associated side effects. *Journal of the American College of Cardiology*, 67(20): 2395–2410.
- Visweswara P, Thevan K, Salleh N, Hua S. 2016. Biological and therapeutic effects of honey produced by honey bees and stingless bees: comparative review. *Revista Brasileira de Farmacognosia* 26(5): 657– 664.
- Widyastuti SK, Sutaridewi NM, Utama IH. 2012. Kelainan kulit anjing jalanan pada beberapa lokasi di Bali. *Buletin Veteriner Udayana* 4(2): 81-86.
- Willard MD, Tvedten H. 2012. *Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods*. Missouri. Elsevier. 63-67.