

Aktivitas Alanine Aminotransferase dan Aspartate Aminotransferase pada Anjing Penderita *Transmissible Venereal Tumor* yang Diobati dengan Vincristine

(THE ACTIVITY OF ALANINE AMINOTRANSFERASE AND ASPARTATE AMINOTRANSFERASE ON THE DOG THOSE WITH TRANSMISSIBLE VENEREAL TUMOR TREATED BY VINCRISTINE)

Reydanisa Noor Madania¹, Anak Agung Gde Jayawardhita², Anak Agung Sagung Kendran³

¹Mahasiswa Pendidikan Sarjana Kedokteran Hewan

²Laboratorium Bedah Veteriner

³Laboratorium Diagnosa Klinik, Patologi Klinik, dan Radiologi Veteriner
Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana,

Jl. P. B. Sudirman, Denpasar, Bali, Indonesia, 80234; Tlp/Fax: (0361) 223791

e-mail : reydanisamadania@gmail.com

ABSTRAK

Vincristine merupakan bahan yang digunakan sebagai kemoterapi untuk menangani kasus *transmissible venereal tumor* (TVT). Obat ini dimetabolisme di hati dan memiliki potensi yang tinggi untuk menyebabkan kerusakan pada sel hati. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas *alanine aminotransferase* (ALT) dan *aspartate aminotransferase* (AST) pada anjing penderita TVT yang diobati dengan *vincristine*. Objek penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah anjing betina yang menderita TVT berpemilik yang datang ke Rumah Sakit Hewan Universitas Udayana untuk diobati dengan *vincristine*. Perlakuan dalam penelitian ini adalah pemberian *vincristine* terhadap anjing penderita TVT hingga sembuh dengan interval pemberian tujuh hari sekali. Pengamatan dilakukan pada nilai aktivitas ALT dan AST sebelum pemberian *vincristine* dan setelah kesembuhan. Data dianalisis dengan uji *paired sample t-test*. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian *vincristine* pada anjing penderita TVT berpengaruh nyata terhadap peningkatan aktivitas ALT dan AST.

Kata-kata kunci: *Transmissible venereal tumor* (TVT); *vincristine*; ALT; AST

ABSTRACT

Vincristine is a substance is used as chemotherapy to treat *transmissible venereal tumor* (TVT). This drug is metabolized in the liver and it has high potential to damage liver cell. The aim of this research is to know the activity of *alanine aminotransferase* (ALT) and *aspartate aminotransferase* (AST) on the dog suffered TVT which treated by *vincristine*. The bitch that suffered TVT were visited to the Udayana University Animal Hospital is used as object of this research to be treated by *vincristine*. *Vincristine* is used to treat on this research samples untill health with interval once a week. The observation based on the activity values of ALT and AST before *vincristine* treatment and after recovery. The data is obtained then analyzed by paired sample t-test. The results of this research indicate that *vincristine* on the bitch suffer TVT significantly affected ALT and AST activity.

Keywords: *Transmissible venereal tumor* (TVT); *Vincristine*; ALT; AST

PENDAHULUAN

Anjing dapat mengalami gangguan kesehatan, salah satunya adalah *transmissible venereal tumor* (TVT). Kasus TVT pada anjing betina lebih banyak dari pada anjing jantan. Beberapa laporan terkait faktor umur juga pernah dilaporkan bahwa sebagian besar kasus *transmissible venereal tumor* terjadi pada anjing dewasa (Boscovs *et al.*, 2004). Metode utama dalam penyebaran TVT ini melalui pengelupasan dan transplantasi sel-sel neoplastik selama kontak fisik terjadi pada daerah mukosa genital, termasuk mukosa hidung atau mulut. Kontak fisik ini biasanya terjadi pada saat perkawinan, menjilat atau mengendus bagian genitalia yang terdapat tumor (Amaral *et al.*, 2012).

Pengobatan TVT ini biasanya menggunakan *vincristine* sebagai agen kemoterapi (Martins *et al.*, 2005). Pemberian kemoterapi dengan obat *vincristine* efektif 90% pada kasus TVT, melalui pemberian intravena (IV). Angka kesembuhan mendekati 100% dicapai dalam kasus yang diobati pada tahap awal perkembangan, terutama dalam kasus dengan durasi kurang dari satu tahun, dan terlepas dari ada atau tidaknya metastasis. Sebagai obat kemoterapi, *vincristine* memiliki senyawa anti kanker yang diberikan secara intravena sehingga dapat menghentikan pembelahan sel tumor. Obat *vincristine* dimetabolisme di hati. Obat-obat yang dimetabolisme di hati, memiliki potensi yang tinggi untuk menyebabkan gangguan pada fungsi hati. Gangguan fungsi hati biasanya ditandai dengan menguningnya warna kulit, membran mukosa dan naiknya konsentrasi bilirubin, enzim *alanine aminotransferase* (ALT), *aspartate aminotransferase* (AST) dan *gamma glutamil transpeptidase* (GGT) dalam darah (Lu, 1995).

Uji biokimia darah berupa ALT dan AST dapat dijadikan indikator kerusakan fungsi hati. *Alanine aminotransferase* merupakan enzim spesifik hati pada anjing. Peningkatan aktivitas ALT dapat menunjukkan adanya kerusakan hepatoseluler. *Aspartate aminotransferase* bukan enzim spesifik hati pada anjing, namun demikian dapat juga digunakan sebagai indikator adanya kerusakan sel hati (Kaneko, 2008). Penelitian ini bertujuan untuk memberikan informasi tentang aktivitas ALT dan AST pada anjing penderita TVT yang diobati dengan *vincristine*.

METODE PENELITIAN

Objek penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah anjing betina yang menderita TVT berpemilik yang datang ke Rumah Sakit Hewan Universitas Udayana untuk diobati dengan *vincristine*. Jumlah sampel anjing sebanyak lima ekor.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain *vincristine sulfate* (*Vincristine Kalbe*®) sediaan 2 mg/2 ml, alkohol 70% (*OneMed*®), NaCl fisiologis (*Otsuka*®), dan *Ethylene Diamine Tertacetic Acid* (EDTA) (*OneMed*®). Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain *hand gloves* (*OneMed*®), spuit 1 ml dan 3 ml (*OneMed*®), kapas, tissue, timbangan, kamera, tabung EDTA (*OneMed*®), reagen ALT IFCC (Liquid Stable) (*Biorex*®), reagen AST IFCC (Liquid Stable) (*Biorex*®), dan *photometer* IChem-535Vet (*ICUBIO*).

Prosedur Penelitian

Anjing penderita TVT yang digunakan sebagai sampel berjenis kelamin betina yang berjumlah lima ekor. Anjing terlebih dahulu dilakukan anamnesa dan pemeriksaan fisik untuk memastikan anjing tersebut menderita TVT dan kondisi klinis yang memungkinkan untuk dikemoterapi. Pemeriksaan fisik meliputi sinyalemen, berat badan, umur, frekuensi napas dan suhu tubuh.

Perlakuan terhadap hewan dan pengambilan sampel darah dilakukan oleh dokter hewan ahli sesuai dengan standar operasional prosedur kemoterapi Rumah Sakit Hewan FKH Universitas Udayana. Petugas kesehatan, dalam hal ini dokter hewan, menggunakan masker, sarung tangan khusus kemoterapi, dan baju pelindung untuk melindungi diri operator.

Pengambilan darah melalui vena *cephalica*. Pengambilan darah ini dilakukan dua kali, yaitu sebelum injeksi *vincristine* pertama dan seminggu setelah injeksi *vincristine* terakhir (setelah sembuh). Pada daerah pengambilan darah dicukur dan dibasahi dengan alkohol menggunakan kapas. Vena dibendung pada daerah siku lalu dilakukan penusukan menggunakan spuit 3 ml sampai ada darah yang sedikit keluar lalu tarik darah dengan spuit sebanyak \pm 3 mL. Tarik spuit dari vena lalu masukkan darah ke dalam tabung EDTA.

Injeksi *vincristine* melalui kateter intravena yang sudah dipasang sesuai dosis yang telah ditetapkan berdasarkan berat badan. *Vincristine* diencerkan dengan cairan NaCl fisiologis sebanyak 20 ml setiap 1 mg *vincristine*. Pemberian *vincristine* dengan dosis 0,025 mg/kg, IV ini dilakukan setiap minggu hingga sembuh.

Dilakukan pemisahan plasma dari darah yang sudah diambil. Cara memisahkan plasma yaitu dengan cara sentrifugasi. Darah yang sudah dimasukkan ke dalam tabung EDTA disentrifugasi dengan kecepatan 2500 rpm selama 10 menit. Lapisan jernih berwarna kuning muda yang berada di bagian atas adalah plasma, segera diambil dengan pipet lalu dimasukkan pada tabung lain yang bersih dan kering. Pemeriksaan ALT dan AST menggunakan reagen liquid ALT dan AST produksi biorex dan pembacaan menggunakan

alat *photometer* iChem-535Vet (ICUBIO). Ambil 1 ml monoreagen, dimasukkan ke dalam tabung reaksi. Sampel plasma ditambah sebanyak 1 ml, kemudian dihomogenkan. Absorban sampel dibaca dengan alat *photometer*.

Analisis Data

Data yang diperoleh pada penelitian ini dianalisis melalui uji *paired sample t-test* menggunakan software *Statistical Product and Service Solutions* (SPSS) versi 22 (Sampurna *et al.*, 2019).

HASIL DAN PEMBAHASAN

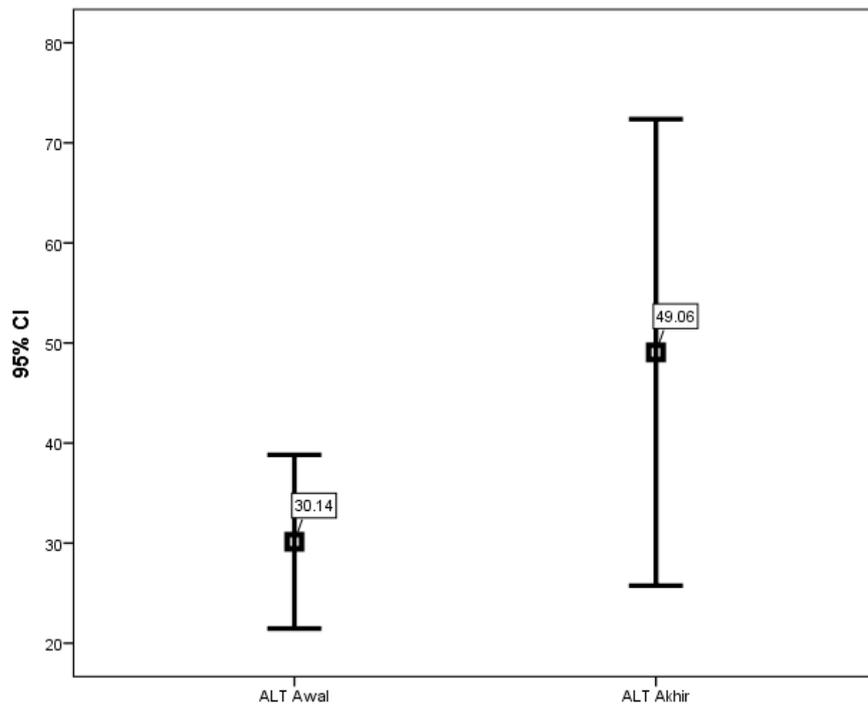
Hasil

Hasil rata-rata pemeriksaan aktivitas ALT dan AST sebelum dan sesudah pemberian *vincristine* pada anjing penderita TVT ditunjukkan pada Gambar 1 dan Gambar 2.

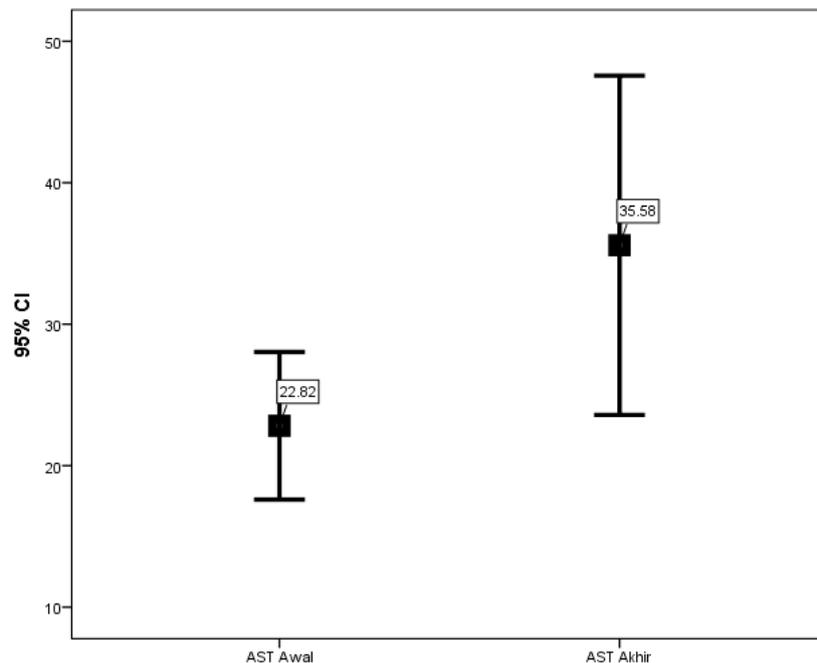
Pada Gambar 1, terdapat hasil pemeriksaan rata-rata nilai ALT, yaitu sebelum pemberian *vincristine* dan sesudah pemberian *vincristine*. Rata-rata nilai aktivitas ALT sebelum pemberian menunjukkan angka 30.14 IU / L dan sesudah pemberian bernilai 49.06 IU/L.

Pada Gambar 2, terdapat hasil pemeriksaan rata-rata nilai AST, yaitu sebelum pemberian *vincristine* dan sesudah pemberian *vincristine*. Rata-rata nilai aktivitas AST sebelum pemberian menunjukkan angka 22.82 IU/L dan sesudah pemberian bernilai 35.58 IU/L.

Hasil pemeriksaan aktivitas ALT pada kelima anjing adalah meningkat. Nilai aktivitas ALT sebelum pemberian kemoterapi dari kelima anjing menunjukkan bahwa semua nilai berada pada rentan rata-rata normal nilai aktivitas ALT anjing, yaitu pada kisaran 15-70 IU/L (Morgan, 2008). Nilai aktivitas ALT setelah pemberian kemoterapi dari kelima anjing menunjukkan bahwa 4 anjing menunjukkan peningkatan yang masih dalam batas normal. Pada empat anjing yang mengalami kemoterapi sebanyak 2-3 kali ini mengalami kenaikan pada nilai aktivitas ALT, namun tidak setinggi anjing yang mendapatkan enam kali kemoterapi. Anjing yang mengalami 2-3 kali kemoterapi ini mengalami kenaikan nilai tapi tidak melebihi dari rata-rata anjing normal. Salah satu anjing yang melakukan enam kali kemoterapi mengalami peningkatan yang tinggi pada nilai aktivitas ALT. Nilai aktivitas ALT sesudah kemoterapi menunjukkan nilai di atas rata-rata anjing normal yaitu 80 IU/L.



Gambar 1. Grafik Rata-Rata Nilai Aktivitas ALT pada Anjing Penderita TVT yang Diobati dengan *Vincristine*.



Gambar 2. Grafik Rata-Rata Nilai Aktivitas AST pada Anjing Penderita TVT yang Diobati dengan *Vincristine*.

Nilai aktivitas AST sebelum pemberian kemoterapi dari kelima anjing menunjukkan bahwa semua nilai berada pada rentan rata-rata normal nilai aktivitas AST anjing, yaitu pada kisaran 11-50 IU/L (Morgan, 2008). Nilai aktivitas AST setelah pemberian kemoterapi dari

kelima anjing menunjukkan bahwa empat anjing menunjukkan peningkatan yang masih dalam batas normal, namun terdapat satu anjing yang menunjukkan nilai sedikit diatas normal, yaitu 52 IU/L. Nilai aktivitas AST yang tinggi ini bisa disebabkan oleh pemberian *vincristine* dengan frekuensi yang tinggi, yaitu sebanyak enam kali.

Pembahasan

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian *vincristine* pada sekelompok anjing penderita TVT dapat menaikkan nilai rata-rata aktivitas ALT dan AST. Hal ini dibuktikan dengan analisis yang menunjukkan bahwa nilai signifikan $P < 0.05$ atau berpengaruh nyata. Nilai aktivitas enzim akan terdeteksi tinggi pada plasma apabila organ atau jaringan mengalami kerusakan. *Alanine aminotransferase* merupakan enzim spesifik hati pada anjing. Peningkatan aktivitas ALT dapat menunjukkan adanya kerusakan hepatoseluler. AST bukan enzim spesifik hati pada anjing, namun demikian dapat juga digunakan sebagai indikator adanya kerusakan sel hati (Kaneko, 2008).

Hati sangat berperan dalam proses metabolisme sehingga organ ini sering terpapar zat kimia. Zat kimia tersebut akan mengalami detoksikasi dan inaktivasi sehingga menjadi tidak berbahaya bagi tubuh. Kerusakan hati karena obat dan zat kimia dapat terjadi jika cadangan daya tahan hati berkurang dan kemampuan regenerasi sel hati hilang dan selanjutnya akan mengalami kerusakan permanen sehingga dapat menimbulkan dampak berbahaya (Cave *et al.*, 2010).

Distribusi *vincristine* cepat dan didistribusikan secara luas setelah pemberian melalui intravena. *Vincristine* terikat secara ekstensif dengan protein (75%) dan dilaporkan terkonsentrasi dalam trombosit darah dalam waktu 15 sampai 30 menit setelah injeksi. *Vincristine* dan metabolitnya didistribusikan secara cepat dan ekstensif ke dalam empedu, dengan konsentrasi bilier puncak terjadi dalam 2 hingga 4 jam setelah injeksi intravena. Studi farmakokinetik pada pasien dengan kanker telah menunjukkan pola peluruhan serum trifasik setelah injeksi intravena. Waktu paruh awal, tengah dan terminal masing-masing adalah 5 menit; 2,3 jam; dan 85 jam, namun rentang waktu paruh terminalnya adalah antara 19 hingga 155 jam (Gunawan, 2007).

Obat antikanker memiliki efek toksik yang dapat muncul ketika sedang melakukan pengobatan atau beberapa waktu setelah pengobatan, salah satunya yaitu hepatotoksitas menyebabkan peningkatan nilai ALT dan AST selama terapi (Gadmade *et al.*, 2007). Mekanisme kerja kemoterapi yang bersifat tidak selektif menyebabkan toksisitas obat meningkat. Toksisitas kemoterapi secara umum dapat dibagi dua yaitu bersifat akut dan

jangka panjang. Toksisitas akut terjadi segera setelah pemberian kemoterapi (jam–minggu) dan bersifat sementara. Toksisitas akut antara lain depresi sumsum tulang, mual, muntah, alopesia, alergi, kelainan fungsi hati dan ginjal. Ketika membran plasma hepatosit rusak akibat senyawa toksik, berbagai macam enzim yang berada di sitosol akan masuk ke dalam peredaran darah diakibatkan adanya perbedaan permeabilitas membran sel sehingga aktivitas enzim aminotransferase dalam darah meningkat. Sel-sel yang mati dan nekrotik melepaskan isinya ke dalam aliran darah sehingga aktivitas ALT dan AST serum meningkat (Lai *et al.*, 2007).

Kemoterapi dengan menggunakan *vincristine* menyebabkan kenaikan aktivitas enzim transaminase bisa terjadi juga karena tidak diimbangi dengan pemakaian hepatoprotektor. Hepatoprotektor adalah suatu senyawa obat yang dapat memberikan perlindungan pada sel hati dari kerusakan yang ditimbulkan oleh obat, senyawa kimia, dan virus (Hadi, 2000). Penelitian mengenai pengaruh obat kemoterapi terhadap pasien kanker pada nilai aktivitas ALT dan AST manusia pernah dilakukan oleh Leppong *et al.*, (2011) yang memiliki hasil tidak berpengaruh nyata karena adanya pemberian pelindung hati (hepatoprotektor), sehingga tidak mengganggu kegiatan dari enzim transaminase.

Alanine Aminotransferase (ALT)

Hasil menunjukkan kenaikan yang berpengaruh nyata terhadap aktivitas enzim ALT. Kenaikan tersebut terjadi karena sitosol mengalami kerusakan nekrosis sel hati akibat toksisitas obat. Enzim ALT meningkat ketika terdapat nekrosa sel hati (hepatosit) atau adanya gangguan permeabilitas membran sel, sehingga enzim ALT keluar ke dalam sirkulasi darah, maka aktivitas ALT akan meningkat (Lai *et al.*, 2007). Penelitian ini sesuai dengan yang dilakukan oleh Kumar *et al.*, (2018) dan Gandhimathi *et al.*, (2011) bahwa pemberian obat kemoterapi berpengaruh nyata menaikkan enzim transaminase pada sekelompok anjing yang menderita TVT dengan interval pemberian setiap 7 hari sekali. Aktivitas ALT dapat meningkat terutama pada kerusakan integritas sel hati.

Pada hasil pemeriksaan individu penelitian ini menunjukkan semakin tinggi pemberian kemoterapi *vincristine*, maka semakin tinggi kerusakan sel hati yang ditandai dengan peningkatan nilai aktivitas ALT. Kenaikan nilai enzim anjing yang mengalami enam kali kemoterapi lebih tinggi dibanding nilai enzim pada anjing yang mengalami dua kali kemoterapi. Hal ini dipertegas dengan penelitian yang dilakukan oleh Kumar *et al.*, (2018) yang menunjukkan bahwa semakin tinggi frekuensi pemberian kemoterapi *vincristine* yang diberikan kepada anjing, maka semakin tinggi pula nilai ALT yang dihasilkan. Semakin

sering anjing mendapatkan kemoterapi, maka semakin tinggi juga kerusakan sel-sel hati (hepatosit) yang terjadi.

Apartate Aminotransferase (AST)

Hasil pemeriksaan aktivitas AST pada kelima anjing adalah meningkat. Hal ini dibuktikan dengan analisis yang menunjukkan bahwa signifikan $P < 0.05$ atau berpengaruh nyata. Salah satu penyebab meningkatnya aktivitas AST dapat disebabkan oleh berbagai gangguan pada jaringan seperti hati, otot rangka, jantung, ginjal, dan hati karena sebagian besar jaringan mengandung enzim AST. Kerusakan sel-sel otot juga dapat disebabkan oleh aktivitas fisik yang berat, luka maupun trauma (Pettersson *et al.*, 2007). Jika sel-sel otot mengalami kerusakan, nilai aktivitas AST dapat meningkat. Nilai AST dapat mengalami peningkatan tidak hanya disebabkan karena keadaan sakit saja, tetapi bisa juga ketika pada proses pergantian sel yang telah mati. Pada kondisi normal, sel-sel tubuh memiliki kemampuan regenerasi. Jika tubuh mengalami kerusakan, maka akan diganti dengan sel-sel baru. Kemampuan regenerasi inilah yang akan mengimbangi kerusakan sel (Giannini *et al.*, 2005). Hasil penelitian ini serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Kumar *et al.*, (2018) dan Gandhimathi *et al.*, (2011) bahwa setiap pemberian *obat* kemoterapi pada anjing penderita TVT memiliki pengaruh yaitu peningkatan yang signifikan dibandingkan dengan anjing belum diobati pada nilai aktivitas AST.

SIMPULAN

Pemberian *vincristine* pada anjing penderita TVT berpengaruh nyata meningkatkan aktivitas ALT dan AST.

SARAN

Perlu adanya penelitian lanjutan mengenai pengaruh pemberian *vincristine* pada anjing penderita TVT dengan parameter dan sampel yang lebih banyak, juga dapat dilakukan uji tingkat perbandingan keparahan berdasarkan pada frekuensi kemoterapi. Selain itu, penelitian mengenai hepatoprotektor sebagai pelindung fungsi hati pada anjing penderita TVT yang diobati dengan *vincristine* bisa dilakukan guna memberikan referensi dan rujukan tingkat keamanan *vincristine* sebagai obat kemoterapi TVT.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih banyak kepada pihak Rumah Sakit Hewan Universitas Udayana, rekan penelitian, serta para pemilik anjing yang telah membantu serta memberi dukungan atas terlaksananya penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Amaral AVC, Oliveira RF, Silva APSM, Baylao ML, Luz LC, Sant'ana FJF. 2012. Tumor venereo transmissivel intra-ocular. *Veterinaria e Zootecnia*. 19 (1): 79-85.
- Boscos CM, Ververidis HN. 2004. Canine TVT: clinical findings, diagnosis and treatment. In: WSAVA-FECAVA-HVMS World Congress, 31, Rhodes. Proceedings Rhodes: WSAVA, 2004, pp.758-761.
- Cave M, Appana S, Patel M, Falker KC, Clain MC, Brock G. 2010. Polychlorinated biphenyls, lead and mercury are associated with liver disease in American adult: NHANES 2003-2004. *Environmental Health Perspectives*. 118(12): 1735-1742.
- Gadmade AB, Gahlod BM, Panchbhai VS, Patil SN, Dhakate MS, Upadhye SV. 2007. Comparitive evaluation of efficacy and toxicity of Doxorubicin hydrochloride and Methotrexate in treatment of vaginal tumour in bitches. *Intas Polivet*. 8(1):172-177.
- Gandhimathi D, Gurupriya G, Arivucelvan P, Sridevi P, Joseph C. 2011. Effect of Doxorubicine therapy on transmissible venereal tumour in dogs. *Indian Journal of Animal Reproduction*. 32(2): 1-9.
- Giannini EG, Testa R, dan Savarino V. 2005. Liver Enzyme Alterations A Guide Forclinicians. *Canadian Med Asso J (CMAJ)*. 172(3) : 1497-1503.
- Gunawan GS. 2007. *Farmakologi dan Terapi edisi 5*. Departemen Farmakologi dan Terapeutik FKUI. Jakarta : Balai Penerbit FKUI.
- Hadi S. 2000. *Hepatologi*. Bandung : Penerbit Mandar Maju
- Kaneko JJ. 2008. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. London (UK): Academic Press, Inc.
- Kumar VVVA, Kumari KN, Kumar KS, Kumar VG, Lakshman M. 2018. Effect of Vincristine chemotherapy in TVT affected dogs. *The Pharma Innovation Journal*. 7(4): 163-166.
- Lai M, Hyatt BJ, Nasser I, Curry M, Afdhal NHA. 2007. The clinical significant of persistently normal ALT in chronic hepatitis b infection. *Journal of Hepatology*. 47(1): 760-767.
- Leppong H, Mutmainnah Bahrin U. 2011. Pengaruh (Efek) Kemoterapi terhadap Kerja (Aktivitas) Enzim Transaminase di Penderita Kanker Payudara. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*. 17(2): 107-109
- Lu FC. 1995. *Toksikologi Dasar: Asas, Organ, Sasaran, dan Penilaian Risiko, Edisi ke-2*. Jakarta: UI press.
- Martins MIM, Ferreira DSF, Gobello C. 2005. *The Canine TVT: Etiology, Pathology, Diagnosis and Treatment*. Buenos Aires, Argentina: Faculty of Veterinary Science, National University of La Plata.
- Morgan, RV. 2008. *Handbook of Small Animal Practice*. Ed ke-5. Vol 2. Philadelphia (USA): Saunders.
- Pettersson J, Hindorf U, Persson P, Bengtsson T, Malmqvist U, Werkström V. 2007. Muscular exercise can cause highly pathological liver function tests in healthy men. *British Journal of Clinical Pharmacology*: 65(2): 253-259.

Sampurna IP, Nindhia TS. 2019. *Biostatika*. Bali: Penerbit Puri Bugia. Genre Pendidikan.