

**PENGARUH EKSTRAK ETANOL CIPLUKAN TERHADAP PENURUNAN KADAR
THYROID STIMULATING HORMONE (TSH) TIKUS JANTAN GALUR WISTAR
INDUKSI PROPYLTHIOURACIL**

**Ciplukan Ethanol Extract to Decrease *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH) Levels
in *Propylthiouracil* Induced Male Wistar Rats**

Taufiq Hidayat¹, Alfien Susbiantonny¹, Dyah Yunitawati¹
¹Balai Litbang GAKI
Kavling Jayan, Borobudur, Magelang
*e-mail: ttyo80@yahoo.co.id

Submitted: April 6, 2015, revised: November 27, 2015, approved: December 3, 2015

ABSTRACT

Background. *Physalis angulata* L (ciplukan) studied as herbal medicine has extensive influence in the body and show a positive effect on the function of the thyroid gland. **Objective.** This study examined the effect of ciplukan ethanol extract (CEE) to decrease Thyroid Stimulating Hormone (TSH) induced propylthiouracil (PTU) in rats. **Method.** This experimental randomized pre test post test control design used 49 male 3-6 months wistar rats with average body weight of 200±60 grams. Group divided into seven: (+) control group with thyrox 0.009 mg/kgBW, (-) control group with no intervention, P1:CEE 0.1 g/kgBW, P2:0.2 g/kgBW, P3:0.4 g/kgBW, P4:0.8 g/kgBW, and P5:1.6 g/kgBW interventions for 6 weeks. Data analyzed by anova, paired samples T test, and ancova. **Results.** The (+) control group P1, P2, P3, P4, P5 groups decreased its TSH level in reference range. Ancova statistical test showed that TSH levels decreased after intervention was influenced by levels of TSH and variations of treatment ($p < 0,05$). The P1, P2, P3, P4, and P5 groups were not significantly different than (+) control group ($p > 0,05$). LSD Posthoc test showed that decreased of TSH levels on P5, P4, and P3 groups were better than (+) control group ($p < 005$). **Conclusion.** The P5 (dose: CEE 1.6 g/kgBW), P4 (dose: CEE 0.8 g/kgBW), and P3 (dose: CEE 0.4 g/kgBW) groups were better for lowering TSH levels of male wistar rats.

Keywords: hypothyroid, IDD, ciplukan, thyroid, TSH, ciplukan extract

ABSTRAK

Latar Belakang. Ciplukan (*Physalis angulata* L) merupakan tanaman yang banyak diteliti sebagai obat herbal dan memiliki efek positif pada fungsi tiroid dengan meningkatkan kadar hormon tiroid. **Tujuan.** Penelitian ini bertujuan menilai pengaruh ekstrak etanol ciplukan (EEC) dalam menurunkan kadar *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH) tikus setelah induksi *propylthiouracil* (PTU). **Metode.** Penelitian eksperimental murni ini menggunakan rancangan *control group pre test post test design* dengan 49 tikus jantan galur Wistar umur 3-4 bulan dengan berat badan 200±60 gram. Kelompok penelitian terbagi tujuh: kontrol (+): thyrox 0.009 mg/kgBB, kontrol (-): tidak ada Intervensi, P1: EEC 0.1 g/kgBB, P2: 0.2 g/kgBB, P3: 0.4 g/kgBB, P4: 0.8 g/kgBB, P5: 1.6 g/kgBB selama 6 minggu. Analisis data menggunakan anova, *paired samples T test*, dan ancova. **Hasil.** Rerata kadar TSH kontrol (+), P1, P2, P3, P4, P5 turun dalam batas nilai rujukan. Uji Ancova menunjukkan penurunan bermakna kadar TSH setelah intervensi dipengaruhi oleh kadar TSH sebelum intervensi dan variasi perlakuan ($p < 005$). Selisih (Δ) rerata kadar TSH pada P1, P2, P3, P4, dan P5 tidak berbeda bermakna dengan kontrol (+) ($p > 0,05$). Uji *post hoc*

LSD menunjukkan kelompok P5, P4, dan P3 berpengaruh lebih besar menurunkan kadar TSH dibandingkan kontrol (+) ($p < 0,05$). **Kesimpulan.** Kelompok P5 (dosis: EEC 1.6 g/kgBB), P4 (dosis: EEC 0.8 g/kgBB), dan P3 (dosis: EEC 0.4 g/kgBB) memiliki pengaruh lebih baik menurunkan kadar TSH tikus jantan galur Wistar.

Kata kunci: hipotiroid, GAKI, ciplukan, tiroid, TSH, ekstrak ciplukan

PENDAHULUAN

WHO memperkirakan 2 juta orang atau sekitar 35 persen populasi dunia mengalami kekurangan iodium. Iodium merupakan komponen esensial untuk pembentukan hormon tiroid. Kekurangan iodium kronis akan berdampak pada berkurangnya produksi hormon tiroid atau hipotiroid.^{1,2} Hipotiroid merupakan gangguan fungsi tiroid yang paling sering dijumpai, dapat muncul dengan berbagai macam manifestasi klinis dari ringan sampai dengan berat, diantaranya adalah gondok endemik.^{1,2} Hipotiroid juga dapat menyebabkan komplikasi berat berupa koma *myxedema* dengan kegagalan multiorgan.^{3,4,5}

Hipotiroidisme dapat terjadi karena berbagai macam sebab. Penyebab hipotiroid yang sering dijumpai adalah proses primer, dimana gangguan pada fungsi kelenjar tiroid menyebabkan produksi hormon oleh kelenjar tiroid tidak mencukupi. Selain itu dapat juga terjadi akibat proses sekunder atau tersier, dimana gangguan sekresi hormon tiroid berhubungan dengan gangguan sekresi *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH) oleh kelenjar hipofisis atau akibat gangguan pelepasan *Thyrotropin Releasing Hormone* (TRH) oleh hipotalamus.^{1,6,7,8}

Hipotiroid selalu ditandai dengan peningkatan kadar TSH (*Thyroid Stimulating Hormone*) yang rendah/ di bawah batas nilai rujukan.^{1,8} *The American Thyroid Association* (ATA) (2014), merekomendasikan cara terbaik

untuk pemeriksaan awal gangguan fungsi tiroid dengan mengukur kadar TSH sampel darah. Kadar TSH yang tinggi mengindikasikan kelenjar tiroid gagal karena suatu masalah yang langsung mempengaruhi tiroid.⁹ Pemeriksaan serum TSH merupakan indikator paling sensitif dan paling spesifik dari efek biologis konsentrasi hormon tiroid aktif di jaringan yaitu T3 (*triiodothyronine*). TSH tidak diproduksi dan disintesis oleh kelenjar tiroid, namun demikian pemeriksaan kadar TSH lebih akurat dan lebih sensitif dalam mengukur fungsi tiroid, sedangkan serum T4 bebas fokus pada aktifitas sekresi T4 oleh kelenjar tiroid.^{10,11} Hanya dengan pemeriksaan kadar TSH sangat tepat dilakukan untuk skrining penyakit tiroid primer atau penyakit akibat tiroid, monitoring selama terapi hipotiroid primer, memberikan tekanan terapi hormon tiroid pada kanker tiroid, dan diagnosis banding hipotiroid primer dari hipotiroid sekunder.¹⁰

Levothyroxine dosis harian merupakan obat pilihan untuk pasien hipotiroidisme. Banyak pasien terapi *levothyroxine* jangka panjang tetap dalam keadaan hipotiroid tanpa ada kemajuan dalam terapi. Penyebab kegagalan tersebut sebagian besar merupakan akibat ketidakpatuhan terhadap terapi *levothyroxine*. Banyak penelitian menunjukkan, bahwa sekitar 40 persen pasien hipotiroid tidak terobati dengan baik, dan sekitar 40 persen pasien mendapatkan pengobatan secara berlebihan. Keadaan ini sering terjadi terutama pada orang

tua.^{3,4,5,12,13,14,15} Sebuah studi mengevaluasi 339 pasien hipotiroid berusia ≥ 65 tahun menunjukkan bahwa lebih dari 40 persen pasien memiliki kadar TSH rendah dan 16 persen memiliki kadar TSH tinggi.^{5,15}

Sebuah studi di Brasil pada pasien hipotiroid tidak terkontrol menunjukkan, bahwa lebih dari 80 persen subyek tidak mengikuti petunjuk dokter karena keterbatasan dan ketidaknyamanan selama pengobatan. Diantara yang menjadi penyebabnya adalah menunggu waktu selama 30 menit sebelum makan, keharusan menghindari obat lain yang dapat mengganggu penyerapan *levothyroxine*, seperti: besi sulfat, kalsium karbonat, *sequestran* asam empedu, aluminium hidroksida antasida, sukralfat, sodium *polystyrene sulfonate* dan *raloxifene*. Metabolisme *levothyroxine* juga dapat terganggu akibat obat lain, seperti: anti kejang *carbamazepine*, fenitoin, dan fenobarbital.^{12,16,17}

Pengobatan alternatif yang murah, mudah didapat dan minum efek samping sangat dibutuhkan saat ini. Perkembangan ilmu pengobatan telah menghantarkan pada pengobatan herbal menjadi sangat populer. Banyak studi telah dilakukan untuk meneliti berbagai manfaat dari tanaman famili *Solanaceae* genus *Physalis* sebagai bahan herbal, diantaranya untuk menurunkan gula darah, pengobatan terhadap penyakit akibat virus dan mikroba, obat batuk, obat rematik, obat anti muntah, peluruh batu ginjal, pengobatan hepatitis, menurunkan tekanan darah, menurunkan kadar kolesterol, mencegah pembuahan, menurunkan kesuburan pada pria, obat penurun panas, antioksidan, dan menstimulasi saraf.^{18,19,20,21,22,23,24} *Mahmood Vessal* (1995) telah membuktikan manfaat

tanaman famili *Solanaceae* dari genus *Physalis*, yaitu *Physalis alkekengi* yang diinjeksikan *intraperitoneal* pada tikus betina dewasa menurunkan 50 persen aktifitas *lysyl-aminopeptidase* (Lys-AP) pada hipofisis/ pituitari dan 40 persen aktifitas *basomedial hypothalamus* (BMH).²⁵

Dalam penelitian ini, peneliti bermaksud memberikan alternatif pengobatan hipotiroid dengan bahan herbal bersumber dari tanaman famili *Solanaceae* dari genus *Physalis* yang banyak tumbuh di Indonesia yaitu *Physalis angulata L* (ciplukan). Ciplukan merupakan salah satu tanaman yang banyak diteliti sebagai obat herbal dan memiliki pengaruh yang luas di dalam tubuh, termasuk efek positif pada fungsi kelenjar tiroid diantaranya meningkatkan kadar hormon *triiodotironine* (T3) dan *thyroxine* (T4) pada keadaan tubuh yang sehat.²⁵ Hasil penelitian sebelumnya juga diketahui, bahwa perasan buah ciplukan memiliki kemampuan dalam meningkatkan kadar hormon *free T4* (fT4) pada mencit normal.²⁶ Penelitian pengaruh *Physalis angulata L* (ciplukan) terhadap penurunan kadar TSH saat ini belum pernah dilakukan. Tujuan penelitian ini adalah menilai pengaruh Ekstrak Etanol Ciplukan (EEC) terhadap perubahan kadar TSH yang meningkat akibat induksi PTU pada tikus jantan galur Wistar.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah eksperimental murni dengan rancangan *control group pre test post test*. Pelaksanaan penelitian di Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu (LPPT) IV UGM Yogyakarta, dan pemeriksaan kadar TSH dilakukan di Laboratorium Biokimia Balai Litbang

GAKI Magelang. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Badan Litbangkes dengan surat Persetujuan Etik (*Ethical Approval*) tanggal 4 juli 2014 LB.02.01/5.2/KE.238/2014.

Penelitian ini merupakan uji pre klinis dengan sampel penelitian menggunakan tikus jantan galur Wistar. Keseragaman jenis kelamin sampel penelitian dilakukan untuk menjaga homogenitas sampel dan kesetabilan dalam fisiologi sistem endokrin dan metabolik. Tikus jantan galur Wistar yang digunakan dalam penelitian ini berumur antara 3-4 bulan dengan rerata berat badan 200 ± 60 gram. Seluruh sampel penelitian dikembangbiakkan di Unit Pengembangan Hewan Percobaan (UPHP) UGM.

Penentuan besar sampel menggunakan rumus (besar sampel untuk variabel kontinyu) dengan menggunakan rumus *Shah, H. sample size in animal studies*.²⁷ Hasil perhitungan besar sampel diperoleh 7 kelompok perlakuan dengan jumlah tikus dalam tiap kelompok adalah 7 ekor, ditambah 3 ekor sebagai cadangan *drop out*. Dengan metode *simple*

random sampling (acak sederhana) tikus jantan galur Wistar sehat tanpa kelainan anatomis, berumur 3-4 bulan dengan rerata berat badan 200 ± 60 gram, dan belum pernah digunakan dalam penelitian yang dikembangbiakkan di Unit Pengembangan Hewan Percobaan (UPHP) UGM diambil acak dari populasi tersebut, kemudian dimasukkan dalam kelompok sampai terpenuhi jumlah tiap kelompoknya. Kelompok dalam penelitian ini terbagi menjadi: kontrol (+), kontrol (-), dan 5 kelompok perlakuan.²⁷

Seluruh sampel dalam kelompok penelitian diadaptasikan selama 1 (satu) minggu, ditempatkan per kelompok di dalam kandang dengan suhu antara 21-24^o celcius. Kandang dibersihkan dari kotoran tikus sehari sekali dan diberi makanan ransum biasa (menggunakan komposisi pakan Ain 93) sebanyak 5 gram/100 gramBB/hari dengan pakan yang dibuat di Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu (LPPT) IV UGM Yogyakarta (Tabel 1). Sumber air minum adalah aquades sebanyak 8 ml/hari/100 gram BB.

Tabel 1. Komponen dan Komposisi Pakan

Komponen	Komposisi
Tepung Jagung	464,27 gr
Kasein	140,00 gr
Dextrin Tepung Jagung	155,00 gr
Sukrosa	100,00 gr
Minyak Kedelai	40,00 gr
Serat	50,00 gr
Campuran Mineral	35,00 gr
Campuran Vitamin	10,00 gr
L-metionin	1,12 gr
L-sistin	2,10 gr
Kolin bitartrat	2,50 gr
TBHQ	8,00 mg
Total	1000,0 gr

Untuk meningkatkan kadar TSH sampel penelitian diberikan oral *propylthiouracil* melalui sonde dengan dosis 54mg/kgBB, menggunakan PTU lebih efektif dalam menghambat hormon tiroid, menjadikan hipotiroid.²⁸ Antitiroid *propylthiouracil* 54 mg/kgBB diberikan selama 3 minggu setiap hari pada pukul 10.00 WIB.²⁹ Pengukuran kadar TSH dilakukan pada minggu ke-1 setelah sampel penelitian diadaptasikan selama 1 minggu, selanjutnya pada minggu ke-4 setelah induksi oral PTU selama 3 minggu, dan pada minggu ke-10 setelah intervensi selama 6 minggu.

Pengambilan spesimen darah melalui sinus orbitalis (bagian pojok mata) sebanyak 2 cc dilakukan oleh teknisi terlatih LPPT IV UGM Yogyakarta dengan menggunakan tabung mikrohematokrit yang mengandung EDTA (sebagai antikoagulan), selanjutnya diputar dengan kecepatan 2500 RPM sehingga didapatkan serum. Serum selanjutnya dimasukkan ke dalam tabung serum untuk disimpan di *freezer* pada suhu -20 °C sampai analisa selanjutnya di laboratorium biokimia Balai Litbang GAKI Magelang. Penentuan kadar TSH dilakukan dengan metode *enzym linked immunosorben assay* (ELISA).

Intervensi sampel dalam kelompok penelitian meliputi: kontrol (+) diberi thyrox (*levothyroxine*) 0.009 mg/kg BB, kelompok kontrol (-) tidak dilakukan intervensi apapun, kelompok P1 diberi ekstrak etanol ciplukan (EEC) dosis 0.1 g/kgBB, kelompok P2 diberi EEC dosis 0.2 g/kgBB, kelompok P3 diberi EEC dosis 0.4 g/kgBB, kelompok P4 diberi EEC dosis 0.8 g/kgBB, dan kelompok P5 diberi EEC dosis 1.6 g/kgBB. Pelaksanaan intervensi dilakukan selama 6 minggu setiap hari pada pukul 10.00 WIB.³⁰ Dosis thyrox dan

ekstrak etanol ciplukan berdasarkan data empiris yang dipakai pada manusia untuk selanjutnya dikonversikan terhadap tikus.²⁸ Pemberian thyrox (*levothyroxine*) dan EEC dilakukan secara oral menggunakan sonde. EEC dibuat di Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu (LPPT) I UGM Yogyakarta.

Tanaman ciplukan diperoleh dari seorang pedagang di Pasar Bringharjo Yogyakarta yang menanam dan merawat sendiri tanaman ciplukan tersebut di pekarangan rumahnya di Kabupaten Sleman. Pembuatan ekstrak ciplukan dilakukan secara maserasi yaitu ekstraksi zat aktif yang dilakukan dengan cara merendam serbuk dalam pelarut yang sesuai selama beberapa hari pada suhu dari kamar terlindung dari cahaya, dan pelarut akan masuk ke dalam sel tanaman melewati dinding sel. Isi sel akan larut karena adanya perbedaan konsentrasi antara larutan didalam sel dengan di luar sel. Larutan yang konsentrasinya tinggi akan terdesak keluar dan diganti oleh pelarut dengan konsentrasi rendah (proses difusi). Tanaman ciplukan utuh (akar, batang, daun dan buah) lebih dahulu dibuat serbuk, dibutuhkan sebanyak 3 kg serbuk tanaman ciplukan, kemudian direndam dalam larutan ethanol 70 persen sebanyak 5 liter, didiamkan selama 5 hari, kemudian diekstraksi, dan didapat Ekstrak Etanol Ciplukan (EEC) sebanyak 900 gram.³¹

Semua analisis statistik menggunakan *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versi 16. Uji *one way anova* digunakan untuk mengetahui perbandingan rerata kadar TSH dalam kelompok penelitian pada minggu ke-1, minggu ke-4, minggu ke-10 dan selisih (Δ) rerata kadar TSH minggu ke-10

dan minggu ke-4. Uji *one way anova* dilanjutkan dengan *Posthoc LSD*. Uji *Paired Sample T test* dilakukan untuk mengetahui perubahan rerata kadar TSH kelompok penelitian pada minggu ke-4 dan minggu ke-10. Uji normalitas dengan *Kolmogorov Smirnov* dan uji homogenitas varian menggunakan *Levene*.

HASIL

Penelitian ini dilakukan selama 10 minggu, dengan alasan untuk membuat tikus menjadi hipotiroid dengan pemberian PTU, akan berubah menjadi hipotiroid membutuhkan waktu 4 minggu, dan untuk menjadikan tikus itu kembali normal untuk pemberian obat membutuhkan waktu 6 minggu, dikarenakan waktu paruh PTU besar, dan proses metabolisme pembentukan hormon tiroid lama.^{32,33} Penelitian ini menggunakan tujuh kelompok tikus jantan galur Wistar. Masing-masing kelompok terdiri dari 7 ekor tikus dengan 3 ekor tikus sebagai cadangan *dropout*. Selama pelaksanaan penelitian tidak ada sampel *dropout*. Pengukuran kadar TSH dilakukan 3 kali, yaitu: pada minggu ke-1, minggu ke-4, dan minggu ke-10 penelitian.

Pengambilan sampel darah untuk pengukuran kadar TSH pada minggu ke-1 dilakukan setelah semua sampel penelitian diadaptasikan selama 1 minggu. Hasil uji *anova* menunjukkan perbedaan bermakna rerata kadar TSH antar kelompok penelitian ($p < 0,05$). Hasil uji *posthoc LSD* rerata kadar TSH pada minggu ke-1 dapat dilihat pada tabel 2, perbedaan bermakna rerata kadar TSH antar kelompok penelitian ditunjukkan dengan ketidaksamaan notasi yang

terkandung ($p < 0,05$). Rerata kadar TSH tertinggi ditemukan pada kelompok kontrol (+), sedangkan terendah pada kelompok kontrol (-). Rerata kadar TSH semua kelompok penelitian di bawah batas nilai rujukan $< 0,36 \mu\text{IU/L}$ ($0,36 - 3,47 \mu\text{IU/L}$). Pengukuran kadar TSH selanjutnya dilakukan pada minggu ke-4 setelah pemberian PTU selama 3 minggu. Uji *anova* menunjukkan perbedaan bermakna rerata kadar TSH kelompok penelitian pada minggu ke-4 ($p < 0,05$). Hasil uji *post hoc LSD* rerata kadar TSH pada minggu ke-4 dapat dilihat pada tabel 2, perbedaan bermakna rerata kadar TSH antar kelompok penelitian ditunjukkan dengan ketidaksamaan notasi yang terkandung ($p < 0,05$). Rerata kadar TSH tertinggi ditemukan pada kelompok P5, sedangkan terendah pada kelompok P1. Setelah induksi oral PTU selama 3 minggu terjadi peningkatan rerata kadar TSH. Rerata kadar TSH semua kelompok penelitian pada minggu ke-4 berada di atas batas nilai rujukan $> 3,47 \mu\text{IU/L}$. ($0,36 - 3,47 \mu\text{IU/L}$). Karakteristik kadar TSH sampel penelitian sebelum dan setelah pemberian PTU dapat dilihat pada Tabel 2.

Penelitian ini menggunakan anti-tiroid PTU untuk meningkatkan kadar TSH sampel penelitian. Uji *Paired sample T test* dilakukan untuk mengetahui perubahan rerata kadar TSH setelah pemberian PTU selama 3 minggu. Hasil uji *Paired sample T test* menunjukkan oral PTU 54 mg/kgBB/hari selama 3 minggu meningkatkan rerata kadar TSH tikus jantan galur Wistar secara bermakna ($p < 0,05$). Hasil uji *Paired sample T test* rerata kadar TSH minggu ke-1 dan minggu ke-4 dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 2. Karakteristik Kadar TSH Sampel Penelitian Sebelum dan Setelah Pemberian *Propylthiouracil*

Variabel	Kelompok	Minggu ke-1				Minggu ke-1			
		Mean	SD	±	P	Mean	SD	±	P
Kadar TSH (µIU/L)	Kontrol (+)	3271	868 ^a	,07	034 ^q	,4400	9278 ^a	,7	000 ^q
	Kontrol (-)	1871	041 ^b	,07		,0643	7289 ^a	,4	
	P1	2300	129 ^{b,c}	,09		,8800	83557 ^a	1,	
	P2	2386	883 ^{b,d}	,07		,7843	83397 ^a	2,	
	P3	2114	230 ^{b,e}	,06		,3757	17647 ^b	2,	
	P4	2471	559 ^{a,b}	,05		,5286	25346 ^b	5,	
	P5	2814	173 ^{a,c,d,e}	,09		0,1357	75535 ^b	1,	

q= Uji *anova* berbeda bermakna ($p < 0.05$)

a,b,c,d,e = uji *Post-hoc LSD* (tidak mengandung notasi yang sama menunjukkan perbedaan bermakna rerata kadar TSH antar kelompok penelitian ($p < 0.05$))

Tabel 3. Hasil Uji *Paired Sample T test* Sebelum dan Setelah Pemberian *Propylthiouracil*

Variabel	Periode	N	Mean	± SD	P
Kadar TSH	Minggu ke-1	49	,2461	,08369	.000 ^q
	Minggu ke-2	49	6,9686	3,31623	

q = Uji *Paired-Samples T test* berbeda bermakna ($p < 0.05$)

Pengukuran kadar TSH kembali dilakukan pada minggu ke-10 setelah 6 minggu intervensi. Hasil perhitungan menunjukkan terjadi penurunan rerata kadar TSH pada semua kelompok penelitian. Rerata kadar TSH kelompok kontrol (+), P1, P2, P3, P4, dan P5 turun dalam batas nilai rujukan (0.36 – 3.47 µIU/L), sedangkan penurunan rerata kadar TSH kelompok kontrol (-) tetap di atas batas nilai rujukan >3.47 µIU/L. (0.36

– 3.47 µIU/L). Uji *anova* menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna rerata kadar TSH antar kelompok penelitian pada minggu ke-10 ($p > 0,05$). Uji *Post hoc LSD* rerata kadar TSH minggu ke-10 pada tabel 3, menunjukkan kelompok kontrol (+), P2, P3, P4, dan P5 berbeda bermakna dengan kontrol (-) ($p < 0,05$), sedangkan rerata kadar TSH kelompok P1 tidak ada perbedaan bermakna dengan kontrol (-) ($p > 0,05$). Rerata kadar TSH kelompok P1,

P2, P3, P4, dan P5 ditemukan tidak ada perbedaan bermakna dengan kontrol (+) ($p > 0,05$).

Uji *anova* rerata selisih (Δ) kadar TSH minggu ke-10 dan minggu ke-4 ditemukan berbeda secara bermakna ($p < 0,05$). Uji *Post-hoc LSD* selisih (Δ) rerata kadar TSH pada Tabel 3, menunjukkan kelompok kontrol (+), P2, P3, P4, dan P5 berbeda bermakna dengan kontrol (-) ($p < 0,05$), sedangkan rerata selisih (Δ) kadar

TSH kelompok P1 tidak ada perbedaan bermakna dengan kontrol (-) ($p > 0,05$). Rerata selisih (Δ) kadar TSH kelompok P1, P2, P3, P4, dan P5 ditemukan tidak ada perbedaan bermakna dengan kontrol (+) ($p > 0,05$). Uji *ancova* menunjukkan penurunan bermakna kadar TSH setelah intervensi dipengaruhi oleh kadar TSH sebelum intervensi dan variasi perlakuan ($p < 0,05$).

Tabel 3. Hasil Uji Anova Setelah Intervensi dan Selisih (Δ) Rerata Kadar TSH

Variabel	Kelompok Penelitian	Minggu ke-10			Selisih (Δ)		
		Mean	\pm SD	P	Mean	\pm SD	P
Kadar TSH (μ IU/L)	Kontrol (+)	4614	8026 ^a	,4	,9786	4702 ^{a,c}	,8
	Kontrol (-)	,9971	93338 ^b	1,	0671	57112 ^{b,d}	1,
	P1	,9386	78265 ^{a,b}	3,	,9414	67169 ^{a,d}	4,
	P2	,8529	51526 ^a	2,	,9314	03712 ^{a,e}	1,
	P3	,4271	00867 ^a	3,	,9486	99361 ^{c,e}	3,
	P4	,3200	24261 ^a	2,	,2086	96652 ^c	3,
	P5	,0543	73802 ^a	1,	,0814	05734 ^c	2,

* = uji *anova* tidak berbeda nyata ($p > 0,05$)

q = uji *anova* berbeda nyata ($p < 0,05$)

t = selisih (Δ) rerata kadar TSH minggu ke-10 dan minggu ke-4

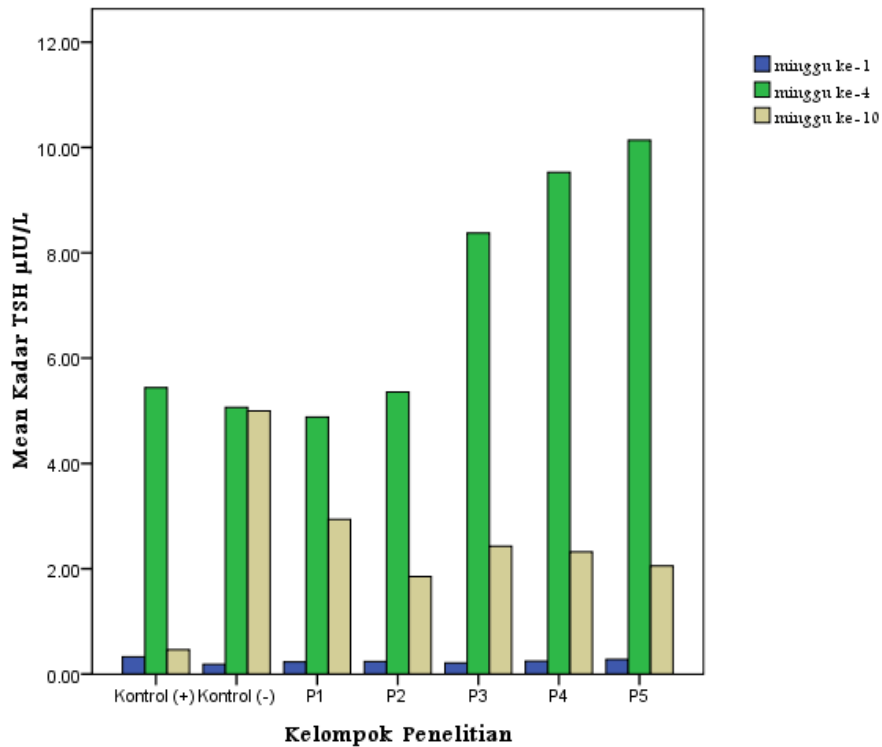
a,b,c,d,e = uji *Post-hoc LSD* (tidak mengandung notasi yang sama menunjukkan perbedaan bermakna rerata kadar TSH antar kelompok penelitian ($p < 0,05$))

Perbedaan bermakna rerata kadar TSH minggu ke-4 menunjukkan adanya respon yang berbeda-beda dari sampel penelitian terhadap mekanisme kerja antitiroid PTU. Pada minggu ke-4 ditemukan perubahan urutan peringkat rerata kadar TSH yang berbeda dengan

minggu ke-1. Kadar TSH tertinggi minggu ke-4 ditemukan pada kelompok P5, sedangkan terendah pada kelompok P1. Perbedaan urutan peringkat kadar TSH dan kemaknaan antar kelompok hasil uji *Posthoc LSD* minggu ke-1 dan minggu ke-4, menunjukkan rerata kadar TSH

seluruh kelompok penelitian pada minggu ke-1 yang ditemukan di bawah batas nilai rujukan $<0.36 \mu\text{IU/L}$ ($0.36 - 3.47 \mu\text{IU/L}$) tidak berpengaruh pada peningkatan

rerata kadar TSH minggu ke-4. Perubahan kadar TSH pada minggu ke-1, minggu ke-4, dan minggu ke-10 dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Perubahan kadar TSH pada Minggu ke-1, Minggu ke-4, dan Minggu ke-10

PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan menilai manfaat Ekstrak Etanol Ciplukan (EEC) terhadap penurunan kadar TSH tikus jantan galur Wistar yang meningkat di atas batas nilai rujukan akibat pengaruh pemberian antitiroid PTU. Hasil penelitian pada minggu ke-1 menunjukkan rerata kadar TSH yang bervariasi antar kelompok penelitian. Meskipun sampel penelitian terpilih homogen dan telah menjalani adaptasi selama 1 minggu dalam lingkungan dan perlakuan yang sama, namun terdapat perbedaan bermakna rerata kadar TSH antar kelompok penelitian ($p < 0,05$). Hasil pengukuran menunjukkan rerata kadar TSH tertinggi pada kelompok

kontrol (+) dan terendah kontrol (-). Rerata kadar TSH seluruh kelompok penelitian pada minggu ke-1 ditemukan di bawah batas nilai rujukan $<0.36 \mu\text{IU/L}$ ($0.36 - 3.47 \mu\text{IU/L}$). Keadaan tersebut di atas tidak diperkirakan sebelumnya, dan peneliti juga tidak dapat mengetahui secara pasti penyebab keadaan tersebut. Namun demikian, peneliti tetap sadar dengan kemungkinan adanya pengaruh gangguan pada tingkat hipofisis, hipotalamus, maupun kelenjar tiroid, atau kemungkinan lain yang terjadi, meskipun peneliti tidak dapat melakukan pembuktian secara langsung. Karena disadari pemeriksaan kadar TSH merupakan pemeriksaan yang akurat dan sensitif dalam mengukur fungsi

tiroid, meskipun TSH tidak diproduksi dan disintesis oleh kelenjar tiroid, disamping masih banyak lagi faktor penyebab rendahnya kadar TSH.^{10,11,34}

Pada minggu ke-4 rerata kadar TSH seluruh kelompok penelitian meningkat secara bermakna ($p < 0,05$). Rerata kadar TSH seluruh kelompok penelitian minggu ke-4 diatas batas nilai rujukan $> 3.47 \mu\text{IU/L}$ ($0.36 - 3.47 \mu\text{IU/L}$). Temuan tersebut menunjukkan kemampuan oral antitiroid *propylthiouracil* 54 mg/kgBB/hari selama 3 minggu dalam meningkatkan kadar TSH tikus jantan galur Wistar. Keadaan ini membuktikan mekanisme kerja antitiroid *propylthiouracil* dalam menghambat kerja enzim tiroperoksidase, dan enzim *5'-deiodinase* (*tetraiodotironin 5' deiodinase*), terhambatnya kedua kerja enzim tersebut menyebabkan terjadinya hambatan pembentukan/sintesis hormon tiroid (T3 dan T4), dan konversi T4 menjadi T3 di jaringan, sehingga aktivitas hormon-hormon tiroid secara keseluruhan menjadi berkurang. Keadaan ini menyebabkan meningkatnya sekresi TSH oleh hipofisis *anterior* (pituitari) melalui mekanisme umpan balik negatif.³⁵

Pada minggu ke-10, rerata kadar TSH antar kelompok dalam penelitian ini ditemukan tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$). Perbedaan bermakna rerata kadar TSH antar kelompok penelitian yang ditemukan pada minggu ke-1 dan minggu ke-4 tidak berlanjut pada minggu ke-10. Keadaan ini menunjukkan variasi perlakuan selama 6 minggu menyebabkan rerata kadar TSH mengalami perubahan pada batasan nilai yang tidak berbeda antar kelompok.

Intervensi *levothyroxine* dosis 0.009 mg/kg BB/hari, EEC dosis 0.1 g/kgBB/hari, 0.2 g/kgBB/hari, 0.4 g/kgBB/

hari, 0.8 g/kgBB/hari, dan 1.6 g/kgBB/hari menurunkan rerata kadar TSH dalam batas nilai rujukan ($0.36 - 3.47 \mu\text{IU/L}$). Sedangkan penurunan rerata kadar TSH yang terjadi pada kontrol (-) tetap di atas nilai rujukan. Hal tersebut menunjukkan bahwa tanpa intervensi peningkatan kadar TSH yang terjadi akibat pengaruh antitiroid PTU tidak menyebabkan kadar TSH turun dalam batas nilai rujukan. Keadaan ini juga memperkuat anggapan peneliti bahwa rendahnya rerata kadar TSH di bawah nilai rujukan pada minggu ke-1 tidak berpengaruh selama penelitian ini berlangsung.

Sampai saat ini para ahli endokrinologi dan metabolik sepakat bahwa *levothyroxine* merupakan obat pilihan untuk hipotiroidisme. *Levothyroxine* bertindak sebagai sumber untuk hormon tiroid aktif *triiodotironine* (T3), sebagai prohormon, *levothyroxine* tidak menghalangi komponen lain dari aksis tiroid, sehingga memungkinkan deiodinasi enzim untuk berfungsi dengan baik.²² Penurunan kadar TSH pada kontrol (+) membuktikan mekanisme kerja thyrox 0.009 mg/kgBB sebagai pengganti hormon *thyroxine* (T4) alami yang berperan sebagai prohormon untuk hormon tiroid aktif (T3) dalam memperbaiki gangguan fungsi tiroid akibat mekanisme penghambatan kerja enzim oleh PTU.³⁵ Pada penelitian ini, intervensi EEC dosis 0.1 g/kgBB/hari, 0.2 g/kgBB/hari, 0.4 g/kgBB/hari, 0.8 g/kgBB/hari, dan 1.6 g/kgBB/hari selama 6 minggu menurunkan nilai kadar TSH pada batas yang setara dengan *levothyroxine* 0,009 mg/kg BB/hari. Berbeda dengan kelompok perlakuan EEC dosis 0.2 g/kgBB/hari, 0.4 g/kgBB/hari, 0.8 g/kgBB/hari, dan 1.6 g/kgBB/hari, kelompok perlakuan EEC dosis 0.1 g/kgBB/hari

selain menurunkan nilai kadar TSH pada batas yang tidak berbeda bermakna dengan intervensi *levothyroxine* 0.009 mg/kg BB/hari, tetapi juga tidak berbeda bermakna dengan dengan kelompok tanpa intervensi. Pada keadaan tersebut peneliti berpendapat meskipun EEC dosis 0.1 g/kgBB/hari menurunkan kadar TSH pada batas nilai rujukan setara dengan *levothyroxine* 0.009 mg/kgBB/hari, EEC 0.1 g/kgBB/hari bukan merupakan dosis pilihan untuk menurunkan kadar TSH tikus jantan galur Wistar yang meningkat di atas batas nilai rujukan akibat pengaruh antitiroid PTU.

Selisih (Δ) penurunan rerata kadar TSH antar minggu ke-4 dan minggu ke-10 berguna untuk mengetahui besarnya perubahan kadar TSH setelah intervensi. Semakin besar selisih (Δ) rerata kadar TSH, maka semakin besar pengaruh intervensi terhadap penurunan kadar TSH. Demikian juga sebaliknya semakin kecil selisih (Δ) kadar TSH, maka semakin kecil pengaruh intervensi terhadap penurunan kadar TSH, penurunan kadar TSH pada penelitian ini dipengaruhi oleh kadar TSH sebelum intervensi dan variasi perlakuan ($p < 0.05$).

Hasil perhitungan menunjukkan, berturut-turut selisih (Δ) rerata kadar TSH kelompok penelitian dari yang terbesar adalah kelompok P5, P4, P3, Kontrol (+), P2, P1 dan Kontrol (-). Meskipun tidak ditemukan perbedaan bermakna selisih (Δ) rerata kadar TSH antar kelompok tersebut, tetapi hasil uji *Posthoc LSD* menunjukkan intervensi EEC dosis 1.6 g/kgBB/hari, 0.8 g/kgBB/hari, dan 0.4 g/kgBB/hari selama 6 minggu memberikan pengaruh lebih besar terhadap penurunan kadar TSH dibandingkan dengan *levothyroxine* 0.009 mg/kgBB/hari. Keadaan ini membuktikan

kemampuan EEC dosis 1.6 g/kgBB/hari, 0.8 g/kgBB/hari, dan 0.4 g/kgBB/hari lebih baik dibandingkan dengan *levothyroxine* 0.009 mg/kgBB/hari. Sedangkan pengaruh intervensi EEC dosis 0.2 dan 0.1 g/kgBB/hari terhadap penurunan kadar TSH lebih kecil dibandingkan dengan *levothyroxine* 0.009 mg/kgBB/hari.

Antitiroid PTU menyebabkan peningkatan kadar TSH melalui mekanisme umpan balik negatif akibat hambatan pembentukan/sintesis hormon tiroid (T3 dan T4) oleh kelenjar tiroid dan konversi T4 menjadi T3 di jaringan.³⁵ Mekanisme penurunan kadar TSH setelah pemberian *levothyroxine* 0.009 mg/kgBB/hari pada penelitian ini secara jelas telah dapat dipahami.²² Memperhatikan penelitian *Mahmood Vessal* (1995), dengan pembuktian manfaat *Physalis alkekengi* yang mengandung zat aktif *Physalis* yaitu *fisalin (steroid)* dalam meningkatkan aktivitas kelenjar hipofisis dan hipotalamus melalui mekanisme penurunan 50 persen aktivitas *lysyl-aminopeptidase* (Lys-AP) pada hipofisis *anterior/pituitari*, dan 45 persen aktifitas di basomedial *hypothalamus* (BMH) pada tikus betina dewasa.²⁵ Kami berpendapat, kemungkinan zat aktif yang sama yang terkandung dalam *Physalis angulata L* (ciplukan) memperbaiki metabolisme *Thyroid Releasing Hormone* (TRH) yang disekresikan oleh hipotalamus dan *Tiroid Stimulating Hormone* (TSH) yang disekresikan oleh hipofisis *anterior*. Dasar perubahan peningkatan kadar TSH sampel dalam penelitian ini adalah akibat pengaruh antitiroid PTU bukan akibat keadaan patologis tertentu pada tingkat hipofisis, hipotalamus, maupun kelenjar tiroid. Dugaan kami sementara, bahwa tidak menutup kemungkinan keadaan tersebut

menguntungkan pada hipotiroidisme akibat proses sekunder atau tersier tertentu, dimana gangguan sekresi hormon tiroid berhubungan dengan gangguan sekresi *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH) oleh kelenjar hipofisis atau akibat gangguan pelepasan *Thyrotropin Releasing Hormone* (TRH) oleh hipotalamus.^{1,6,7,8}

Sementara pada hipotiroid primer, kami berpendapat, jika mekanisme tersebut terjadi, maka kemungkinan besar akan menyebabkan kekacauan biosintesis hormon tiroid. Pada keadaan ini, memperbaiki metabolisme *Thyroid Releasing Hormone* (TRH) dan *Tiroid Stimulating Hormone* (TSH) merupakan tindakan yang peneliti sebut sebagai *contra negative feedback control*, akibatnya fungsi tiroid tidak akan pernah menjadi normal, bahkan sangat mungkin memperberat gangguan fungsi tiroid yang terjadi.

KESIMPULAN

Ekstrak Etanol Ciplukan (EEC) dosis 1.6 g/kgBB/hari, 0.8 g/kgBB/hari, dan 0.4 g/kgBB/hari memiliki pengaruh lebih besar dalam menurunkan kadar TSH tikus jantan galur Wistar yang meningkat di atas batas nilai rujukan akibat pengaruh antitiroid PTU.

SARAN

Perlu penelitian lanjutan untuk mengetahui zat aktif dan toksisitas *Physalis angulata L*/Ekstrak Etanol Ciplukan (EEC). Perlu penelitian lebih mendalam untuk *Physalis angulata L* Ekstrak Etanol Ciplukan (EEC).

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih disampaikan kepada Badan Litbang Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia selaku penyandang dana Riset Pembinaan IPTEKDOK 2014, Kepala Balai Litbang GAKI dan rekan-rekan peneliti di Balai Litbang GAKI Magelang, Unit Pengembangan Hewan Percobaan (UPHP) UGM Yogyakarta, Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu (LPPT) UGM Yogyakarta, Laboratorium Biokimia Balai Litbang GAKI Magelang. Penulis mengucapkan terima kasih kepada Prof. Dr. Yanni Sudyani, M. Agr yang telah memberikan bimbingan dan arahan kepada penulis sehingga karya tulis ini dapat terlaksana dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Haddad G, Kaufman S. Classification and Epidemiology of Thyroid Disease Thyroid Disorders with Cutaneous Manifestations. Springer Verlag London Limited; 2008: 13-22.
2. Black RE, Allen LH, Bhutta ZA, Caulfield LE, De Onis M, Ezzati M, et al. Maternal and Child Under Nutrition: Global and Regional Exposures and Health Consequences. *Lancet*. 2008, 371(9608):243-260.
3. Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet*. 2004; 363(9411):793-803.
4. Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, Anton B, Ladenson PW. Clinical Review: Prevalence and Incidence of Endocrine and Metabolic Disorders in The United States: A Comprehensive Review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(6):1853-78.
5. Bornschein A, PazFilho G, Graf H, de Carvalho GA. Treating Primary

- Hypothyroidism with Weekly Doses of Levothyroxine: A Randomized, Single Blind, Crossover Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;564.
6. Vaidya B, Pearce Simon HS. Management of Hypothyroidism in Adult. *BMJ*, 2008; 337: 284-289.
 7. Soewondo P, Cahyanur R. Hipotiroidisme dan Gangguan Akibat Kekurangan Yodium. Dalam: Penatalaksanaan Penyakit-Penyakit Tiroid bagi Dokter. Departemen Ilmu Penyakit dalam FKUI/RSUPNKM. Jakarta. Interna publishing; 2008.
 8. McDermott MT, Ridgway EC. Subclinical Hypothyroidism is Mild Thyroid Failure and Should be Treated. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4585-4590.
 9. ATA (The American Thyroid Association), Thyroid Function Test, 2014;1-2.
 10. Schiefer R, Fatourech V, Laboratory Diagnosis of Thyroid Disease. Disorders with Cutaneous Manifestations. *Springer Verlag London Limited*; 2008: 23-34.
 11. Nicoloff J, Spencer C. Clinical Review 12: The Use and Misuse of The Sensitive Thyrotropin Assays. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71:553-558.
 12. Bagattoli RM, Vaisman M, Lima JS, Ward LS. Estudo de Adesão ao Tratamento do Hipotiroidismo. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2000;44(6):483-7.
 13. Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR. Levothyroxine Therapy in Patients with Thyroid Disease. *Ann Intern Med.* 1993;119(6):492-502.
 14. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor GM, Ridgway EC. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Arch Intern Med.* 2000;160(4):526-34.
 15. Somwaru LL, Arnold AM, Joshi N, Fried LP, Cappola AR. High Frequency of and Factors Associated with Thyroid Hormone Over Replacement and Under Replacement in Men and Women Aged 65 and Over. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(4):1342-5.
 16. Wiersinga WM. Thyroid Hormone Replacement Therapy. *Horm Res.* 2001;56(1):74-81.
 17. John Kalarickal J, Pearlman G, Carlson HE. New Medications Which Decrease Levothyroxine Absorption. *Thyroid.* 2007;17(8):763-5.
 18. Montaserti A, Pourheydar M, Khazaei M, Ghorbani R. Anti Fertility Effects of Physalis Alkekengi Alcoholic Extract in Female Rat. *Iranian Journal of Reproductive Medicine.* 2007;5(1):13-16.
 19. Giorgetti M, Rossi L, Rodrigues E. Brazilian Plants with Possible Action on The Central Nervous System A Study of Historical Source from 16th to 19th Century. *Brazilian Journal of Pharmacognosy.* 2011;21(3):37-555.
 20. Sanchooli N. Antidiabetic Properties of Physalis Alkekengi Extract in Alloxan Induced Diabetic Rats. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological, and Chemical Sciences.* 2011; 2(1):168-173.
 21. Soares MBP, Brustolim D, Santos LA, Bellintani MC, Paiva FP, Ribeiro YM, et al. Physalins B, F and G, Seco-Steroids Purified From Physalis Angulata L, Inhibit Lymphocyte Function And Allogeneic Transplant Rejection. *Int Immunopharmacol.* 2006;6:408-14.
 22. Vieira AT, Pinho V, Lepsch, LB, Scavone C, Ribeiro IM, Tomassini T et al. Mechanisms of The Anti-Inflammatory Effects of The Natural

- Secosteroids Physalins in A Model of Intestinal Ischaemia and Reperfusion Injury. *British Journal of Pharmacology*. 2005; 146: 244–251.
23. Foroosh SS, Ashtiyani SC, Akbarpour B, Attari MM, Zarei A, Ramazani M. The Effect of Alcoholic Extract of Physalis Alkekengi on Serum Concentration of Thyroid Hormones In Rats. *Zahedan Journal of Research in Medical Science*, 2012;14(5): 7-11.
 24. Chiang HC, Jaw SM, Chen CF, Kan WS. Inhibitory Effects of Physalin B and Physalin F on Various Human Leukemia Cells in Vitro. *Anticancer Res*. 1992; 12: 155-162.
 25. Vessal M, Yazdanian M. Comparison of The Effects of An Aqueous Extract of Physalis Alkekengi Fruits and/ or Various Doses of 17-Beta-Estradiol on Rat Estrous Cycle and Uterine Glucose 6 Phosphate Dehydrogenase Activity. *Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol*.1995; 112(2):229-236.
 26. Susbiantonny A, Wahyuningrum SN. Pengaruh Perasan Buah Ciplukan (*Physalis angulata* L) terhadap Kadar TSH dan FT4 Mencit Galur Swiss. *Laporan Penelitian Risbinkes Badan Litbangkes*; 2012.
 27. Shah H. Sample Size In Animal Studies: How to Calculate The Sample Size for Animal Studies. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*. 2011; (1):35-39.
 28. Laurence and Bacharach AL. Evaluation of Drug Activities, Academic Press, London; 1964.
 29. Cettour PRose, Theander C-Carrillo, Asensio C, Klein M, Visser TJ, Burger AG et al. *Hypothyroidism in Rats Decreases Peripheral Glucose Utilisation, A Defect Partially Corrected by Central Leptin Infusion*. 2005; 48(4):624-633.
 30. Bornschein A, Paz-Filho G, Graf H, de Carvalho G.A. Treating Primary Hypothyroidism with Weekly Doses of Levothyroxine: A Randomized, Single Blind, Crossover Study. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2012;56(4): 250-258.
 31. Departemen Kesehatan. *Sediaan Galenik*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 1986.
 32. Cooper DS, Ridgway EC. Clinical Management of Patients with Hyperthyroidism. *Med Clin N Am*. 1986;69: 953.
 33. Romaldini JH. Management of Hyperthyroidism with High Dosage of Antithyroid Drugs (ATD) Associated with Triiodothyronine (T3). In: A. *Tjokropawiro, ED: VII International Thyroid*. Sydney Australia, February 3 – 8 – 1980. Selected Abstracts, 1980.
 34. Hershman JM. Regulation of Thyroid Hormone Production and Measurement of Thyrotropin. *Thyroid Function Testing, Springer Science and Business Media-LLC*. 2010;81:71-104.
 35. Boron WF and Boulpaep EL. *Medical Physiology Update Edition*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.