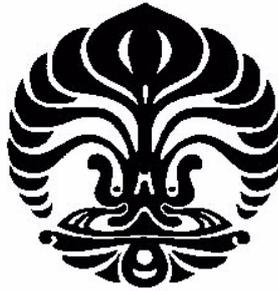


**PENGARUH PEMBERIAN OBAT LS SECARA ORAL  
TERHADAP NILAI HEMATOKRIT, EOSINOFIL, DAN KADAR  
HEMOGLOBIN TIKUS PUTIH**

**REZA NUGRAHA**

**0305250522**



**UNIVERSITAS INDONESIA  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
PROGRAM SARJANA EKSTENSI  
DEPARTEMEN FARMASI  
DEPOK  
2008**

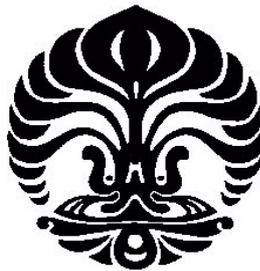
**PENGARUH PEMBERIAN OBAT LS SECARA ORAL  
TERHADAP NILAI HEMATOKRIT, EOSINOFIL, DAN KADAR  
HEMOGLOBIN TIKUS PUTIH**

**Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar  
Sarjana Farmasi**

**Oleh :**

**REZA NUGRAHA**

**0305250522**



**DEPOK**

**2008**

**SKRIPSI : PENGARUH PEMBERIAN OBAT LS SECARA ORAL  
TERHADAP NILAI HEMATOKRIT, EOSINOFIL, DAN  
KADAR HEMOGLOBIN TIKUS PUTIH**

**NAMA : REZA NUGRAHA**

**NPM : 0305250522**

**SKRIPSI INI TELAH DIPERIKSA DAN DISETUJUI**

**DEPOK, JULI 2008**



**Fadlina Chany S, Apt, MSi**

**PEMBIMBING I**



**Dra. Farida Ibrahim**

**PEMBIMBING II**

**Tanggal Lulus Ujian Sidang Sarjana : 18 Juli 2008**

**Penguji I : Dr. Berna Elya, MSi**

**Penguji II : Dra. Juheini, MSi**

**Penguji III : Drs. Umar Mansur, MSc**



## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT, yang telah memberikan taufik dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan segenap ilmu dan kesabaran. Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana pada Departemen Farmasi FMIPA UI.

Tidak lupa penulis mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada segala pihak yang telah memberikan bantuannya selama masa penelitian dan penyusunan skripsi ini, yaitu kepada :

1. Bapak Dr. Yahdiana H, MS selaku Ketua Departemen Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia.
2. Bapak Dr. Abdul Mun'im, MS selaku Ketua Program Sarjana Ekstensi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam.
3. Ibu Dra. Azizahwati MS, selaku pembimbing akademis yang telah memberikan saran dan dukungan selama masa pendidikan.
4. Ibu Fadlina Chany S, Apt, MSi, selaku pembimbing I yang telah memberikan bimbingan, saran dan ilmu selama masa penelitian hingga skripsi ini tersusun.
5. Ibu Dra. Farida Ibrahim, selaku pembimbing II yang telah membimbing serta mencurahkan perhatian dan waktunya hingga skripsi ini selesai.
6. Seluruh dosen, staf administrasi dan karyawan Departemen Farmasi FMIPA UI atas segala ilmu dan kontribusi yang diberikan.

7. Rekan-rekan Ekstensi Farmasi 2005 & 2006 yang telah mengisi hidup selama masa perkuliahan dan sahabat-sahabat penulis yaitu munatsir, hendrikus, amat. Terima kasih kepada 'wanita-wanita' di Pondok Firdaus yang telah memberikan pinjaman tugas maupun catatan kuliahnya. ;-D
8. Rekan-rekan Laboratorium Penelitian Farmakologi Farmasi FMIPA UI, Alef, Mutiara, Tia, Nining, Lifa, Yuli, Anita, terima kasih atas segala keringat, kerjasama team, dan keikhlasan hati kalian selama ini.
9. Keluargaku, Papah, Mamah, Uni dan Mas Kosim yang senantiasa mencurahkan kasih sayang, perhatian dan mendoakan penulis.
10. Dan... untuk istri.. dan anak-anakku tercinta..... di 'kemudian hari'...  
" inilah nak, skripsi ayah... waktu ayah pernah kuliah dulu..." ;-)
10. Semua pihak yang telah membantu penulis.

Meskipun dalam penulisan skripsi ini penulis telah bekerja dengan sekuat tenaga dan pikiran, penulis menyadari bahwa penelitian dan penulisan skripsi ini masih kurang sempurna, mudah-mudahan dengan segala kelebihan dan kekurangannya skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak.

Depok, Juni 2008

Penulis

## ABSTRAK

Hiperlipidemia dapat menimbulkan penyakit kardiovaskuler yang dapat berakibat kematian. Peningkatan kadar kolesterol total dan LDL di darah diketahui menjadi faktor risiko utama penyakit jantung koroner. Pengembangan obat baru golongan statin (obat LS) sebagai obat hipolipidemik diharapkan dapat meningkatkan efek terapi yang diinginkan dan mengurangi efek samping. Penggunaan obat LS sebagai terapi hiperlipidemia diberikan dalam jangka waktu lama dan berulang, sehingga perlu diuji keamanannya untuk mengamati gejala toksik yang mungkin terjadi akibat pemberian. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian obat LS secara oral selama 90 hari terhadap nilai hematokrit, eosinofil dan kadar hemoglobin tikus putih galur *Sprague Dawley*. Pada penelitian ini hewan uji dibagi dalam 4 kelompok; yaitu 3 kelompok perlakuan yang masing-masing diberi larutan uji dengan dosis 1,8; 3,6; dan 7,2 mg/200g BB, dan kelompok kontrol yang diberi larutan CMC 0,5%. Masing-masing kelompok terdiri dari 10 ekor tikus jantan dan 10 ekor betina yang ditempatkan secara terpisah. Pemeriksaan nilai hematokrit, eosinofil, dan kadar hemoglobin dilakukan pada hari ke-46 dan 91. Berdasarkan hasil uji statistik (ANOVA) satu arah diperoleh bahwa pemberian obat LS tidak mempengaruhi nilai hematokrit, eosinofil, dan kadar hemoglobin tikus putih ( $p \geq 0,05$ ).

Kata kunci : Hiperlipidemia, Hematokrit, Eosinofil, Hemoglobin  
X + 70 hlm.; gbr.; tab.; lamp  
Bibliografi : 32 (1978-2007)

## ABSTRACT

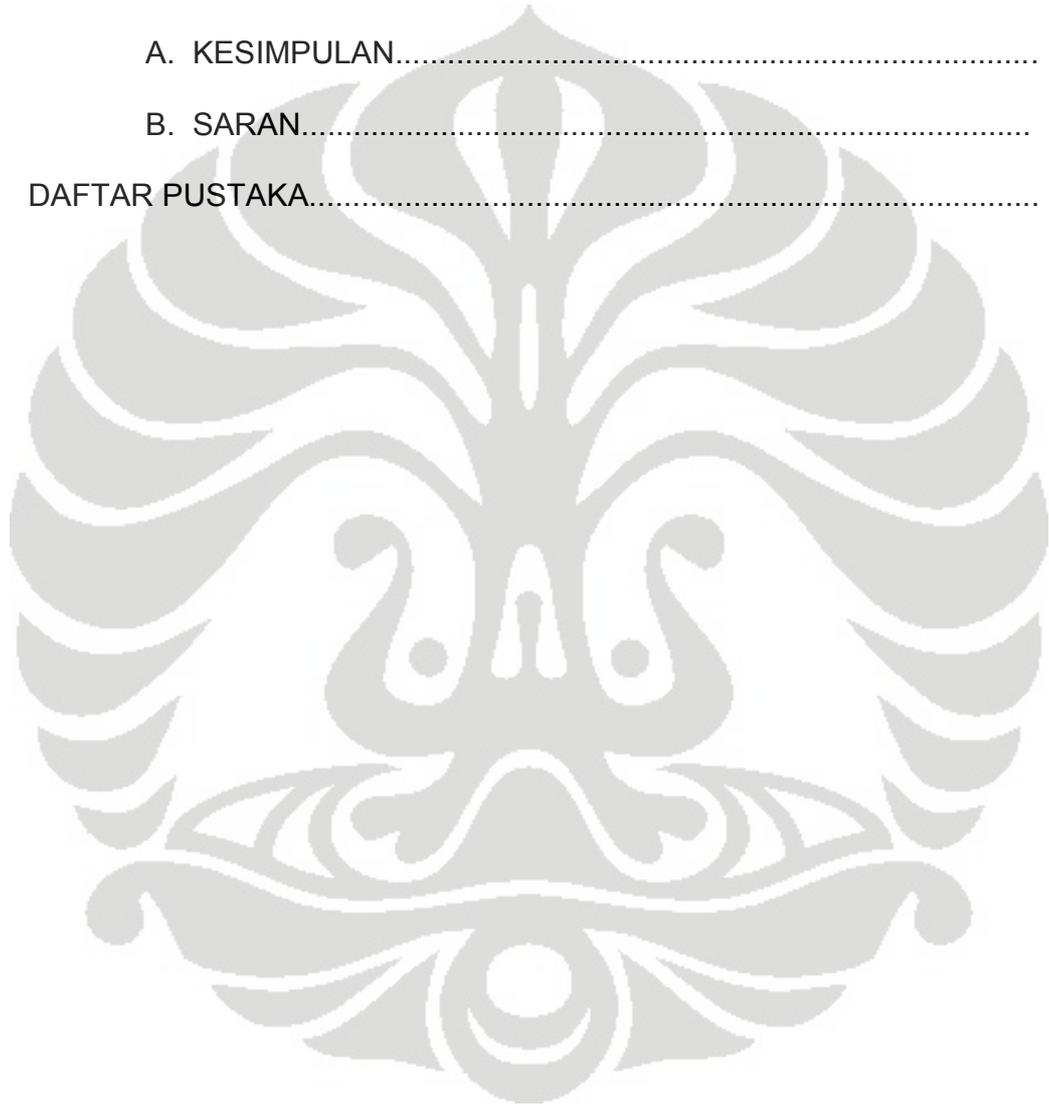
Hyperlipidaemia could triggering the cardiovascular disease which could end by the death. The elevation of total chollesterol and LDL in the blood were known as a main risk factor of coronary heart disease. The research of new drug in statin group (LS drug) as hypolipidemic drugs is expected to increase the therapeutic effect that is wanted and lowering the side effects. LS drug that is used in therapy of hyperlipidaemia is given repeatedly in a long period of time. So, the safety is need to be evaluated in order to observe the toxic symptoms that might be occure during therapy. The aim of this research was to know the influence of LS drug that was given orally for 90 days towards the haematocrit value, eosinophils and haemoglobin concentration of albino rats strain *Sprague Dawley*. In this experiment, the experimental animals were divided into 4 groups; there are 3 groups of experimental which each group were given LS drug with the doses 1,8; 3,6; and 7,2 mg/200g body weight, and one control group that was given CMC 0,5%. Each group consist of 10 males and 10 females that were placed separately. The evaluation of haematocrit value, eosinophils and haemoglobin concentration was done in the days of 46 and 91. According to statistical analysis by one way ANOVA, it was known that giving LS drug didn't influence the haematocrit value, eosinophils and haemoglobin concentration of albino rats ( $p \geq 0,05$ ).

Keywords : Hyperlipidaemia, Haematocrit, Eosinophils, Haemoglobin  
X + 70 pg.; pic.; tab.; encl  
Bibliography : 32 (1978-2007)

## DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR.....	i
ABSTRAK.....	iii
ABSTRACT.....	iv
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR GAMBAR.....	vii
DAFTAR TABEL.....	viii
DAFTAR LAMPIRAN.....	x
BAB I. PENDAHULUAN	
A. LATAR BELAKANG.....	1
B. TUJUAN.....	4
C. HIPOTESIS.....	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
A. UJI KEAMANAN.....	5
B. HIPERLIPIDEMIA.....	6
C. DARAH.....	9
BAB III. BAHAN DAN CARA KERJA	
A. ALAT.....	13
B. BAHAN.....	13
C. CARA KERJA.....	14

BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	
A. HASIL PENGAMATAN.....	22
B. PEMBAHASAN.....	25
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	
A. KESIMPULAN.....	30
B. SARAN.....	30
DAFTAR PUSTAKA.....	31



## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Pengambilan darah dari sinus orbital mata.....	36
2. Skema pembuatan sediaan apus dan perhitungan eosinofil .....	37
3. Diagram batang nilai hematokrit pada keempat kelompok tikus jantan setelah perlakuan selama 90 hari.....	38
4. Diagram batang nilai hematokrit pada keempat kelompok tikus betina setelah perlakuan selama 90 hari.....	39
5. Diagram batang jumlah eosinofil pada keempat kelompok tikus jantan setelah perlakuan selama 90 hari.....	40
6. Diagram batang jumlah eosinofil pada keempat kelompok tikus betina setelah perlakuan selama 90 hari.....	41
7. Diagram batang kadar hemoglobin pada keempat kelompok tikus jantan setelah perlakuan selama 90 hari.....	42
8. Diagram batang kadar hemoglobin pada keempat kelompok tikus betina setelah perlakuan selama 90 hari.....	43

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Bagan Percobaan.....	15
2. Nilai Hematokrit Rata-rata Tikus Putih Jantan Pada Hari Ke-46 dan 91.....	22
3. Nilai Hematokrit Rata-rata Tikus Putih Betina Pada Hari Ke-46 dan 91.....	22
4. Jumlah Eosinofil Rata-rata Tikus Putih Jantan Pada Hari Ke-46 dan 91.....	23
5. Jumlah Eosinofil Rata-rata Tikus Putih Betina Pada Hari Ke-46 dan 91.....	23
6. Kadar Hemoglobin Rata-rata Tikus Putih Jantan Pada Hari Ke-46 dan 91.....	24
7. Kadar Hemoglobin Rata-rata Tikus Putih Betina Pada Hari Ke-46 dan 91.....	24
8. Persentase Hematokrit Kelompok Tikus Putih Jantan Pada Hari Ke-46 dan 91.....	45
9. Persentase Hematokrit Kelompok Tikus Putih Betina Pada Hari Ke-46 dan 91.....	47
10. Persentase Eosinofil Kelompok Tikus Putih Jantan Pada Hari Ke-46 dan 91.....	49
11. Persentase Eosinofil Kelompok Tikus Putih Betina Pada Hari Ke-46 dan 91.....	51
12. Kadar Hemoglobin Kelompok Tikus Putih Jantan Pada Hari Ke-46 dan 91.....	53
13. Kadar Hemoglobin Kelompok Tikus Putih Betina Pada Hari Ke-46 dan 91.....	55

14. Data signifikansi uji distribusi normal (Uji <i>Shapiro Wilk</i> ) ( $p \geq 0,05$ ) (SPSS 15.0).....	57
15. Data signifikansi uji kesamaan varians (Uji <i>Levene</i> ) ( $p \geq 0,05$ ) (SPSS 15.0).....	58
16. Data signifikansi analisis variansi (ANAVA / Uji F) ( $p \geq 0,05$ ) (SPSS 15.0).....	58



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Cara Penetapan Dosis.....	60
2. Cara Pembuatan Larutan Uji.....	61
3. Uji Distribusi Normal <i>Saphiro-Wilk</i> Terhadap Parameter Hematologi Pada Hari ke-46, 91.....	62
4. Uji Homogenitas Varian <i>Levene</i> Terhadap Parameter Hematologi Pada Hari ke-46, 91.....	63
5. Uji Analisis Varian Satu Arah Terhadap Parameter Hematologi Pada Hari ke-46, 91.....	64
6. Uji Distribusi Normal <i>Saphiro-Wilk</i> Terhadap Hematokrit Tikus-Jantan Pada Hari Ke-46.....	65
7. Uji Homogenitas Varian <i>Levene</i> Terhadap Hematokrit Tikus Jantan Pada Hari Ke-46.....	66
8. Uji Analisis Varian Satu Arah Terhadap Hematokrit Tikus Jantan Pada Hari Ke-46.....	67
9. Uji Distribusi Normal <i>Saphiro-Wilk</i> Terhadap Hematokrit Tikus-Jantan Pada Hari Ke-91.....	68
10. Uji Homogenitas Varian <i>Levene</i> Terhadap Hematokrit Tikus Jantan Pada Hari Ke-91.....	69
11. Uji Analisis Varian Satu Arah Terhadap Hematokrit Tikus Jantan Pada Hari Ke-91.....	70

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. LATAR BELAKANG**

Pada masa kini pola dan gaya hidup modern semakin berkembang di dalam masyarakat. Fenomena tersebut disambut baik sebagai wujud kemajuan pembangunan dan perkembangan teknologi. Namun di sisi lain modernisasi menyebabkan peningkatan pola hidup, kebiasaan makan berlebihan yang mengandung lemak dan berkolesterol tinggi, terlalu banyak merokok serta kurang istirahat. Kecenderungan hidup tidak sehat tersebut dapat merugikan karena dapat mencetuskan berbagai penyakit, seperti pembuluh darah dan jantung yang dapat berakibat fatal seperti kematian (1).

Di berbagai belahan dunia, terutama pada masyarakat maju, penyakit kardiovaskuler telah lama menjadi pembunuh nomor satu. Pada tahun 2005, menurut World Health Organization (WHO), penyakit kardiovaskuler diperkirakan telah menyebabkan kematian sebanyak 17,5 juta jiwa di seluruh dunia atau sekitar 30 % dari seluruh penyebab kematian di dunia. Di Indonesia, penyakit jantung dan pembuluh darah menduduki peringkat pertama sebagai penyebab umum kematian, berdasarkan data Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) tahun 1995 dan Survei Kesehatan Nasional tahun 2001. Berdasarkan data SKRT tahun 2004, prevalensi penduduk dengan usia lebih dari 15 tahun yang menderita penyakit jantung menurut diagnosis tenaga kesehatan adalah sebesar 2,2 % (2,3).

Peningkatan kadar kolesterol total dan LDL di darah diketahui menjadi faktor risiko utama penyakit jantung koroner. Studi klinik telah menunjukkan bahwa dengan menurunkan tingkat kolesterol LDL dapat mengurangi faktor risiko terjadinya penyakit jantung koroner (4).

Pada umumnya hiperlipidemia ringan masih dapat dikendalikan dengan hanya melakukan diet rendah lemak jenuh dan rendah kalori. Namun pada kasus berat atau bersifat herediter yang sering menyerang pada usia muda, maka diet saja tentu kurang adekuat dan perlu digunakan obat-obat antihiperlipidemia yang mampu mengendalikan kadar plasma kolesterol, trigliserida atau keduanya dengan baik (5).

Penghambat HMG-CoA reduktase merupakan obat antihiperlipidemia. Empat penghambat HMG-CoA reduktase yang telah dipelajari pada manusia, yaitu mevastatin, lovastatin, pravastatin dan simvastatin, memperlihatkan efek yang sama terhadap lipid plasma. Diantara penghambat HMG-CoA reduktase tersebut, data yang terbanyak adalah mengenai lovastatin. Lovastatin sendiri sudah digunakan secara luas di Amerika Serikat mulai tahun 1987. Lovastatin merupakan inhibitor dari 3-hydroxy-3methylglutaryl-coenzyme A reductase (HMG-CoA reduktase), sebuah enzim yang mengkatalisis perubahan HMG-CoA menjadi mevalonate (6,7).

Suatu senyawa yang baru ditemukan baik hasil isolasi maupun sintesis terlebih dulu diuji dengan serangkaian uji farmakologik pada hewan coba (uji praklinik). Bila ditemukan suatu aktivitas farmakologik yang mungkin bermanfaat, maka senyawa tersebut akan diteliti lebih lanjut. Sebelum calon

obat baru dapat dicobakan pada manusia, dibutuhkan waktu beberapa tahun untuk meneliti sifat farmakodinamik, farmakokinetik, dan efek toksiknya pada hewan coba. Semuanya ini diperlukan untuk memperkirakan dosis efektif dan memperkecil risiko penelitian pada manusia.

Berbagai upaya pengembangan terus dilakukan untuk meningkatkan efek terapi yang diinginkan dan mengurangi efek samping, yaitu dengan mensintesis obat baru golongan statin. Salah satu hasil sintesis obat baru golongan statin adalah serbuk obat LS. Dari hasil uji praklinik yang telah dilakukan sebelumnya, menunjukkan bahwa serbuk obat LS berkhasiat sebagai agen hipolipidemik. Obat LS terbukti dapat menurunkan kadar LDL dan meningkatkan kadar HDL pada dosis 3,6 mg/ 200 g BB (8). Penggunaan obat LS dalam terapi hiperlipidemia dilakukan dalam jangka waktu lama dan berulang. Oleh karena itu, perlu diuji keamanannya sebelum diperbolehkan penggunaannya secara luas.

Pengujian keamanan dilakukan untuk mengevaluasi pengaruh pemberian obat LS terhadap nilai hematokrit, eosinofil, dan kadar hemoglobin tikus putih yang diberikan selama 90 hari.

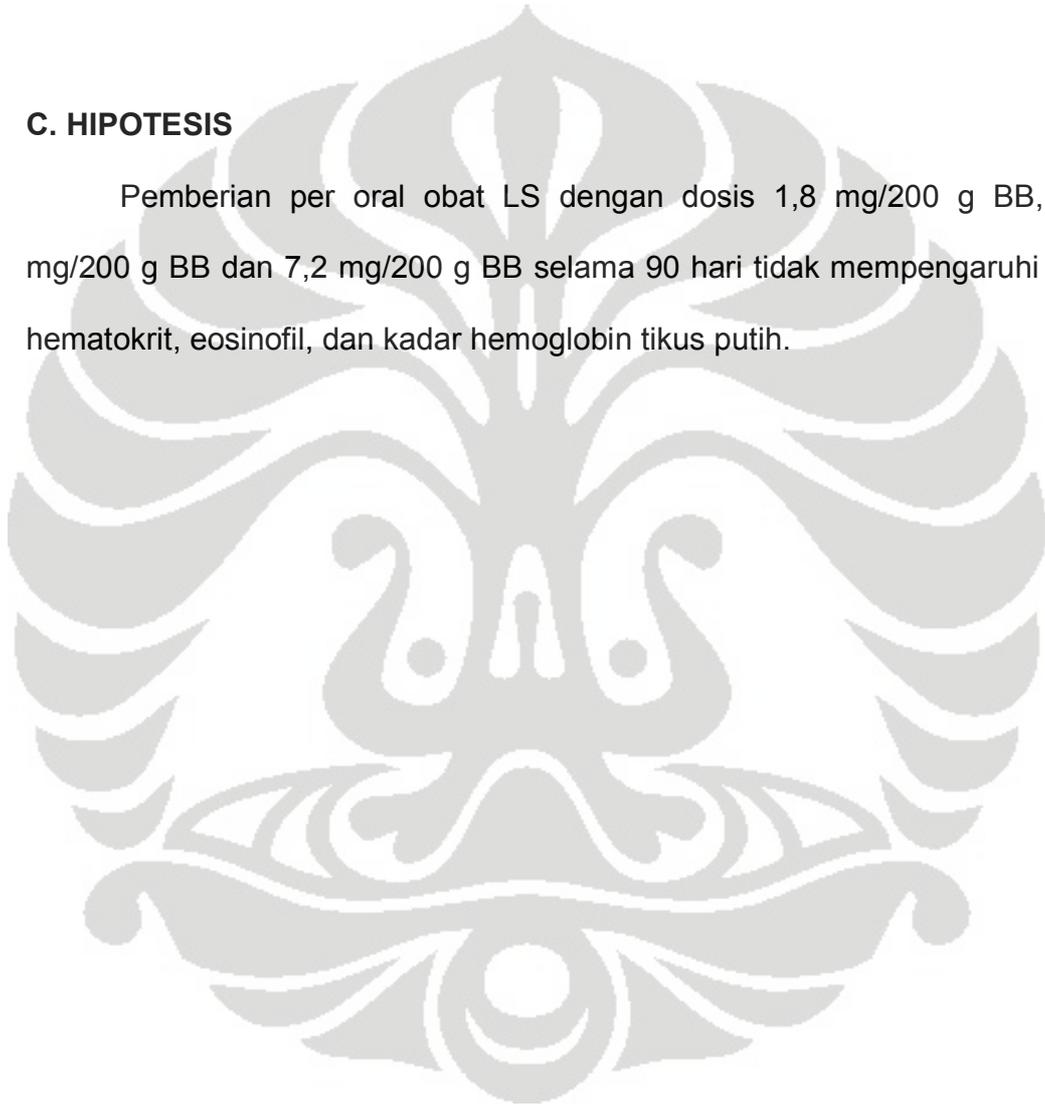
Penelitian tentang hematologi penting untuk klinik, karena morfologi, jumlah dan perbandingan berbagai macam jenis sel-sel merupakan indikator dari berbagai perubahan patologis dalam tubuh (9).

## **B. TUJUAN PENELITIAN**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian obat LS secara oral selama 90 hari terhadap nilai hematokrit, eosinofil, dan kadar hemoglobin tikus putih.

## **C. HIPOTESIS**

Pemberian per oral obat LS dengan dosis 1,8 mg/200 g BB, 3,6 mg/200 g BB dan 7,2 mg/200 g BB selama 90 hari tidak mempengaruhi nilai hematokrit, eosinofil, dan kadar hemoglobin tikus putih.



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. UJI KEAMANAN

Penelitian toksisitas pada hewan coba sering mengungkapkan serangkaian efek akibat pajanan toksikan dalam berbagai dosis untuk berbagai masa pajanan. Untuk meneliti berbagai efek yang berhubungan dengan masa pajanan, penelitian toksikologi biasanya dibagi menjadi tiga kategori : (1) *Uji toksisitas akut* dilakukan dengan memberikan zat kimia yang sedang diuji sebanyak satu kali, atau beberapa kali dalam jangka waktu 24 jam; (2) *Uji toksisitas jangka pendek* (juga dikenal sebagai penelitian subakut atau subkronik) dilakukan dengan memberikan bahan tersebut berulang-ulang, biasanya setiap hari atau lima kali seminggu, selama jangka waktu kurang lebih 10% dari masa hidup hewan, yaitu tiga bulan untuk tikus dan satu atau dua tahun untuk anjing. (3) *Uji toksisitas jangka panjang* dilakukan dengan memberikan zat kimia berulang-ulang selama masa hidup hewan coba atau sekurang-kurangnya sebagian besar dari masa hidupnya, misalnya 18 bulan untuk mencit, 24 bulan untuk tikus, dan 7-10 tahun untuk anjing dan monyet (10).

Uji toksisitas subkronik menyangkut pemeriksaan analitis yang bertujuan untuk menentukan efek obat pada kimia darah dan sel-sel darah, kimia urin, dan fungsi organ tertentu, apabila obat tersebut diberikan kepada hewan uji secara berulang-ulang, biasanya setiap hari selama masa waktu

tiga sampai empat bulan. Hematologi klinis, kimia darah, dan analisis urin dikerjakan sekurang-kurangnya setiap interval empat minggu dan sesaat sebelum pengakhiran eksperimennya (11).

## **B. HIPERLIPIDEMIA**

Hiperlipidemia adalah suatu keadaan dimana kadar kolesterol darah, trigliserida atau kombinasi keduanya melebihi dari batas normal. Peningkatan terhadap konsentrasi lipoprotein menarik perhatian dunia pengobatan karena dapat mempercepat terjadinya aterosklerosis (12).

Aterosklerosis adalah suatu penyakit arteri degeneratif progresif yang menyebabkan oklusi atau sumbatan pada pembuluh yang terkena, sehingga aliran darah melalui pembuluh tersebut berkurang. Diperkirakan bahwa aterosklerosis berawal dari suatu ateroma, yaitu tumor jinak nonkanker pada sel-sel otot polos di dalam dinding pembuluh darah. Sel-sel ini bermigrasi dari lapisan otot pada pembuluh darah ke posisi tepat di bawah lapisan endotel, tempat sel-sel tersebut terus membelah diri dan membesar. Kemudian, kolesterol dan lemak lain menumpuk di sel-sel otot polos abnormal ini dan membentuk plak. Plak menonjol ke dalam lumen pembuluh seiring pertumbuhannya. Plak yang menebal mengganggu pertukaran nutrisi di sel-sel dinding arteri yang terkena, sehingga terjadi degenerasi dinding disekitar plak (13).

Plak aterosklerotik yang membesar dapat merobek lapisan endotel yang menutupinya, sehingga darah bertemu kolagen (komponen jaringan

ikat). Jika trombosit berkontak dengan kolagen di tempat kerusakan pembuluh, trombosit akan melekat ke tempat tersebut dan membentuk bekuan darah (trombus). Trombus dapat membesar secara perlahan sampai menyumbat total pembuluh di tempat tersebut, atau aliran darah di pembuluh tersebut menyebabkan trombus terlepas dari perlekatannya (13).

Bekuan darah yang beredar bebas tersebut (embolus), dapat menyumbat total pembuluh yang lebih kecil sewaktu mengalir ke hilir. Pada saat suatu pembuluh koroner tersumbat total, jaringan jantung yang diperdarahi oleh pembuluh tersebut segera mati akibat kekurangan O<sub>2</sub> dan timbul serangan jantung (14).

Terdapat dua sumber kolesterol untuk tubuh, yaitu (13):

1. Asupan kolesterol melalui makanan, dengan produk-produk hewani, misalnya kuning telur, daging merah, dan mentega sebagai sumber utama lipid ini. Lemak hewani mengandung kolesterol, sedangkan lemak nabati tidak.
2. Pembentukan kolesterol oleh hati.

Sebagian besar kolesterol dalam darah terikat ke protein-protein plasma tertentu dalam bentuk kompleks lipoprotein, yang larut dalam darah. Terdapat tiga komponen utama, yang diberi nama berdasarkan kepadatan protein dibandingkan lipid (13):

1. Lipoprotein berdensitas tinggi (*high density lipoprotein*, HDL), yang proteinnya paling banyak dan kolesterolnya paling sedikit.

2. Lipoprotein berdensitas rendah (*low density lipoprotein*, LDL), yang proteinnya lebih sedikit dan kolesterolnya lebih banyak.
3. Lipoprotein berdensitas sangat rendah (*very low-density lipoprotein*, VLDL), yang proteinnya paling sedikit dan lipidnya paling banyak, tetapi lipid yang dibawanya adalah lemak netral, bukan kolesterol.

Kolesterol yang diangkut di dalam kompleks LDL diberi nama kolesterol 'jahat', karena kolesterol diangkut ke sel, termasuk sel-sel yang melapisi bagian dalam dinding pembuluh, oleh LDL. Sebaliknya, kolesterol yang diangkut dalam kompleks HDL disebut sebagai kolesterol 'baik', karena HDL mengeluarkan kolesterol dari sel dan memindahkannya ke hati untuk dieliminasi dari tubuh (15).

Bukti yang ada mengisyaratkan bahwa kecenderungan mengalami aterosklerosis secara bermakna meningkat jika kadar LDL meningkat. Risiko aterosklerosis berbanding terbalik dengan konsentrasi HDL dalam darah, yaitu peningkatan kadar HDL dikaitkan dengan penurunan insidens penyakit jantung aterosklerotik (16).

Kadar kolesterol total yang ideal adalah kurang dari 200 mg/dL. Bila mencapai lebih dari 250 mg/dL dianggap berbahaya. Sedangkan kadar kolesterol LDL tidak boleh lebih dari 130 mg/dL dan kadar kolesterol HDL tidak boleh kurang dari 40 mg/dL. Jika kurang dari 40 mg/dL, maka kemampuan untuk mengeliminasi kolesterol menjadi berkurang. Kadar HDL harus meliputi lebih dari 25% dari kadar kolesterol total. Sebagai faktor resiko dari penyakit jantung atau *stroke*, kadar kolesterol total tidak terlalu penting

dibandingkan dengan perbandingan kolesterol total dengan kolesterol HDL atau perbandingan kolesterol LDL dengan kolesterol HDL (17).

## **C. DARAH**

Darah membentuk sekitar 8 % dari berat tubuh total dan memiliki volume rata-rata 5 liter pada wanita dan 5,5 liter pada pria. Darah terdiri dari tiga jenis unsur sel khusus, *eritrosit*, *leukosit*, dan *trombosit*, yang terendam dalam cairan kompleks *plasma* (13).

### **1. Hematokrit**

Hematokrit adalah perkiraan volume eritrosit padat persatuan volume darah. Nilai normalnya adalah 40-50% pada pria dewasa, dan 35-45% pada wanita dewasa. Hematokrit dapat ditentukan dengan mensentrifugasi darah di dalam tube gelas yang seragam ukurannya, pada kecepatan dan waktu tertentu. Darah yang ditampung dan dicegah dari pembekuan dengan menambahkan antikoagulan, akan berpisah bila disentrifugasi menjadi lapisan-lapisan yang menggambarkan sifat heterogennya (18, 19).

Nilai hematokrit ini digunakan untuk mengetahui ada tidaknya anemia dan digunakan juga untuk menghitung nilai eritrosit rata-rata (20).

Pada tikus normal, nilai hematokrit yaitu sebesar 47% bervariasi pada jenis, umur dan jenis kelamin (21).

## 2. Leukosit

Jumlah total leukosit manusia dalam keadaan normal berkisar antara 5 sampai 10 juta sel per mililiter darah, dengan rata-rata 7 juta sel/ml, yang dinyatakan sebagai jumlah sel darah putih rerata  $7.000/\text{mm}^3$  (13).

Terdapat lima jenis leukosit yang bersirkulasi, yaitu neutrofil, eosinofil, basofil, monosit dan limfosit, masing-masing dengan struktur dan fungsi yang khas. Semua jenis leukosit tersebut berukuran sedikit lebih besar daripada eritrosit (13).

Kelima jenis leukosit tersebut dibagi ke dalam dua kategori utama, bergantung pada gambaran nukleus dan ada tidaknya granula di sitoplasma sewaktu dilihat dibawah mikroskop. Neutrofil, eosinofil, dan basofil dikategorikan sebagai *granulosit* (sel yang mengandung granula) *polimorfonukleus* (banyak bentuk nukleus). Nukleus sel-sel ini tersegmentasi menjadi beberapa lobus dengan beragam bentuk, dan sitoplasma dari sel-sel granulosit tersebut mengandung banyak granula terbungkus membran. Terdapat tiga jenis granulosit berdasarkan afinitasnya terhadap zat warna: *eosinofil* memiliki afinitas terhadap zat warna merah eosin. *Basofil* cenderung menyerap zat warna biru basa, dan *neutrofil* bersifat netral, tidak memperlihatkan kecenderungan zat warna. Monosit dan limfosit dikenal sebagai *agranulosit* (sel tanpa granula) *mononukleus* (satu nukleus). Keduanya memiliki sebuah nukleus

besar tidak bersegmen dan sedikit granula. *Monosit* lebih besar daripada limfosit dan memiliki nukleus berbentuk oval atau seperti ginjal. *Limfosit*, leukosit terkecil, mempunyai sitoplasma yang lebih sedikit, dan ditandai oleh nukleus bulat besar yang menempati sebagian besar sel (14).

Eosinofil jauh lebih sedikit dari neutrofil, hanya 2-4% dari leukosit dalam darah normal. Sel ini bergaris tengah 12-15  $\mu\text{m}$  dan mengandung inti khas bilobus. Eosinofil merupakan sel fagosit yang lemah, dan mempunyai kecenderungan khusus untuk berkumpul dalam jaringan yang mengalami reaksi alergi. Sel mast dan basofil yang ikut serta berperan dalam reaksi alergi akan melepaskan faktor kemotaktik eosinofil yang menyebabkan eosinofil bermigrasi ke arah jaringan alergik yang meradang. Peningkatan eosinofil di sirkulasi darah (eosinofilia) dikaitkan dengan keadaan-keadaan alergi (misalnya asma) dan infeksi parasit internal (misalnya cacing) (18, 22).

Jumlah eosinofil pada tikus normal sekitar 0-6% bervariasi pada jenis, umur dan jenis kelamin (23).

### **3. Hemoglobin**

Molekul hemoglobin terdiri dari empat rantai polipeptida yang berlipat-lipat (bagian globin) dan empat gugus hem yang masing-masing mengandung besi dan terikat ke satu polipeptida. Setiap atom besi dapat berikatan secara reversibel dengan satu molekul  $\text{O}_2$ ; dengan demikian, setiap molekul hemoglobin dapat mengangkut empat molekul  $\text{O}_2$  (13).

Hemoglobin adalah suatu pigmen yang secara alamiah berwarna. Karena kandungan besinya, hemoglobin tampak kemerahan apabila berikatan dengan O<sub>2</sub> dan kebiruan apabila mengalami deoksigenasi. Dengan demikian, darah arteri yang teroksigenasi sempurna tampak merah, dan darah vena yang telah kehilangan sebagian O<sub>2</sub>-nya di jaringan memperlihatkan rona kebiruan. Disamping mengangkut oksigen dari paru ke jaringan perifer, hemoglobin memperlancar pengangkutan CO<sub>2</sub> dari jaringan ke dalam paru untuk dihembuskan keluar (13, 24).

Kadar hemoglobin pada tikus normal yaitu sekitar 7-15 g/100ml bervariasi pada jenis, umur dan jenis kelamin (21).

## **BAB III**

### **BAHAN DAN CARA KERJA**

#### **A. ALAT**

Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini adalah spuit (*Terumo*), sonde lambung (*Terumo*), timbangan analitik (*Metler-toledo*), alat-alat gelas, mikrotube, tabung mikrohematokrit (*Marienfeld*), haemometer sahli (*Superior*), sentrifugator (*Digisystem.Lab Instruments*), mikroskop (*Novex*), dan kamera digital (*Sony*).

#### **B. BAHAN**

##### **1. Hewan Uji**

Hewan uji yang digunakan yaitu tikus putih jantan dan betina (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague-Dawley*, berusia 3-4 bulan dengan berat badan 200-300 gram. Jumlah yang digunakan masing-masing 40 ekor tikus jantan dan 40 ekor tikus betina yang diperoleh dari Bagian Non Ruminansia dan Satwa Harapan Fakultas Peternakan IPB, Bogor.

##### **2. Bahan Uji**

Bahan uji yang digunakan adalah obat LS yang disintesa dari Lovastatin yang diperoleh dari LIPI Jakarta. Serbuk obat LS yang digunakan berwarna putih, memiliki bau yang khas dan rasa agak pahit.

### **3. Bahan Kimia**

Bahan kimia yang digunakan dalam penelitian ini antara lain eter (Merck), asam klorida 0,1 N (Merck), heparin (Fahrenheit), Hemacolor® (Merck), aquadest, dan asam pikrat.

## **C. CARA KERJA**

### **1. Rancangan Penelitian**

Dalam percobaan ini digunakan 80 ekor tikus putih yang dibagi secara acak ke dalam 4 kelompok, yaitu 3 kelompok dosis dan 1 kelompok kontrol. Setiap kelompok terdiri dari 20 ekor tikus, yang terdiri atas 10 ekor tikus putih jantan dan 10 ekor tikus putih betina.

Kelompok I adalah kelompok perlakuan yang diberi suspensi bahan uji dosis 1,8 mg/200 g BB tikus. Kelompok II adalah kelompok perlakuan yang diberi suspensi bahan uji dosis 3,6 mg/ 200 g BB tikus. Kelompok III adalah kelompok perlakuan yang diberi suspensi bahan uji dengan dosis 7,2 mg/200 g BB tikus. Sedangkan Kelompok IV adalah kelompok kontrol yang diberi larutan CMC 0,5%.

Pada penelitian ini, rancangan penelitian yang digunakan adalah rancangan acak lengkap (RAL).

**Tabel 1**  
**Bagan Percobaan**

Kelompok Perlakuan	Jenis kelamin	Ulangan	Perlakuan		
			Hari ke-46	Hari ke-1 s.d hari ke-90	Hari ke-91
I	Jantan	10	Pemeriksaan Hematologi	Diberi bahan uji Dosis I	Pemeriksaan Hematologi
	Betina	10		Diberi bahan uji Dosis II	
II	Jantan	10		Diberi bahan uji Dosis III	
	Betina	10		Diberi larutan CMC 0,5%	
III	Jantan	10			
	Betina	10			
IV	Jantan	10			
	Betina	10			

## 2. Persiapan Hewan Uji

Hewan uji yang akan digunakan diaklimatisasi terlebih dahulu selama 14 hari agar dapat menyesuaikan diri dengan kondisi lingkungan yang baru. Tikus yang dipilih adalah tikus yang sehat dengan tanda-tanda bulu tidak berdiri dan bersih, mata jernih bersinar, tingkah laku normal serta mengalami peningkatan berat badan dalam batas tertentu yang diukur setiap satu minggu sekali, sedangkan tikus yang sakit tidak diikutsertakan dalam pengujian.

## 3. Penetapan Dosis

Dosis yang digunakan berdasarkan pada dosis uji khasiat yang telah dilakukan sebelumnya pada hewan coba, yaitu 3,6 mg/200 g BB. Dosis yang diberikan untuk tikus diperoleh dengan mengalikan dosis manusia dengan faktor konversi dan faktor farmakokinetik. Faktor

konversi dari manusia ke tikus adalah 0,018 dan faktor farmakokinetik yang digunakan adalah 10.

Dosis 3,6 mg/200 g BB adalah dosis kedua. Untuk dua dosis lain yang digunakan dalam penelitian ini merupakan setengah dosis uji khasiat, dan kelipatan dua kali dosis uji khasiat (Lampiran 1).

#### **4. Pembuatan Larutan Uji**

Pembuatan larutan uji dilakukan dengan menimbang obat LS sesuai dengan dosis yang telah ditentukan, kemudian disuspensikan ke dalam larutan CMC 0,5 % hingga homogen.

Larutan CMC 0,5 % dibuat dengan cara menimbang 500 miligram CMC, lalu dikembangkan dengan 20 ml air panas, dan disuspensikan secara homogen dengan air hingga 100 ml.

Dalam pembuatan suspensi bahan uji ini, terlebih dahulu dibuat larutan induk dengan dosis tertinggi yaitu dosis III 7,2 mg/200 g BB/hari, sehingga untuk pembuatan larutan uji dengan dosis I dan II berasal dari pengenceran larutan induk tersebut (Lampiran 2).

#### **5. Pelaksanaan Percobaan**

##### **a. Cara Perlakuan**

Larutan uji diberikan secara oral menggunakan sonde lambung setiap hari satu kali selama 90 hari. Larutan uji diberikan dengan dosis yang telah disesuaikan dengan berat badan tikus. Selama perlakuan tikus tetap diberi makan dan minum secara teratur.

## **b. Pengambilan Sampel Darah**

Pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan hematologi dilakukan pada hari ke-46 dan 91. Tikus dibius terlebih dahulu dengan eter. Kemudian mata tikus ditusuk dengan menggunakan pipa kapiler pada bagian sinus orbital, yakni pada sudut dalam bola mata yang mengarah ke daerah belakang bola mata. Pipa kapiler ditekan masuk kedalam dengan gerakan memutar, sehingga darah akan keluar karena aksi kapilaritas. Selanjutnya darah ditampung dalam mikrotube yang telah diberi heparin (Gambar 1) (21,23).

## **c. Penetapan nilai hematokrit (20,25,26)**

Prinsipnya adalah darah dimasukkan dalam tabung mikrohematokrit, kemudian disentrifugasi untuk mempercepat proses pengendapan. Unsur-unsur sel darah yang lebih berat akan mengendap di dasar dan plasma yang lebih ringan naik ke bagian atas. Kemudian volume darah yang ditempati oleh eritrosit dihitung dan dinyatakan sebagai persentase terhadap volume darah total.

Metode :

1. Darah dimasukkan kedalam tabung mikrohematokrit hingga terisi duapertiga bagian, atau 2 cm dari tepi tabung.
2. Ujung tabung mikrohematokrit disumbat dengan lilin.
3. Tabung mikrohematokrit dimasukkan kedalam sentrifuge dengan bagian yang disumbat mengarah ke luar.

4. Tabung mikrohematokrit tersebut disentrifugasi selama 5 menit dengan kecepatan 16.000 RPM.
5. Persentase hematokrit diukur dengan penggaris atau alat pembaca hematokrit.
6. Bila nilai hematokrit melebihi 50 %, pemusingan ditambah 5 menit lagi.

**d. Penilaian jumlah eosinofil (19,27)**

Prinsipnya adalah berdasarkan pewarnaan Romanowsky, dimana eosin Y yang bersifat asam akan mewarnai komponen sel darah yang bersifat basa seperti granula eosinofil. Eosinofil yang telah berwarna kemudian dilihat dibawah mikroskop dan dihitung persentasenya.

Metode :

1. Pembuatan apusan darah

Darah diambil dengan pipet tetes, kemudian satu tetes kecil darah diletakkan diatas kaca objek pada  $\pm$  2-3 mm dari ujung kaca objek. Kaca penghapus diletakkan dengan sudut 30-45 derajat terhadap kaca objek, didepan tetes darah. Kaca penghapus ditarik ke belakang hingga menyentuh tetes darah dan darah menyebar, lalu kaca tersebut didorong ke depan dengan gerakan yang mantap sehingga terbentuk apusan darah sepanjang 3-4 cm dengan baik. Kemudian apusan darah dibiarkan mengering.

## 2. Pewarnaan sediaan apus

Sediaan apus yang telah kering kemudian difiksasi dengan metanol absolut. Setelah difiksasi, sediaan lalu diwarnai dengan reagent Hemacolor<sup>®</sup>, dan dibuffer dengan buffer fosfat pH 7,2.

## 3. Pemeriksaan sediaan apus

Preparat pertama-tama diperiksa dengan perbesaran lemah (lensa objektif 10 x dan lensa okuler 10 x) untuk mendapatkan gambaran menyeluruh. Perlu diperhatikan pada sediaan tersebut, adakah bagian yang baik untuk diperiksa, yaitu bagian yang cukup tipis dan rata dimana eritrosit-eritrosit cukup berdekatan tanpa menggumpal. Penyebaran leukosit harus baik dan mutu pulasan tidak boleh terlalu pucat atau terlalu tua.

Preparat yang memenuhi syarat selanjutnya diperiksa dibawah perbesaran lensa objektif 40x. Penghitungan eosinofil dimulai pada pinggir atas sediaan kemudian berpindah ke arah bawah dengan menggunakan mikromanipulator mikroskop. Setelah mencapai pinggir bawah, pandangan mikroskop digeser ke arah pinggir atas. Pandangan mikroskop digeser dengan cara tersebut berulang-ulang hingga 100 sel leukosit dihitung menurut jenisnya. Eosinofil yang terlihat dihitung jumlahnya dan dinyatakan dalam perseratus (Gambar 2).

**e. Pengukuran Kadar Hemoglobin (Hb) dengan Metode Sahli (20, 28)**

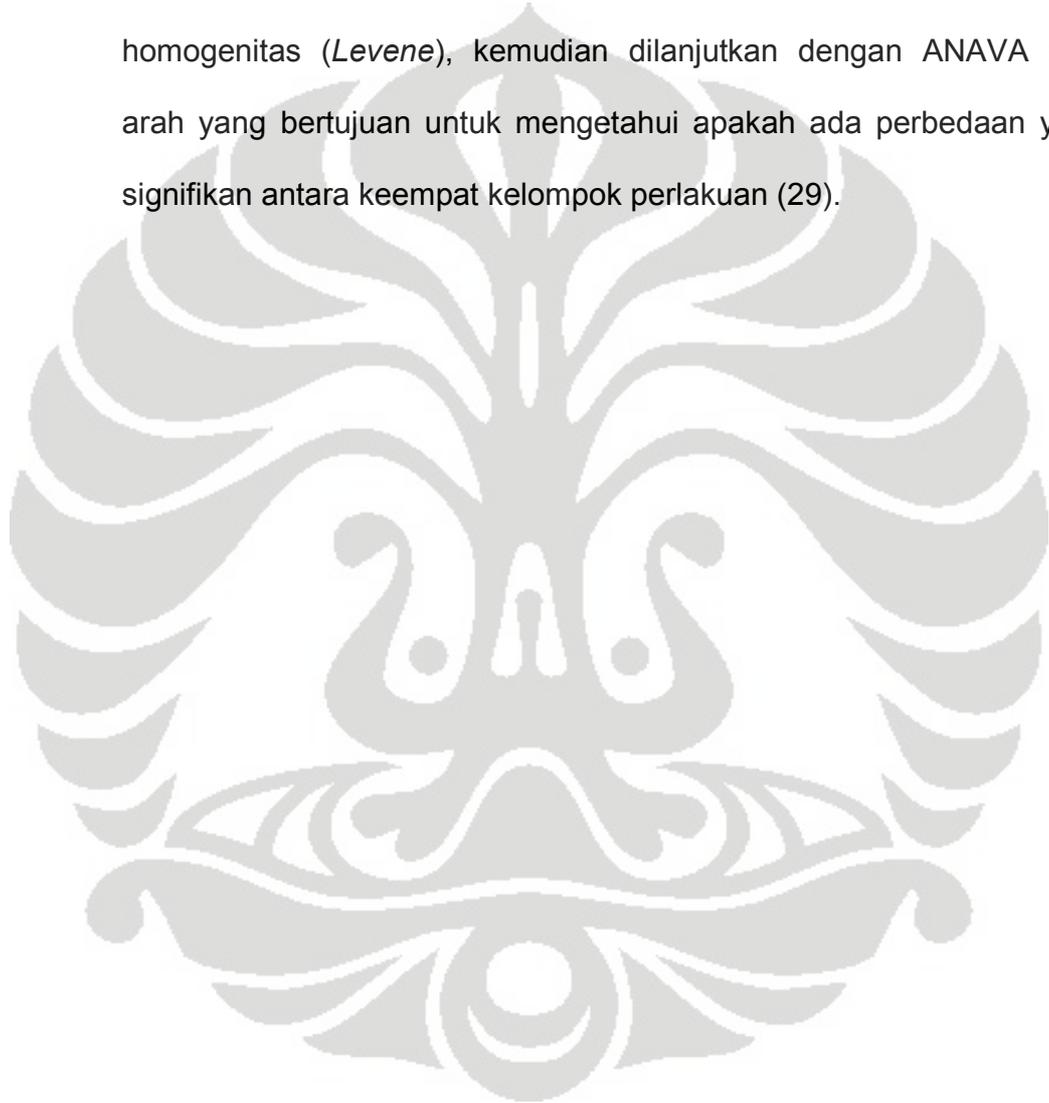
Prinsipnya adalah hemoglobin direaksikan dengan asam klorida sehingga diperoleh asam hematin yang berwarna coklat tua, kemudian dibandingkan secara visual dengan warna standar pada hemometer.

Metode :

- a. Sejumlah lima tetes asam klorida 0,1 N dimasukkan kedalam tabung hemometer
- b. Sampel darah dihisap dengan pipet sampai tepat garis 0,02 ml
- c. Darah yang melekat pada sebelah luar ujung pipet diseka menggunakan tisu
- d. Darah dialirkan dari dalam pipet kedalam dasar tabung pengenceran yang berisi HCl. Darah dialirkan hati-hati agar tidak terbentuk gelembung udara
- e. Darah yang masih tertinggal didalam pipet kemudian dibilas dengan cara menghisap HCl didalam tabung pengenceran 2 sampai 3 kali hingga bersih
- f. Isi tabung diaduk supaya darah dan asam bereaksi hingga campuran berwarna coklat tua
- g. Kedalam tabung ditambahkan air setetes demi setetes, tiap kali penambahan campuran diaduk dengan batang pengaduk sampai warna yang terjadi harus sama dengan warna standar
- h. Kadar hemoglobin dibaca dalam g/100 ml

**f. Pengolahan Data**

Data-data nilai hematokrit, eosinofil, dan kadar hemoglobin yang diperoleh dianalisis secara statistik menggunakan SPSS 15. Analisis yang digunakan adalah uji distribusi normal (*Saphiro-Wilk*), uji homogenitas (*Levene*), kemudian dilanjutkan dengan ANAVA satu arah yang bertujuan untuk mengetahui apakah ada perbedaan yang signifikan antara keempat kelompok perlakuan (29).



## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### A. HASIL PENGAMATAN

##### 1. Nilai Hematokrit

Hasil pengamatan mengenai data nilai hematokrit rata-rata tikus putih jantan dan betina dapat dilihat pada tabel berikut :

**Tabel 2**  
**Nilai Hematokrit Rata rata Tikus Putih Jantan**  
**Pada Hari Ke 46 dan 91**

Kelompok Perlakuan	Nilai Hematokrit X ± SD (%)	
	Hari Ke-46	Hari ke-91
I (1,8 mg/ 200g BB)	48.86 ± 4.12	48.68 ± 3.78
II (3,6 mg/ 200g BB)	48.75 ± 4.99	45.99 ± 3.91
III (7,2 mg/ 200g BB)	46.96 ± 4.99	47.07 ± 4.42
IV Kontrol normal	47.45 ± 4.01	45.50 ± 4.46

**Tabel 3**  
**Nilai Hematokrit Rata-rata Tikus Putih Betina**  
**Pada Hari Ke 46 dan 91**

Kelompok Perlakuan	Nilai Hematokrit X ± SD (%)	
	Hari Ke-46	Hari ke-91
I (1,8 mg/ 200g BB)	46.93 ± 3.96	43.65 ± 4.96
II (3,6 mg/ 200g BB)	48.01 ± 5.21	44.45 ± 6.18
III (7,2 mg/ 200g BB)	44.84 ± 4.94	45.49 ± 3.34
IV Kontrol normal	48.71 ± 4.71	41.73 ± 4.84

## 2. Jumlah Eosinofil

Hasil pengamatan mengenai data jumlah eosinofil rata-rata tikus putih jantan dan betina dapat dilihat pada tabel berikut :

**Tabel 4**  
**Jumlah Eosinofil Rata-rata Tikus Putih Jantan**  
**Pada Hari Ke 46 dan 91**

Kelompok Perlakuan	Jumlah Eosinofil $X \pm SD$ (%)	
	Hari Ke-46	Hari ke-91
I (1,8 mg/ 200g BB)	$3.4 \pm 2.27$	$3.2 \pm 1.75$
II (3,6 mg/ 200g BB)	$3.6 \pm 1.77$	$3.9 \pm 1.91$
III (7,2 mg/ 200g BB)	$3.1 \pm 1.52$	$3.1 \pm 1.52$
IV Kontrol normal	$2.1 \pm 1.66$	$2.9 \pm 1.79$

**Tabel 5**  
**Jumlah Eosinofil Rata-rata Tikus Putih Betina**  
**Pada Hari Ke 46 dan 91**

Kelompok Perlakuan	Jumlah Eosinofil $X \pm SD$ (%)	
	Hari Ke-46	Hari ke-91
I (1,8 mg/ 200g BB)	$2.0 \pm 1.05$	$2.9 \pm 1.66$
II (3,6 mg/ 200g BB)	$1.8 \pm 1.54$	$2.4 \pm 1.17$
III (7,2 mg/ 200g BB)	$2.8 \pm 1.93$	$3.0 \pm 1.88$
IV Kontrol normal	$2.9 \pm 2.33$	$2.9 \pm 1.66$

### 3. Kadar Hemoglobin

Hasil pengamatan mengenai data kadar hemoglobin rata-rata tikus putih jantan dan betina dapat dilihat pada tabel berikut :

**Tabel 6**  
**Kadar Hemoglobin Rata-rata Tikus Putih Jantan**  
**Pada Hari Ke 46 dan 91**

Kelompok Perlakuan	Kadar Hemoglobin X ± SD (g/100ml)	
	Hari Ke-46	Hari ke-91
I (1,8 mg/ 200g BB)	13.96 ± 1.21	15.66 ± 0.89
II (3,6 mg/ 200g BB)	14.3 ± 1.48	14.9 ± 0.68
III (7,2 mg/ 200g BB)	14.68 ± 0.55	15.26 ± 0.64
IV Kontrol normal	14.36 ± 1.31	15.18 ± 0.64

**Tabel 7**  
**Kadar Hemoglobin Rata-rata Tikus Putih Betina**  
**Pada Hari Ke 46 dan 91**

Kelompok Perlakuan	Kadar Hemoglobin X ± SD (g/100ml)	
	Hari Ke-46	Hari ke-91
I (1,8 mg/ 200g BB)	14.22 ± 0.98	14.64 ± 0.75
II (3,6 mg/ 200g BB)	13.88 ± 0.83	14.86 ± 0.54
III (7,2 mg/ 200g BB)	14.74 ± 0.49	14.46 ± 1.07
IV Kontrol normal	13.96 ± 1.10	15.1 ± 0.49

## B. PEMBAHASAN

Hipolipidemik adalah obat yang digunakan untuk menurunkan kadar lipid plasma. Tindakan menurunkan kadar lipid plasma bertujuan untuk menurunkan risiko terjadinya aterosklerosis. Penghambat HMG-CoA reduktase menghambat sintesis kolesterol di hati dan hal ini akan menurunkan kadar LDL plasma (6).

Pada uji khasiat yang telah dilakukan dalam penelitian sebelumnya, menunjukkan bahwa obat LS dapat menurunkan kadar lipid dalam darah (8). Penggunaan obat LS untuk tujuan terapi hiperlipidemia dilakukan dalam jangka waktu lama dan berulang, oleh karena itu perlu dilihat sifat-sifat toksiknya terhadap berbagai organ dengan melakukan pemeriksaan histopatologi dan pemeriksaan terhadap darah. Penelitian hematologi (nilai hematokrit, jumlah eosinofil, dan kadar hemoglobin) penting untuk klinik karena morfologi, jumlah dan perbandingan berbagai macam jenis sel-sel merupakan indikator dari berbagai perubahan patologis dalam tubuh (9).

Pada penelitian ini dilakukan uji keamanan selama 90 hari sesuai dengan ketentuan *World Health Organization* (WHO) bahwa obat yang digunakan dalam jangka waktu lama diperlukan waktu pengujian toksisitas antara tiga sampai enam bulan atau 10 % dari masa hidup hewan coba, yaitu tiga bulan untuk tikus (10, 30).

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan dan betina (*Rattus Novergicus*) galur *Sprague Dawley* berusia 3-4 bulan dengan berat badan 200-300 gram. Tikus putih yang digunakan

berasal dari galur yang sama, serta mendapatkan lingkungan perlakuan dan makanan yang relatif sama untuk mengurangi faktor lain yang dapat mempengaruhi hasil penelitian (23).

Pada penelitian ini hewan uji yang digunakan sebanyak 80 ekor tikus, terdiri dari 40 ekor tikus putih jantan dan 40 ekor betina. Hewan uji dibagi dalam empat kelompok (I,II,III, dan IV), dimana setiap kelompok terdiri dari 10 ekor tikus jantan dan 10 ekor betina. Hal ini sesuai dengan ketentuan WHO yang menyatakan bahwa untuk pengujian toksisitas subkronik, hewan uji yang digunakan paling sedikit adalah 10 ekor jantan dan 10 ekor betina dalam setiap kelompok perlakuan (30, 31).

Pemeriksaan hematologi yang dilakukan meliputi penetapan nilai hematokrit, eosinofil dan kadar hemoglobin. Pemeriksaan dilakukan pada hari ke-46, dan pada hari ke-91 atau satu hari setelah perlakuan berakhir. Pengambilan darah dilakukan melalui sinus orbital mata. Metode ini dipilih karena waktu pengambilan darah lebih singkat daripada mengambil darah dari ekor, mengingat untuk pemeriksaan hematologi waktu kestabilannya cukup singkat (21).

Data hematologi yang diperoleh perlu dianalisis terlebih dahulu menggunakan uji distribusi normal (*Shapiro Wilk*) dan uji homogenitas (*Levene*), dimana hal ini merupakan prasyarat untuk melakukan uji ANAVA selanjutnya. Setelah diperoleh data bahwa semua parameter terdistribusi normal dan homogen, data kemudian diuji dengan uji ANAVA satu arah agar setiap kelompok dapat langsung dibandingkan dengan kelompok lainnya, jadi

tidak hanya dibandingkan dengan kelompok kontrol. Dari hasil analisis tersebut dapat diketahui apakah perlakuan tersebut mempunyai perbedaan yang bermakna atau tidak antara kelompok yang satu dengan kelompok yang lainnya (29).

Penetapan nilai hematokrit dilakukan dengan menggunakan cara mikro. Metode ini dipilih karena lebih praktis dan waktu pengerjaannya lebih singkat daripada cara makro. Padatnya kolom eritrosit yang didapat dengan mensentrifugasi darah ditentukan oleh faktor kecepatan sentrifuge dan lamanya pemusingan (20, 26).

Dari hasil uji analisis varian satu arah (ANAVA) menunjukkan bahwa nilai hematokrit tidak berbeda secara bermakna antar kelompok, dimana untuk tikus putih jantan nilai signifikansi sebesar 0,732 untuk hari ke-46; 0,345 untuk hari ke 91 ( $p \geq 0,05$ ), sedangkan untuk tikus betina nilai signifikansinya sebesar 0,299 untuk hari ke-46 dan 0,387 untuk hari ke-91. Nilai signifikansi yang lebih besar dari 0,05 ini menunjukkan bahwa rata-rata nilai hematokrit antar kelompok tidak berbeda secara bermakna. Berdasarkan hasil uji ANAVA satu arah ini maka pemberian serbuk obat LS tidak berpengaruh terhadap nilai hematokrit tikus putih.

Pada pemeriksaan terhadap jumlah eosinofil dilakukan dengan membuat sediaan apus pada kaca objek. Sediaan apus yang dibuat tidak boleh berlobang-lobang, dan pinggir sediaan apus tersebut harus rata. Sediaan apus juga tidak boleh terlalu tipis atau terlalu tebal. Ketebalan dapat diatur dengan mengubah sudut antara ke dua kaca objek dan kecepatan

menggeser. Sediaan apus yang telah baik kemudian dibiarkan mengering, lalu difiksasi dengan menggunakan metanol. Setelah difiksasi, sediaan apus selanjutnya diwarnai. Prinsip pewarnaan adalah berdasarkan pewarnaan Romanowsky, dimana eosin Y (tetrabromofluorescein) yang bersifat asam akan mewarnai komponen sel darah yang bersifat basa seperti granula eosinofil (25, 32).

Hasil uji statistik ANAVA pada hari ke-46 dan 91 menunjukkan bahwa jumlah eosinofil tidak berbeda secara bermakna antar kelompok dengan nilai signifikansi pada tikus jantan sebesar 0,282 untuk hari ke-46; 0,608 untuk hari ke-91 ( $p \geq 0,05$ ), sedangkan untuk tikus betina nilai signifikansinya sebesar 0,415 untuk hari ke-46 dan 0,839 untuk hari ke-91. Signifikansi lebih besar dari 0,05 menunjukkan bahwa rata-rata jumlah eosinofil antar kelompok tidak berbeda secara bermakna, walaupun pada gambar diagram batang jumlah eosinofil hampir seluruh kelompok mengalami peningkatan. Berdasarkan hasil uji ANAVA ini dapat disimpulkan bahwa pemberian obat LS tidak berpengaruh terhadap peningkatan jumlah eosinofil tikus putih.

Pada penelitian ini pengukuran kadar hemoglobin dilakukan dengan metode Sahli menggunakan indikator visual dengan standar permanen yang terdapat di dalam alat tersebut. Metode ini dipilih karena mudah dilakukan, sederhana dan tidak mahal. Pengukuran dengan metode ini berdasarkan prinsip perubahan hemoglobin menjadi hematin yang bersifat asam yang berwarna coklat, kemudian dibandingkan dengan warna standar. Pengukuran kadar hemoglobin dilakukan untuk mengetahui adanya anemia, dimana kadar

hemoglobin berkurang dari normal sehingga kapasitas pengangkutan oksigen menjadi berkurang (20).

Berdasarkan hasil uji analisis varian satu arah (ANOVA), menunjukkan bahwa kadar hemoglobin tidak berbeda secara bermakna antar kelompok, dimana untuk tikus putih jantan nilai signifikansi sebesar 0,613 untuk hari ke-46; 0,153 untuk hari ke 91 ( $p \geq 0,05$ ), sedangkan untuk tikus betina nilai signifikansinya sebesar 0,143 untuk hari ke-46 dan 0,271 untuk hari ke-91. Nilai signifikansi yang lebih besar dari 0,05 ini menunjukkan bahwa rata-rata kadar hemoglobin antar kelompok tidak berbeda secara signifikan. Berdasarkan hasil uji ANOVA satu arah ini maka pemberian serbuk obat LS tidak berpengaruh terhadap kadar hemoglobin tikus putih.

Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa pemberian obat LS tidak mempengaruhi nilai hematokrit, jumlah eosinofil dan kadar hemoglobin tikus putih.

## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **A. KESIMPULAN**

Pemberian obat LS untuk pengobatan hiperlipidemia dengan dosis 1,8 ; 3,6 ; dan 7,2 mg / 200g BB secara oral selama 90 hari tidak mempengaruhi nilai hematokrit, eosinofil, dan hemoglobin tikus putih.

#### **B. SARAN**

Untuk menjamin keamanan penggunaan obat LS, perlu dilakukan uji toksisitas kronik dengan jangka waktu penelitian yang lebih lama.

## DAFTAR PUSTAKA

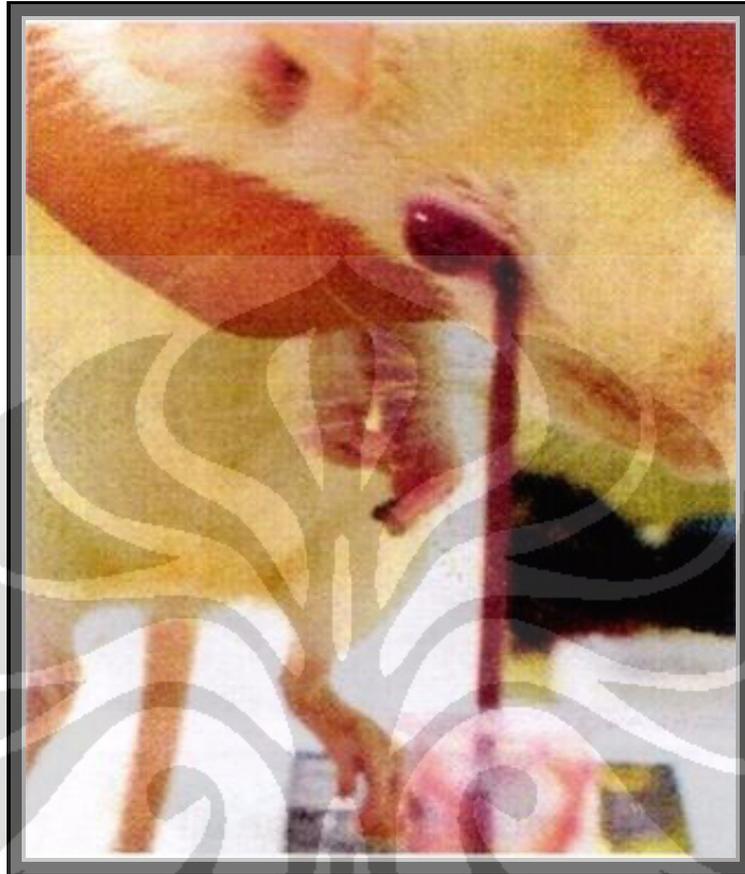
1. Wiryowidagdo, Drs. Sudjaswadi & M. Sitanggang. Tanaman obat untuk penyakit jantung, darah tinggi, & kolesterol. Edisi Revisi. Agromedia Pustaka. Jakarta 2007 : 1,14.
2. Anonim. *Indonesia Health Profile 2005*. Ministry of Health Republic of Indonesia, Center for Data and Information. Jakarta, 2007 : 49-50.
3. Survei Kesehatan Nasional 2004. SKRT Volume 3. Sudut Pandang Masyarakat mengenai Status, Cakupan, Ketanggapan, dan Sistem Pelayanan Kesehatan. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Departemen Kesehatan RI. Cetakan Kedua. Jakarta, Mei 2005 : 11-12
4. Hyun Jung Kim, Soon-Ho Yim, and Ik-Soo Lee. *A Cholesterol Biosynthesis Inhibitor from *Rhizopus oryzae**. Archives of Pharmacal Research. Volume 27, Number 6, June 2004. Published by The Pharmaceutical Society of Korea. Seoul : 624.
5. Totong Kamaluddin, Muhammad. Farmakologi Obat Anti Hiperlipidemia. Cermin Dunia Kedokteran No. 85, 1993.
6. Suyatna F.D, Handoko Tony. Pengantar Farmakologi Dalam : Farmakologi Dan Terapi. Edisi 4. Bagian Farmakologi, FK UI. Gaya Baru. Jakarta, 1995 : 21-22, 364-365, 374-375.
7. Hebert, et al. *Cholesterol Lowering With Statin Drugs, Risk of Stroke, and Total Mortality*. JAMA 1997 Volume 278, No.4 : 313.

8. Muliastari Y. Pengaruh Pemberian Obat X Terhadap Tikus Putih Jantan Yang Diberi Diit Tinggi Kloesterol. Skripsi Sarjana. Depok : Departemen Farmasi FMIPA UI 2006.
9. Leeson & Paparo. Buku Ajar Histologi. Edisi kelima. Terj. dari *Textbook of Histology*, oleh dr.Siswojo, S.Koesparto, dkk. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta, 1991 : 6-12, 159, 407-409.
10. Lu, F.C. Toksikologi Dasar : Asas, Organ, Sasaran, dan Penilaian Resiko. Edisi Kedua. Terj. dari *Basic Toxicology : Fundamentals, Target Organs, and Risk Assesement*, oleh Edi Nugroho. UI Press, 1995 : 85-86.
11. Loomis, Ted A. Toksikologi Dasar Edisi Ketiga. Terj. dari *Essentials of Toxicology*, oleh Drs. Imono Argo. IKIP Semarang Press, 1978 : 233-234.
12. Goodman and Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Seventh Edition. Macmillan Publishing Company. New York 1985. Chapter 34 : 827.
13. Sherwood, L. Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta, 2001 : 288-292, 345-355.
14. Widmaier, Eric P. *Vanders Human Physiology : The Mechanism of Body Function*. Edisi 10. McGraw-Hill. United States, 2006 : 455-458, 463-464.
15. Frank M. Sacks. *The Role of High-Density Lipoprotein (HDL) Cholesterol in the Prevention and Treatment of Coronary Heart Disease*. The American Journal Cardiology. Volume 90 July 15, 2002 : 139.

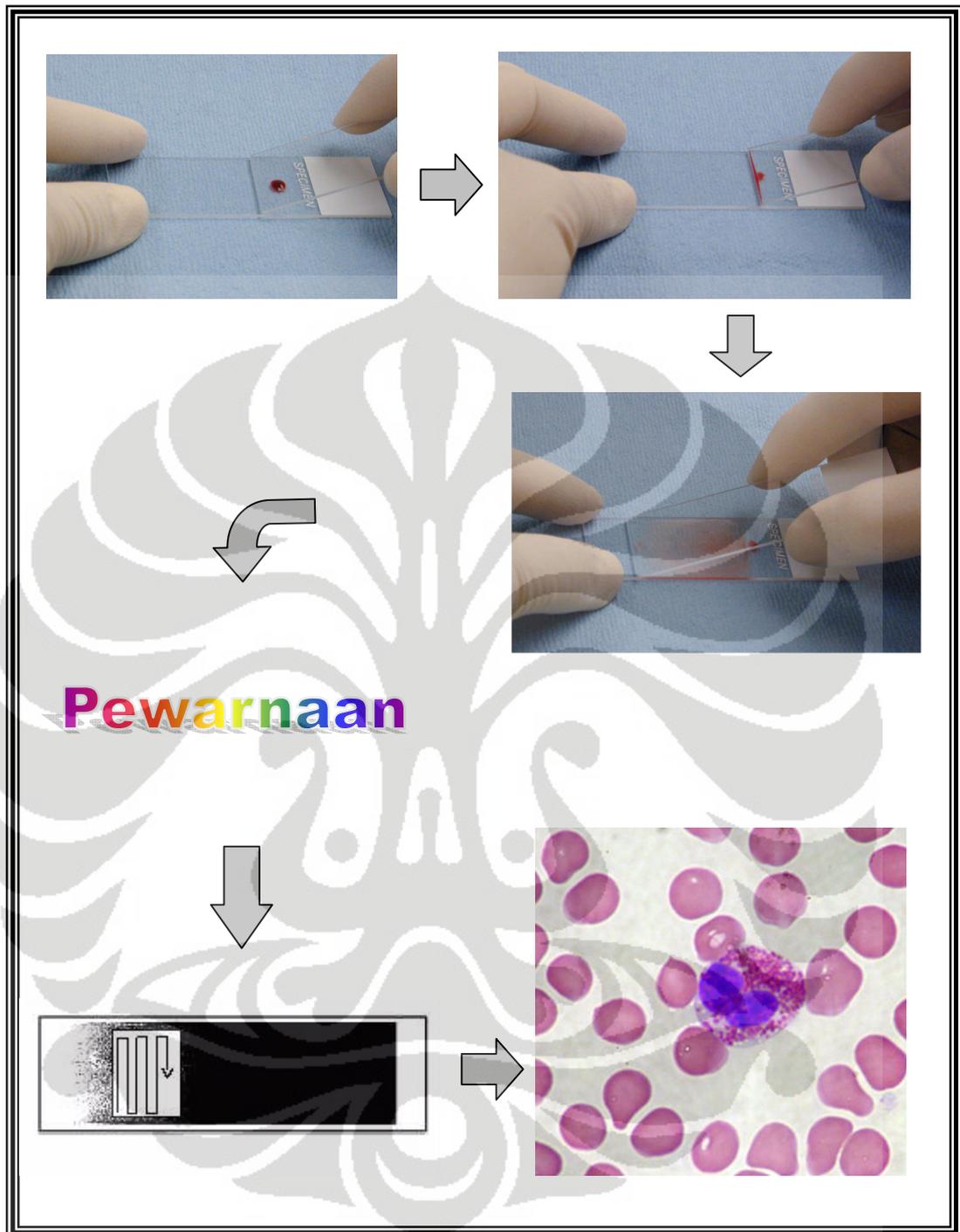
16. Roller, Louis. *The patient with hyperlipidaemia*. The Australian Journal of Pharmacy Volume 86 no 1018. January 2005 : 51.
17. Sudoyo, Aru W, et al. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi 4, jilid 3. Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta, 2006: 1950.
18. Junqueira, L Carlos. Histologi Dasar. Edisi 8. Terj dari: *Basic Histology*, oleh Jan Tambayong. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta, 1997 : 226,236.
19. Greer, John. P, dkk. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Eleventh edition. Volume1. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2004 : 7-15.
20. Gandasoebrata, R. Penuntun Laboratorium Klinik. Cetakan keempat. Penerbit Dian Rakyat. Jakarta, 1978 : 11, 20-26, 32-33.
21. Waynforth, H.B. *Experimental and Surgical Technique in the Rat*. Academic Press Inc. London, 1980 : 70-71,240.
22. Guyton, C. Arthur & Hall, John.E. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Edisi 9. Terj dari: *Textbook of Medical Physiology*, oleh dr.Irawati Setiawan, et al. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta,1997 : 552.
23. N.S, Pavmar & Shiv, Prakash. *Screening Methods in Pharmacology*. Alpha Science International Ltd. Oxford,U.K. 2006, : 46, 51-53,240,412.
24. Murray, Robert K. Biokimia Harper. Edisi 25. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta, 2003 : 63.

25. Wirawan, Riadi & Silman, Erwin. Pemeriksaan Laboratorium Hematologi Sederhana. Edisi kedua. Balai Penerbit FKUI. Jakarta, 2000 : 24-25, 31-39.
26. Brown, A. Barbara. *Hematology : Principles and Procedures. Third Edition*. Lea & Febiger. Philadelphia, 1980 : 73-74.
27. Hyun, H. Bong. Hematology/Oncology Clinics Of North America. Volume 8. Number 4. W.B Saunders Company. Philadelphia, 1994 : 633.
28. Sihadi, Suryana Pura sastra. Beberapa Metoda Penetapan Kadar Hemoglobin Darah. Cermin Dunia Kedokteran No.103, 1995.
29. Santoso, Singgih. Menguasai Statistik di Era Informasi Dengan SPSS 15. PT. Elex Media Komputindo, Jakarta : 211-229.
30. World Health Organization. *General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine*. Geneva, 2000 : 29.
31. Hayes, A. Wallace. *Principles and Methods of Toxicology. Student Edition*. Raven Press. New York, 1986 : 26-28.
32. Dacie and Lewis. *Practical Haematology*. Ninth Edition. Churchill Livingstone. United Kingdom, 2003 : 49-51.

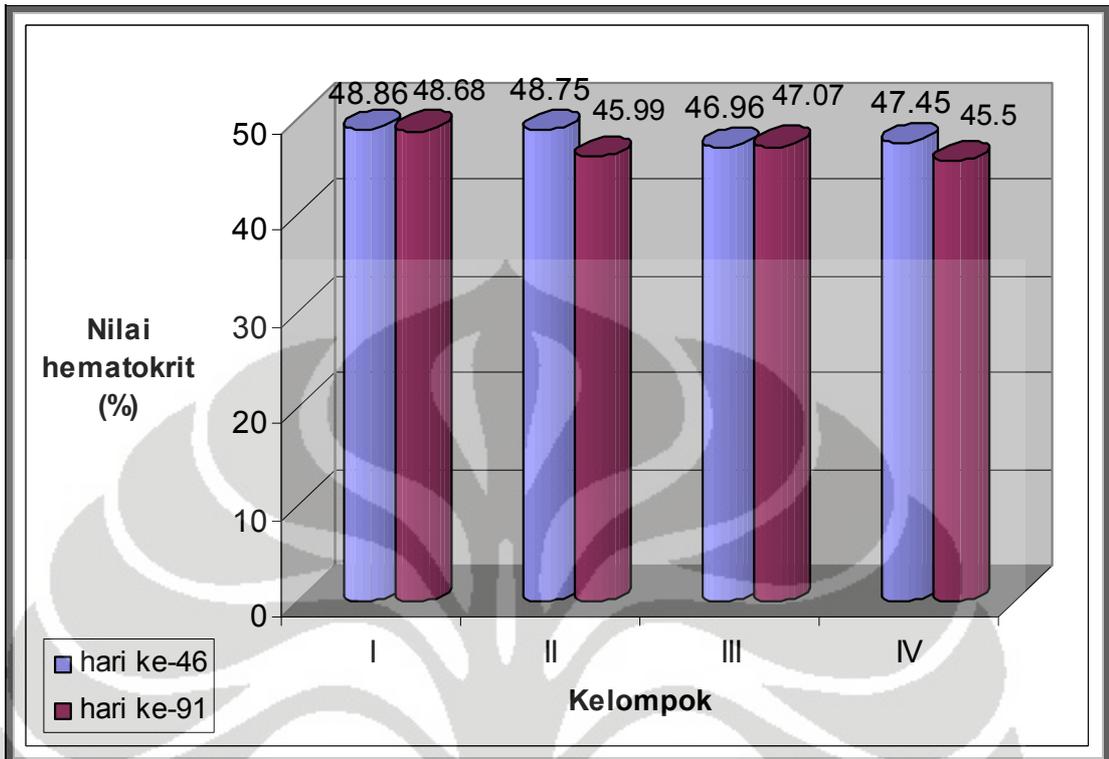




**Gambar 1** Pengambilan darah dari sinus orbitalm ata

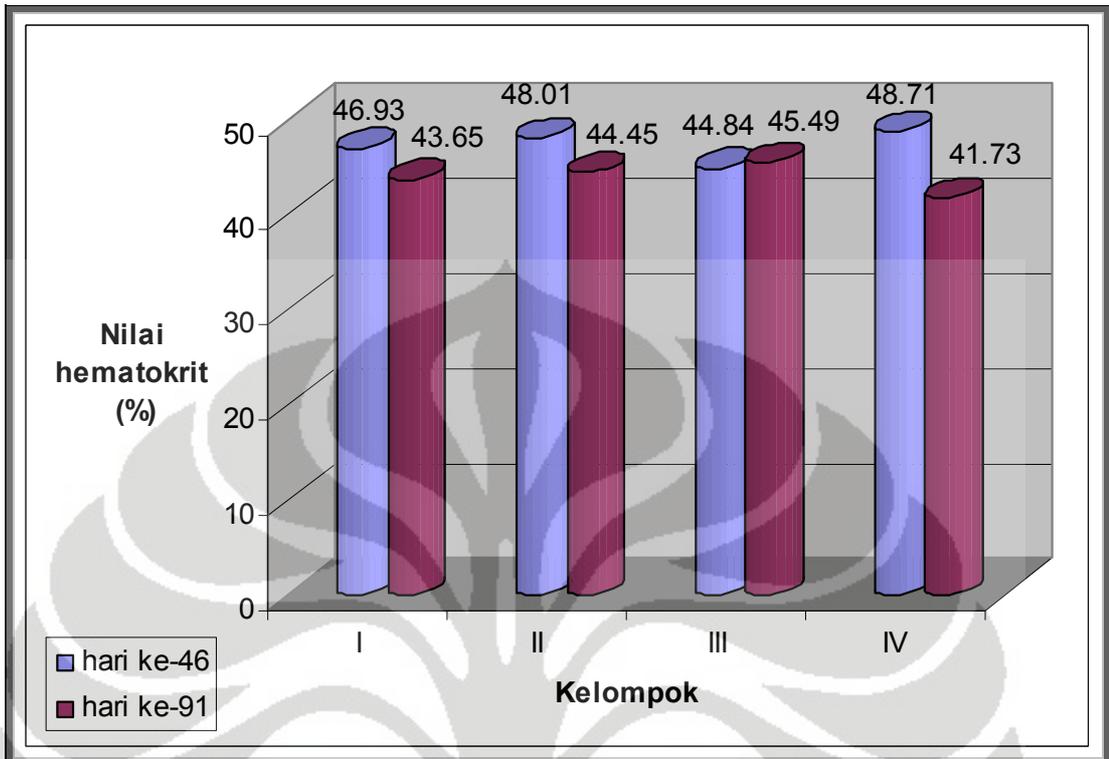


**Gambar 2** Skema pembuatan sediaan apus dan perhitungan eosinofil



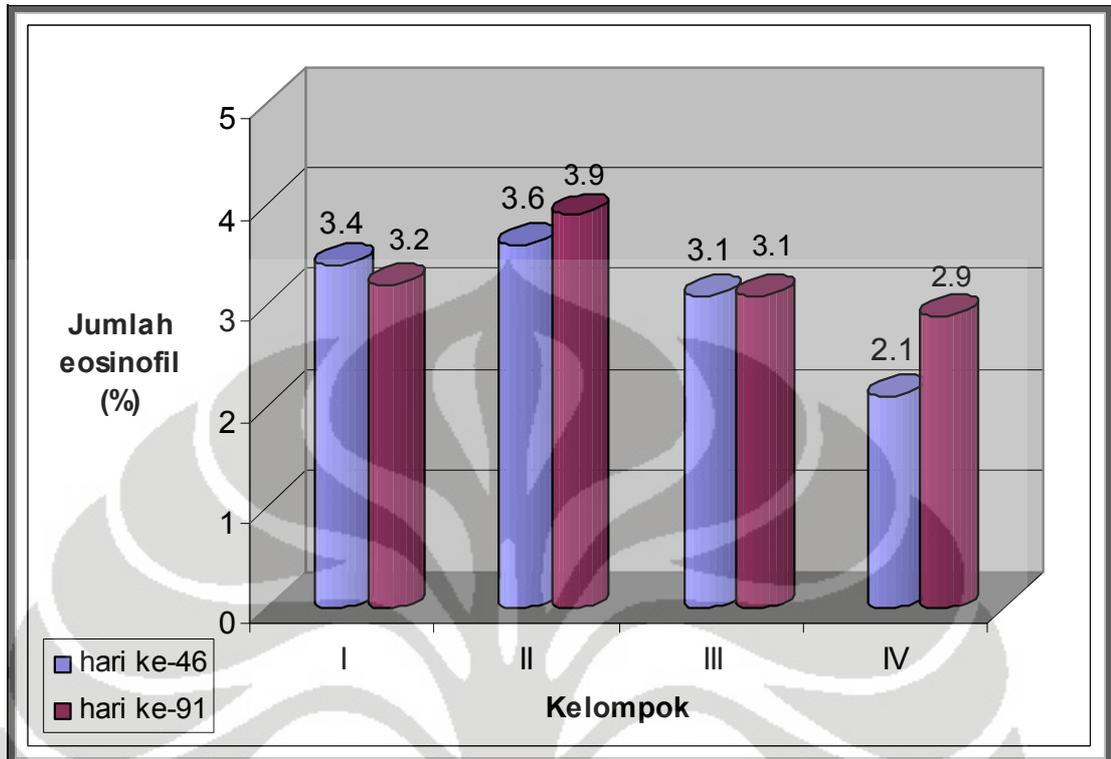
**Gambar 3** Diagram batang nilai hematokrit pada keempat kelompok tikus jantan setelah perlakuan selama 90 hari.

Keterangan : Kelompok I (dosis 1) 1,8 mg/ 200 g BB obat LS  
 Kelompok II (dosis 2) 3,6 mg/ 200 g BB obat LS  
 Kelompok III (dosis 3) 7,2 mg/ 200 g BB obat LS  
 Kelompok IV (kontrol) CMC 0,5 %



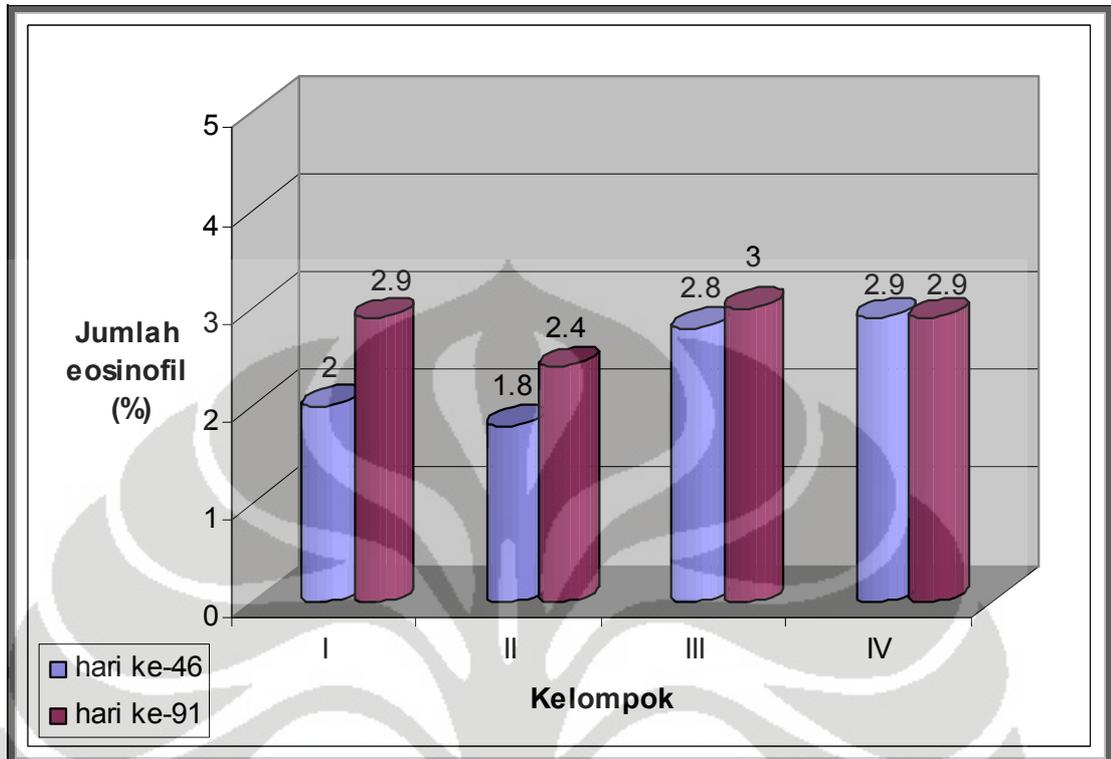
**Gambar 4** Diagram batang nilai hematokrit pada keempat kelompok tikus betina setelah perlakuan selama 90 hari.

Keterangan : Kelompok I (dosis 1) 1,8 mg/ 200 g BB obat LS  
 Kelompok II (dosis 2) 3,6 mg/ 200 g BB obat LS  
 Kelompok III (dosis 3) 7,2 mg/ 200 g BB obat LS  
 Kelompok IV (kontrol) CMC 0,5 %



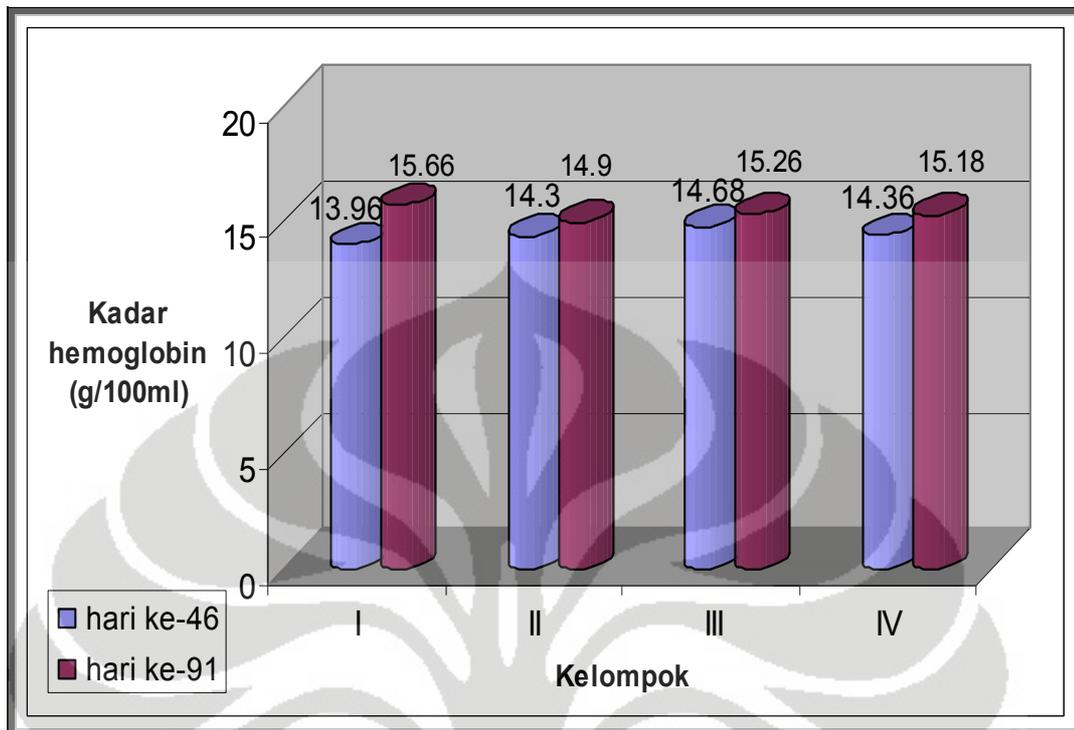
**Gambar 5** Diagram batang jumlah eosinofil pada keempat kelompok tikus jantan setelah perlakuan selama 90 hari.

Keterangan : Kelompok I (dosis 1) 1,8 mg/ 200 g BB obat LS  
 Kelompok II (dosis 2) 3,6 mg/ 200 g BB obat LS  
 Kelompok III (dosis 3) 7,2 mg/ 200 g BB obat LS  
 Kelompok IV (kontrol) CMC 0,5 %



**Gambar 6** Diagram batang jumlah eosinofil pada keempat kelompok tikus betina setelah perlakuan selama 90 hari.

Keterangan : Kelompok I (dosis 1) 1,8 mg/ 200 g BB obat LS  
 Kelompok II (dosis 2) 3,6 mg/ 200 g BB obat LS  
 Kelompok III (dosis 3) 7,2 mg/ 200 g BB obat LS  
 Kelompok IV (kontrol) CMC 0,5 %



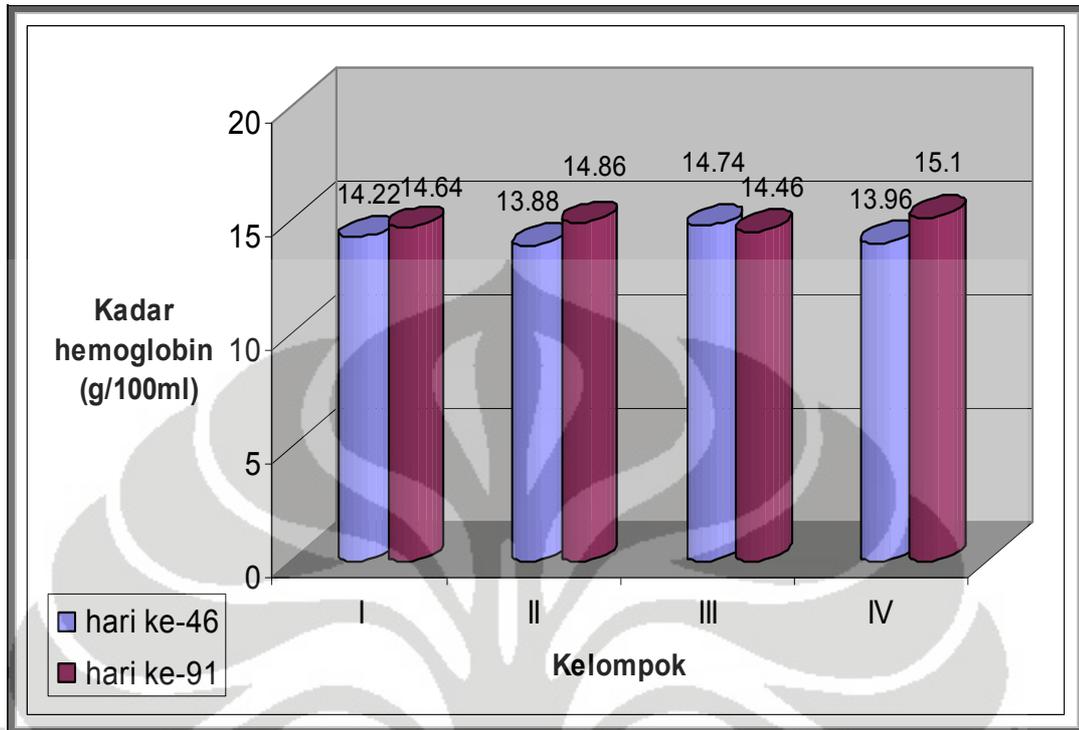
**Gambar 7** Diagram batang kadar hemoglobin pada keempat kelompok tikus jantan setelah perlakuan selama 90 hari.

Keterangan : Kelompok I (dosis 1) 1,8 mg/ 200 g BB obat LS

Kelompok II (dosis 2) 3,6 mg/ 200 g BB obat LS

Kelompok III (dosis 3) 7,2 mg/ 200 g BB obat LS

Kelompok IV (kontrol) CMC 0,5 %



**Gambar 8** Diagram batang kadar hemoglobin pada keempat kelompok tikus betina setelah perlakuan selama 90 hari.

Keterangan : Kelompok I (dosis 1) 1,8 mg/ 200 g BB obat LS  
 Kelompok II (dosis 2) 3,6 mg/ 200 g BB obat LS  
 Kelompok III (dosis 3) 7,2 mg/ 200 g BB obat LS  
 Kelompok IV (kontrol) CMC 0,5 %



**Tabel 8**  
**Persentase Hematokrit Kelompok Tikus Putih Jantan**  
**Pada Hari Ke-46 dan 91**

Kelompok	Ulangan	Nilai Hematokrit (%)	
		Hari ke-46	Hari ke-91
<b>I</b>  <b>(dosis 1)</b> <b>1,8 mg/</b> <b>200 g BB</b>	1	47.54	51.8
	2	43.33	50
	3	48.33	46.8
	4	52.63	52.5
	5	49.1	48.3
	6	48.48	39.7
	7	43.75	48.5
	8	57.14	52.6
	9	51.56	47.5
	10	46.77	49.1
		X±SD	48.86 ± 4.12
<b>II</b>  <b>(dosis 2)</b> <b>3,6 mg/</b> <b>200 g BB</b>	1	50	50
	2	54.71	48.3
	3	46.66	46.7
	4	51.72	43.1
	5	57.3	45
	6	48.4	37.9
	7	44.06	42.4
	8	46.03	49.2
	9	40.32	50
	10	48.33	47.5
		X±SD	48.75 ± 4.99
<b>III</b>  <b>(dosis 3)</b> <b>7,2 mg/</b> <b>200 g BB</b>	1	51.78	43.1
	2	44.82	49.2
	3	51.72	51.7
	4	43.85	51.7
	5	54.38	47.5
	6	46.55	50
	7	42.85	50
	8	37.93	47.4
	9	50	40.7
	10	45.76	39.7
		X±SD	46.96 ± 4.99

Tabel 8 (lanjutan)

Kelompok	Ulangan	Nilai Hematokrit (%)	
		Hari ke-46	Hari ke-91
IV	1	46.66	44.8
	2	40	46.4
	3	51.66	48.3
	4	45.61	43.1
	5	47.45	45.6
	6	55.38	51.7
	7	46.15	44.8
Kontrol	8	47.61	37
	9	45.76	41.6
	10	48.23	51.7
	X±SD	47.45 ± 4.01	45.50 ± 4.46

**Tabel 9**  
**Persentase Hematokrit Kelompok Tikus Putih Betina**  
**Pada Hari Ke-46 dan 91**

Kelompok	Ulangan	Nilai Hematokrit (%)	
		Hari ke-46	Hari ke-91
<b>I</b>  <b>(dosis 1)</b> <b>1,8 mg/</b> <b>200 g BB</b>	1	43.85	44.06
	2	47.45	52.54
	3	53.57	40.67
	4	45.61	40.67
	5	42.67	38.98
	6	40.98	41.37
	7	51.61	48.33
	8	46.03	50
	9	50	42
	10	47.6	37.93
		X±SD	46.93 ± 3.96
<b>II</b>  <b>(dosis 2)</b> <b>3,6 mg/</b> <b>200 g BB</b>	1	57.89	45.61
	2	50.9	50
	3	50.9	48.27
	4	54.23	42.1
	5	44.06	43.85
	6	44.58	34.48
	7	44.26	52.5
	8	41.93	48.27
	9	44.61	45.61
	10	46.77	33.89
		X±SD	48.01 ± 5.21
<b>III</b>  <b>(dosis 3)</b> <b>7,2 mg/</b> <b>200 g BB</b>	1	43.85	45
	2	39.65	43.1
	3	42.37	44.06
	4	50.84	48.27
	5	40.67	50
	6	42.1	45.76
	7	49.12	45.76
	8	38.98	50
	9	48.27	44.06
	10	52.63	38.98
		X±SD	44.84 ± 4.94

Tabel 9 (lanjutan)

Kelompok	Ulangan	Nilai Hematokrit (%)	
		Hari ke-46	Hari ke-91
IV	1	57.69	49.09
	2	53.57	44.64
	3	52.72	37.5
	4	44.82	46.55
	5	45.9	45.61
	6	47.68	38.3
	7	49.23	41.37
Kontrol	8	48.38	42.37
	9	42.46	38.59
	10	44.7	33.33
	X±SD	48.71 ± 4.71	41.73 ± 4.84

**Tabel 10**  
**Persentase Eosinofil Kelopak Tikus Putih Jantan**  
**Pada Hari Ke-46 dan 91**

Kelompok	Ulangan	Jumlah Eosinofil (%)	
		Hari ke-46	Hari ke-91
I  (dosis 1) 1,8 mg/ 200 g BB	1	0	2
	2	3	1
	3	4	7
	4	2	5
	5	2	2
	6	3	4
	7	6	2
	8	2	3
	9	8	3
	10	4	3
		X±SD	3.4 ± 2.27
II  (dosis 2) 3,6 mg/ 200 g BB	1	2	2
	2	3	3
	3	1	8
	4	4	5
	5	4	4
	6	2	2
	7	5	3
	8	3	5
	9	5	2
	10	7	5
		X±SD	3.6 ± 1.77
III  (dosis 3) 7,2 mg/ 200 g BB	1	4	5
	2	2	2
	3	5	3
	4	3	6
	5	6	3
	6	1	1
	7	3	2
	8	2	4
	9	3	2
	10	2	3
		X±SD	3.1 ± 1.52

Tabel 10 (lanjutan)

Kelompok	Ulangan	Jumlah Eosinofil (%)	
		Hari ke-46	Hari ke-91
IV	1	2	2
	2	0	1
	3	4	4
	4	1	3
	5	3	2
	6	3	7
	7	1	3
Kontrol	8	5	2
	9	2	1
	10	0	4
	X±SD	2.1 ± 1.66	2.9 ± 1.79

**Tabel 11**  
**Persentase Eosinofil Kelompok Tikus Putih Betina**  
**Pada Hari Ke-46 dan 91**

Kelompok	Ulangan	Jumlah Eosinofil (%)	
		Hari ke-46	Hari ke-91
<b>I</b>  (dosis 1) <b>1,8 mg/ 200 g BB</b>	1	2	1
	2	2	3
	3	1	2
	4	1	5
	5	4	2
	6	1	1
	7	3	3
	8	1	4
	9	3	2
	10	2	6
		X±SD	2.0 ± 1.05
<b>II</b>  (dosis 2) <b>3,6 mg/ 200 g BB</b>	1	3	1
	2	0	3
	3	1	2
	4	0	4
	5	2	1
	6	3	4
	7	1	3
	8	1	3
	9	2	1
	10	5	2
		X±SD	1.8 ± 1.54
<b>III</b>  (dosis 3) <b>7,2 mg/ 200 g BB</b>	1	2	4
	2	3	2
	3	7	3
	4	5	7
	5	1	1
	6	3	3
	7	3	2
	8	2	5
	9	1	2
	10	1	1
		X±SD	2.8 ± 1.93

Tabel 11 (lanjutan)

Kelompok	Ulangan	Jumlah Eosinofil (%)	
		Hari ke-46	Hari ke-91
IV	1	2	3
	2	7	6
	3	3	3
	4	5	2
	5	6	5
	6	2	2
	7	0	1
Kontrol	8	1	4
	9	2	1
	10	1	2
X±SD		2.9 ± 2.33	2.9 ± 1.66

**Tabel 12**  
**Kadar Hemoglobin Kelompok Tikus Putih Jantan**  
**Pada Hari Ke-46 dan 91**

Kelompok	Ulangan	Kadar Hemoglobin (g/100ml)	
		Hari ke-46	Hari ke-91
<b>I</b>  <b>(dosis 1)</b> <b>1,8 mg/</b> <b>200 g BB</b>	1	13	16
	2	15.8	15.6
	3	14.8	16
	4	15.2	15.8
	5	13	15.4
	6	13.6	14.2
	7	12.2	16.6
	8	14.2	15.8
	9	15	14.2
	10	12.8	17
	X±SD	13.96 ± 1.21	15.66 ± 0.89
<b>II</b>  <b>(dosis 2)</b> <b>3,6 mg/</b> <b>200 g BB</b>	1	13.8	15.2
	2	14	15
	3	15.2	14.4
	4	14.2	15.6
	5	12	15.4
	6	11.8	13.4
	7	16.2	14.8
	8	15.4	15.8
	9	14.6	14.8
	10	15.8	14.6
	X±SD	14.3 ± 1.48	14.9 ± 0.68
<b>III</b>  <b>(dosis 3)</b> <b>7,2 mg/</b> <b>200 g BB</b>	1	15.8	14.2
	2	15.2	15.2
	3	14.8	15.4
	4	14.4	15.2
	5	14	15.8
	6	14.4	15.8
	7	14.6	15.8
	8	15	16
	9	14.6	14.2
	10	14	15
	X±SD	14.68 ± 0.55	15.26 ± 0.64

Tabel 12 (lanjutan)

Kelompok	Ulangan	Kadar Hemoglobin (g/100ml)	
		Hari ke-46	Hari ke-91
IV	1	13.2	15
	2	14.4	15.8
	3	14.6	15.4
	4	13	15.2
	5	15.4	15.2
	6	14	15.8
	7	15.6	15.6
Kontrol	8	15.2	13.8
	9	12	14.4
	10	16.2	15.6
X±SD		14.36 ± 1.31	15.18 ± 0.64

**Tabel 13**  
**Kadar Hemoglobin Kelompok Tikus Putih Betina**  
**Pada Hari Ke-46 dan 91**

Kelompok	Ulangan	Kadar Hemoglobin (g/100ml)	
		Hari ke-46	Hari ke-91
<b>I</b>  <b>(dosis 1)</b> <b>1,8 mg/</b> <b>200 g BB</b>	1	13	15
	2	14.8	15.4
	3	13.8	14.6
	4	14	14.2
	5	13.4	13.8
	6	13.2	14
	7	15	15.8
	8	16.2	15.6
	9	14	14
	10	14.8	14
	X±SD	14.22 ± 0.98	14.64 ± 0.75
<b>II</b>  <b>(dosis 2)</b> <b>3,6 mg/</b> <b>200 g BB</b>	1	13.4	14.4
	2	15	15.2
	3	14	14.6
	4	12.8	14
	5	15.4	14.8
	6	13	14.8
	7	13.2	14.6
	8	14.2	14.8
	9	14	15.8
	10	13.8	15.6
	X±SD	13.88 ± 0.83	14.86 ± 0.54
<b>III</b>  <b>(dosis 3)</b> <b>7,2 mg/</b> <b>200 g BB</b>	1	15	12
	2	15.4	15.8
	3	15	14.8
	4	14.6	14.4
	5	14.8	15
	6	14.4	15
	7	15.2	15.2
	8	14.8	13.4
	9	13.6	14.8
	10	14.6	14.2
	X±SD	14.74 ± 0.49	14.46 ± 1.07

Tabel 13 (lanjutan)

Kelompok	Ulangan	Kadar Hemoglobin (g/100ml)	
		Hari ke-46	Hari ke-91
IV	1	13.8	15.6
	2	14	15.8
	3	14.8	15
	4	12	14.8
	5	14	15.8
	6	15.4	14.4
	7	15.2	15.2
Kontrol	8	12.4	14.8
	9	13.6	15
	10	14.4	14.6
	X±SD	13.96 ± 1.10	15.1 ± 0.49

**Tabel 14**  
**Data signifikansi uji distribusi normal (Uji *Shapiro Wilk*) ( $p \geq 0,05$ )**  
**(SPSS 15.0)**

Parameter	Kelompok	Tikus Putih Jantan		Tikus Putih Betina	
		Hari ke-		Hari ke-	
		46	91	46	91
Hematokrit	I	0.666	0.066	0.964	0.197
	II	0.993	0.255	0.19	0.246
	III	0.857	0.112	0.273	0.535
	IV	0.347	0.728	0.674	0.94
Eosinofil	I	0.479	0.213	0.074	0.325
	II	0.841	0.107	0.321	0.124
	III	0.441	0.441	0.061	0.19
	IV	0.646	0.106	0.23	0.325
Hemoglobin	I	0.603	0.277	0.518	0.113
	II	0.38	0.545	0.598	0.609
	III	0.572	0.107	0.296	0.115
	IV	0.861	0.089	0.522	0.383

Keterangan : Kelompok I (dosis 1) 1,8 mg/ 200 g BB obat LS  
 Kelompok II (dosis 2) 3,6 mg/ 200 g BB obat LS  
 Kelompok III (dosis 3) 7,2 mg/ 200 g BB obat LS  
 Kelompok IV (kontrol) CMC 0,5 %

Jika nilai signifikansi  $\geq 0,05$  maka data parameter hematologi (nilai hematokrit, jumlah eosinofil dan kadar hemoglobin) terdistribusi normal

**Tabel 15**  
**Data signifikansi uji kesamaan varians (Uji Levene) ( $p \geq 0,05$ )**  
**(SPSS 15.0)**

Parameter	Tikus Putih Jantan		Tikus Putih Betina	
	Hari ke-		Hari ke-	
	46	91	46	91
Hematokrit	0.672	0.831	0.598	0.338
Eosinofil	0.733	0.902	0.148	0.789
Hemoglobin	0.062	0.82	0.218	0.179

Keterangan :

Jika nilai signifikansi  $\geq 0,05$  maka data parameter hematologi (nilai hematokrit, jumlah eosinofil dan kadar hemoglobin) bervariasi homogen

**Tabel 16**  
**Data signifikansi analisis variansi (ANOVA / Uji F) ( $p \geq 0,05$ )**  
**(SPSS 15.0)**

Parameter	Tikus Putih Jantan		Tikus Putih Betina	
	Hari ke-		Hari ke-	
	46	91	46	91
Hematokrit	0.732	0.345	0.299	0.387
Eosinofil	0.282	0.608	0.415	0.839
Hemoglobin	0.613	0.153	0.143	0.271

Keterangan :

Jika nilai signifikansi  $\geq 0,05$  maka data parameter hematologi (nilai hematokrit, jumlah eosinofil dan kadar hemoglobin) antar kelompok tidak berbeda secara bermakna



## Lampiran 1

### Cara Penetapan Dosis

Dosis yang digunakan yaitu berdasarkan uji pendahuluan yang telah dilakukan sebelumnya. Dosis yang digunakan adalah 20 mg per hari. Faktor konversi dari manusia ke tikus adalah 0,018 untuk berat badan tikus 200 gram. Faktor farmakokinetik adalah 10.

Dosis untuk tikus 200 gram setelah dikonversi yaitu :

$$= 20 \text{ mg per hari} \times 0,018 \times 10$$

$$= 3,6 \text{ mg/200 g BB tikus per hari.}$$

Dosis I dan dosis III merupakan dosis dengan kelipatan  $\frac{1}{2}$  dan 2 kali dosis II, dengan demikian dosis yang digunakan adalah : 1,8 mg/200 g BB per hari ; 3,6 mg/200 g BB per hari ; dan 7,2 mg/200 g BB per hari.

## Lampiran 2

### Cara Pembuatan Larutan Uji

Volume larutan uji yang diberikan adalah 2 ml/200 g BB tikus. Konsentrasi larutan uji untuk dosis III (7,2 mg) dalam volume pemberian 2 ml adalah 3,6 mg/ml. Dosis III dibuat sebanyak 200 ml dengan menimbang 720 mg serbuk obat LS yang disuspensikan dalam larutan CMC 0,5 %. Dosis I dan dosis II dibuat dengan pengenceran dosis III. Konsentrasi dosis I dan dosis II dalam volume pemberian 2 ml adalah 0,9 mg/ml dan 1,8 mg/ml.

Banyaknya larutan uji yang dibuat per hari adalah

- Dosis I : 100 ml

Maka, jumlah volume yang diambil dari dosis III adalah sebanyak :

$$\frac{0,9 \text{ mg/ml} \times 100 \text{ ml}}{3,6 \text{ mg/ml}} = 25 \text{ ml}$$

- Dosis II : 100 ml

Maka, jumlah volume yang diambil dari dosis III adalah sebanyak :

$$\frac{1,8 \text{ mg/ml} \times 100 \text{ ml}}{3,6 \text{ mg/ml}} = 50 \text{ ml}$$

- Dosis III : 200 ml (larutan induk)

Kelompok kontrol hanya mendapat larutan CMC 0,5 % sebanyak 2ml/ 200 g BB.

### Lampiran 3

#### Uji Distribusi Normal *Saphiro-Wilk* Terhadap Parameter Hematologi

Pada Hari Ke-46, 91

(SPSS 15.0)

- Tujuan : Untuk mengetahui apakah data pada parameter hematologi (hematokrit, eosinofil, hemoglobin) terdistribusi normal atau tidak.
- Hiptes is :  $H_0$  = data parameter hematologi terdistribusi normal  
 $H_a$  = data parameter hematologi tidak terdistribusi normal
- Statistik uji : Uji Shapiro-Wilk
- p : 0,05
- Pengambilan keputusan :
- Jika nilai signifikansi  $\geq 0,05$  maka  $H_0$  diterima
  - Jika nilai signifikansi  $< 0,05$  maka  $H_a$  diterima
- Hasil : Nilai signifikansi  $\geq 0,05$
- Kesimpulan :  $H_0$  diterima sehingga data parameter hematologi terdistribusi normal

## Lampiran 4

### Uji Homogenitas Varian *Levene* Terhadap Parameter Hematologi

Pada Hari Ke-46, 91

(SPSS 15.0)

- Tujuan : Untuk mengetahui apakah data pada parameter hematologi (hematokrit, eosinofil, hemoglobin) homogen atau tidak.
- Hipotesis :  $H_0$  = parameter hematologi bervariasi homogen  
 $H_a$  = parameter hematologi tidak bervariasi homogen
- Statistik uji : Uji Levene
- p : 0,05
- Pengambilan keputusan :
- Jika nilai signifikansi  $\geq 0,05$  maka  $H_0$  diterima
  - Jika nilai signifikansi  $< 0,05$  maka  $H_a$  diterima
- Hasil : Nilai signifikansi  $\geq 0,05$
- Kesimpulan :  $H_0$  diterima sehingga data parameter hematologi bervariasi homogen

**Lampiran 5**  
**Uji Analisis Varian Satu Arah Terhadap Parameter Hematologi**  
**Pada Hari Ke-46, 91**  
**(SPSS 15.0)**

Tujuan : Untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan yang bermakna pada data parameter hematologi (hematokrit, eosinofil, hemoglobin) antar kelompok

Hipotesis :  $H_0$  = data parameter hematologi antar kelompok tidak berbeda secara bermakna

$H_a$  = data parameter hematologi antar kelompok berbeda secara bermakna

Statistik Uji : Uji F

p : 0,05

Pengambilan keputusan :

Jika nilai signifikansi  $\geq 0,05$  maka  $H_0$  diterima

Jika nilai signifikansi  $< 0,05$  maka  $H_a$  diterima

Hasil : Nilai signifikansi  $\geq 0,05$

Kesimpulan :  $H_0$  diterima sehingga data parameter hematologi antar kelompok tidak berbeda secara bermakna

## Lampiran 6

### Uji Distribusi Normal *Saphiro-Wilk* Terhadap Hematokrit Tikus Jantan

#### Pada Hari Ke-46

#### (SPSS 15.0)

Tujuan : Untuk mengetahui apakah data hematokrit terdistribusi normal atau tidak.

Hipotesis : Ho = data hematokrit terdistribusi normal

Ha = data hematokrit tidak terdistribusi normal

Statistik uji : Uji Shapiro-Wilk

p : 0,05

Pengambilan keputusan :

Jika nilai signifikansi  $\geq 0,05$  maka Ho diterima

Jika nilai signifikansi  $< 0,05$  maka Ha diterima

Hasil : Nilai signifikansi keempat kelompok  $\geq 0,05$

Kesimpulan : Ho diterima sehingga data hematokrit terdistribusi normal

#### Hasil uji normalitas

#### Tests of Normality

Kelompok	Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.
dosis 1	.950	10	.666
dosis 2	.988	10	.993
dosis 3	.967	10	.857
kontrol normal	.919	10	.347

## Lampiran 7

### Uji Homogenitas Varian *Levene* Terhadap Hematokrit Tikus Jantan

Pada Hari Ke-46

(SPSS 15.0)

Tujuan : Untuk mengetahui apakah data hematokrit homogen atau tidak.

Hipotesis :  $H_0$  = parameter hematologi bervariasi homogen

$H_a$  = parameter hematologi tidak bervariasi homogen

Statistik uji : Uji Levene

$p$  : 0,05

Pengambilan keputusan :

Jika nilai signifikansi  $\geq 0,05$  maka  $H_0$  diterima

Jika nilai signifikansi  $< 0,05$  maka  $H_a$  diterima

Hasil : Nilai signifikansi  $\geq 0,05$

Kesimpulan :  $H_0$  diterima sehingga data hematokrit bervariasi homogen

#### Hasil uji homogenitas

##### Test of Homogeneity of Variances

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.519	3	36	.672

## Lampiran 8

### Uji Analisis Varian Satu Arah Terhadap Hematokrit Tikus Jantan

Pada Hari Ke-46

(SPSS 15.0)

Tujuan : Untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan yang bermakna pada data hematokrit antar kelompok

Hipotesa : Ho = data hematokrit antar kelompok tidak berbeda secara bermakna

Ha = data hematokrit antar kelompok berbeda secara bermakna

Statistik Uji : Uji F

p : 0,05

Pengambilan keputusan :

Jika nilai signifikansi  $\geq 0,05$  maka Ho diterima

Jika nilai signifikansi  $< 0,05$  maka Ha diterima

Hasil : Nilai signifikansi  $\geq 0,05$

Kesimpulan : Ho diterima sehingga data hematokrit antar kelompok tidak berbeda secara bermakna

#### Hasil ANAVA satu arah

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	26.862	3	8.954	.431	.732
Within Groups	747.263	36	20.757		
Total	774.126	39			

## Lampiran 9

### Uji Distribusi Normal *Saphiro-Wilk* Terhadap Hematokrit Tikus Jantan

Pada Hari Ke-91

(SPSS 15.0)

Tujuan : Untuk mengetahui apakah data hematokrit terdistribusi normal atau tidak.

Hipotesis :  $H_0$  = data hematokrit terdistribusi normal

$H_a$  = data hematokrit tidak terdistribusi normal

Statistik uji : Uji Shapiro-Wilk

$p$  : 0,05

Pengambilan keputusan :

Jika nilai signifikansi  $\geq 0,05$  maka  $H_0$  diterima

Jika nilai signifikansi  $< 0,05$  maka  $H_a$  diterima

Hasil : Nilai signifikansi keempat kelompok  $\geq 0,05$

Kesimpulan :  $H_0$  diterima sehingga data hematokrit terdistribusi normal

#### Hasil uji normalitas

#### Tests of Normality

kelompok	Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.
dosis 1	.854	10	.066
dosis 2	.906	10	.255
dosis 3	.874	10	.112
kontrol normal	.955	10	.728

## Lampiran 10

### Uji Homogenitas Varian *Levene* Terhadap Hematokrit Tikus Jantan

Pada Hari Ke-91

(SPSS 15.0)

Tujuan : Untuk mengetahui apakah data hematokrit homogen atau tidak.

Hipotesis : Ho = parameter hematologi bervariasi homogen

Ha = parameter hematologi tidak bervariasi homogen

Statistik uji : Uji Levene

p : 0,05

Pengambilan keputusan :

Jika nilai signifikansi  $\geq 0,05$  maka Ho diterima

Jika nilai signifikansi  $< 0,05$  maka Ha diterima

Hasil : Nilai signifikansi  $\geq 0,05$

Kesimpulan : Ho diterima sehingga data hematokrit bervariasi homogen

#### Hasil uji homogenitas

##### Test of Homogeneity of Variances

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.291	3	36	.831

## Lampiran 11

### Uji Analisis Varian Satu Arah Terhadap Hematokrit Tikus Jantan

#### Pada Hari Ke-91

#### (SPSS 15.0)

Tujuan : Untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan yang bermakna pada data hematokrit antar kelompok

Hipotesa : Ho = data hematokrit antar kelompok tidak berbeda secara bermakna

Ha = data hematokrit antar kelompok berbeda secara bermakna

Statistik Uji : Uji F

p : 0,05

Pengambilan keputusan :

Jika nilai signifikansi  $\geq 0,05$  maka Ho diterima

Jika nilai signifikansi  $< 0,05$  maka Ha diterima

Hasil : Nilai signifikansi  $\geq 0,05$

Kesimpulan : Ho diterima sehingga data hematokrit antar kelompok tidak berbeda secara bermakna

#### Hasil ANAVA satu arah

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	59.257	3	19.752	1.142	.345
Within Groups	622.751	36	17.299		
Total	682.008	39			