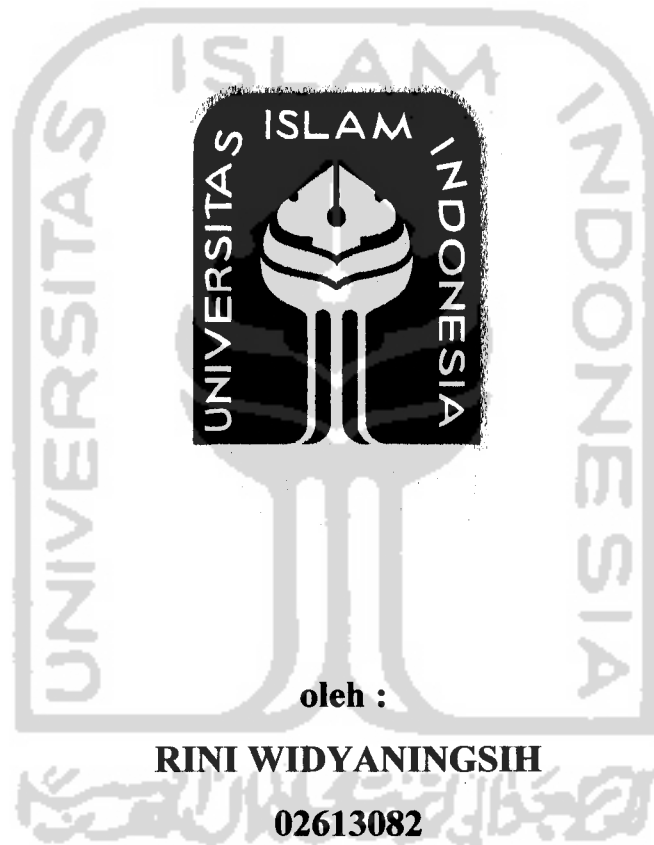


**AKTIVITAS ANTI ARTRITIS JUS LIDAH BUAYA
(*Aloe vera*, L.) PADA TIKUS YANG TERINDUKSI *COMPLETE*
FREUND'S ADJUVANT (CFA) TERHADAP HITUNG
LEUKOSIT**

SKRIPSI



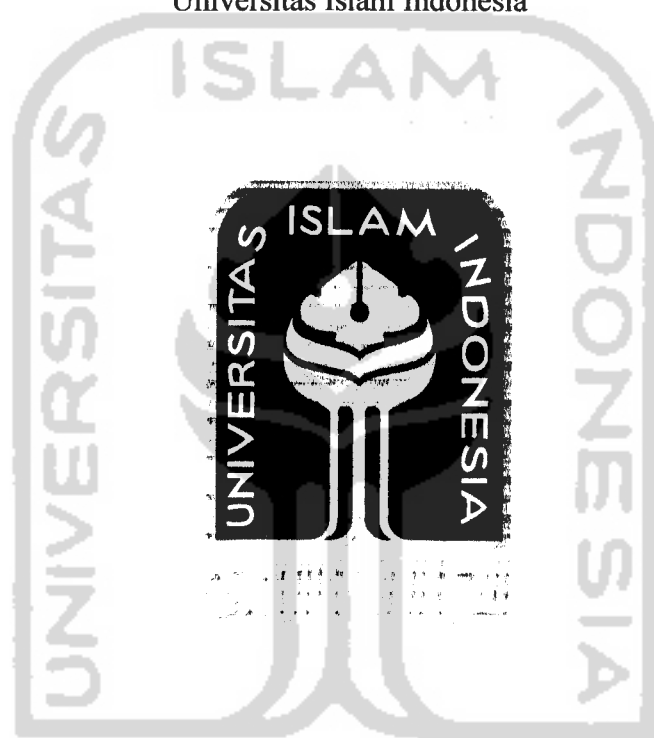
**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
JOGJAKARTA
JUNI 2006**

**AKTIVITAS ANTI ARTRITIS JUS LIDAH BUAYA
(*Aloe vera*, L.) PADA TIKUS YANG TERINDUKSI *COMPLETE*
FREUND'S ADJUVANT (CFA) TERHADAP HITUNG
LEUKOSIT**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi
(S.Farm.)

Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia



Oleh :

RINI WIDYANINGSIH

02613082

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
JOGJAKARTA
JUNI 2006**

**AKTIVITAS ANTI ARTRITIS JUS LIDAH BUAYA
(*Aloe vera*, L.) PADA TIKUS YANG TERINDUKSI *COMPLETE*
FREUD'S ADJUVANT (CFA) TERHADAP HITUNG
LEUKOSIT**

**Yang diajukan oleh
RINI WIDYANINGSIH
02613082**

Telah disetujui oleh :

Pembimbing utama



Endang Darmawan, M.Si., Apt.

Pembimbing pendamping



Sri Mulyaningsih, M.Si., Apt.

SKRIPSI

**AKTIVITAS ANTI ARTRITIS JUS LIDAH BUAYA
(*Aloe vera*, L.) PADA TIKUS YANG TERINDUKSI *COMPLETE*
FREUND'S ADJUVANT (CFA) TERHADAP HITUNG
LEUKOSIT**

Oleh :

RINI WIDYANINGSIH

02613082

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Universitas Islam Indonesia

Tanggal : 17 Juni 2006

Ketua Penguji,



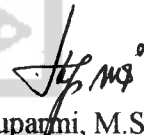
Endang Darmawan, M.Si., Apt.

Anggota penguji,



Sri Mulvaningsih, M.Si., Apt.

Anggota penguji,

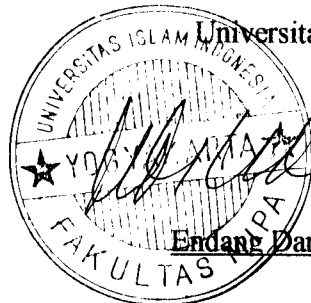


Dra. Suparni, M.Si., Apt.

Mengetahui,

Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

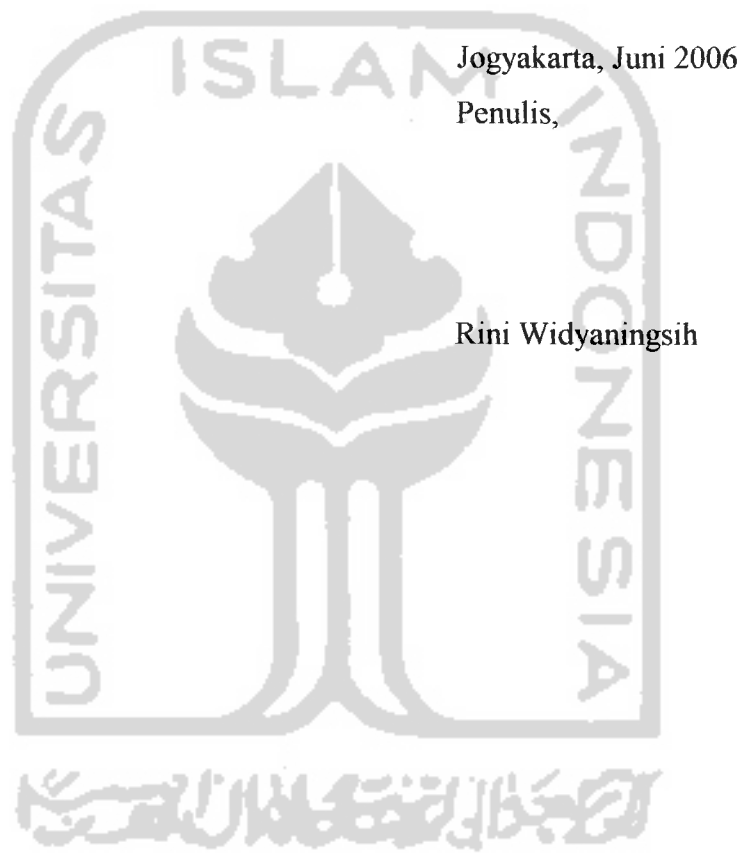
Universitas Islam Indonesia



Endang Darmawan, M.Si., Apt.

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya, juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan diterbitkan dalam daftar pustaka.



persembahkan

*SKRIPSI ini tidak akan pernah ada dan akan jadi
tulisan yang tercecer, bila tidak ada segala curahan
Rahman dan Rahim_Nya, serta doa dan dukungan cinta dari :*

BAPAK IBU ku tercinta

Adi-adi_Q, RITA, RYAN tersayang

Especially person in my life, Mas Choy... i'm happy with u

UNIVERSITAS INDONESIA
UNIVERSITAS INDONESIA
UNIVERSITAS INDONESIA

MOTTO

*Ketika kehendak Tuhan tak dapat kita pahami..biarkan hari-hari ini bertingkah semaunya
buatlah diri ini rela ketika ketentuan_Nya bicaradan jangan gelisah dengan kisah semalam
tak ada kisah dunia ini yang abadi
(Imam Syafi'i)*

Kehidupan memang begitu menyiksa tanpa ada korban. karenasegala sesuatunya
memang keras tanpa kekerasan. kejam tanpa kekejaman dan begitu
menghancurkan tanpa ada penindasan.

(Kutipan : Jazz Parfum dan Insiden Seno Gumira Ajidarma)

Ada hal-hal yang tidak ingin kita lepaskan orang-orang yang tidak ingin kita
tinggalkan, tapi ingatlah melepaskan **BUKAN** akhir dari dunia, melainkan awal
suatu kehidupan baru.

Kebahagiaan ada untuk mereka yang menangis, mereka yang tersakiti, mereka
yang telah mencari, dan mereka yang telah mencoba, karena **MEREKALAH** yang
bisa menghargai betapa pentingnya kehidupan mereka”....

TEMAN SEJATI

Mengerti ketika kamu berkata ‘aku lupa...’

Menunggu selamanya ketika kamu berkata ‘tunggu sebentar...’

Tetap tinggal ketika kamu berkata ‘tinggalkan aku sendiri...’

Membuka pintu, meskipun kamu belum mengetuk dan berkata ‘bolehkah aku
masuk?...’

(Teman sejati adalah teman yang ada disaat dibutuhkan)

KATA PENGANTAR



Puji syukur yang sebesar – besarnya penulis panjatkan kehadirat Allah SWT, atas segala limpahan Rahman dan Rahiim-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini pada waktu yang diharapkan. Serta sholawat dan salam semoga tetap tercurah pada junjungan kita Rasulullah Muhammad SAW beserta keluarga, sahabat dan kita semua yang jadi pengikutnya.

Lidah buaya merupakan tanaman herbal yang memiliki khasiat untuk mengobati berbagai macam penyakit. Pertimbangan tersebut mendorong penulis untuk melakukan penelitian yang berjudul **“AKTIVITAS ANTI ARTRITIS JUS LIDAH BUAYA (*Aloe vera*, L.) PADA TIKUS YANG TERINDUKSI COMPLETE FREUND’S ADJUVANT (CFA) TERHADAP HITUNG LEUKOSIT“**, sehingga hasil penelitian ini diharapkan bermanfaat bagi kepentingan klinis khususnya ilmu farmasi dan ilmu pengetahuan pada umumnya.

Tersusunnya skripsi ini tidak lepas dari doa dan bantuan berbagai pihak secara langsung maupun tidak langsung. Pada kesempatan ini penyusun menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar – besarnya kepada yang terhormat :

1. Endang Darmawan, M.Si, Apt. selaku Dosen Pembimbing I dan selaku Dekan Fakultas MIPA Universitas Islam Indonesia yang telah membimbing dan mengarahkan penulis dalam menyusun skripsi ini.
2. Sri Mulyaningsih, M.Si., Apt. selaku Dosen Pembimbing II yang telah memberikan bimbingan dan nasehatnya hingga selesainya skripsi ini.
3. Yandi Syukri, M.Si., Apt. selaku Ketua Jurusan Farmasi Universitas Islam Indonesia.
4. Asih Triastuti, SF., Apt., selaku Dosen Pembimbing Akademik.
5. Laboran Farmakologi dan staff pengajaran MIPA yang telah membantu kelancaran penelitian dan penyelesaian skripsi ini.
6. Bapak dan ibuku tercinta yang telah memberikan doa, nasehat, bimbingan, serta dorongan moril maupun materiil kepada ananda, dari

- lubuk hati yang paling dalam ananda sayang ama bapak dan ibu. Semoga ananda bisa membahagiakan bapak dan ibu. Aminnn....”
7. Adeku tercinta (**Rita, Riyan**) yang telah memberikan supportnya.... De' belajar yang bener...biar jadi orang sukses, jadilah kebanggaan bapak dan ibu..... Rita jangan makan mulu, ntar kayak Atun lo, hehe... Riyan jangan main terus, Ayo berjuang!!!!!!
 8. Seseorang yang telah memberikan doa, dukungan, perhatian, walaupun kadang-kadang bikin kesel, tetapi malah menjadikanku orang yang sabar...aku bahagia atas waktu yang telah kita lalui bersama...(KA)
 9. Keluarga besar Konden dan keluarga Wates, Mbah kakung (Alm) and Mbah putri (Alm), doa restunya ya mbah...” Untuk keluarga terimakasih atas doa dan dukungannya, semoga jalinan persaudaraan ini akan tetap baik...’ Mas Dwi, kita lulusna bareng y!!! Tetep semangat!!!
 10. Mba’ Tutik, thank’s 4 everything ya mba!!! Ayo kapan qt makan-makan, hehe...ditunggu loh... Semoga kita bisa menjadi orang yang disenengin olah_Nya, Aminnn.....dan semoga kebahagiaan menyertai kita...” Sifat kita b2 sama2 keras y, but mbak adalah bulekku tersayang...
 11. My soulmate’s fren (**Cewe**), hehehe akhirnya aku lulus we, tapi kita masih harus berjuang... CAYO!!! Persahabatan kita dah berumur 7 tahun y, ga kerasa, klu manusia dah besar tu we, hehe... semoga our frenship 4eva!!! We, thanx ya 4 everything, thanx selama ini mau dengerin semua keluh kesahku, thanx da temenin aku kemana2, ga bosan kan we?..’ Semoga besok kita menjadi orang yang sukses...Aminnn....”
 12. My best fren Dwiq aNd Dwi (**Dewi & Cahyo**), kapan ni aku dapat terima undangan dari kalian, hehe... Toek istriku, dewi,xixi..lama juga ya wi persahabatan kita, semua muanya dah kita lalui, kita pernah seneng bareng, sedih bareng, lakuin hal-hal aneh, mpe curhat-curhatan yang ga jelas, hehe...semoga jalinan perkawinan ini tetap abadi, ;b sifat hemaprodit kan gpp... :p. Nt kalu ga da polisi lagi, jangan suka lakuin hal yang aneh-aneh lo, kalu ga da jalan yang lurus, pilih aja jalan yang berkelok-kelok tapi alus ya...”. Cahyo, jagain dewi terus ya...”. Thanx 4 everything!!!

13. Toek Liliput...Li..li..Lili jadi tralala trilili... 4 tahun kita bersama ya li, kemana-mana b4, melakukan apapun bareng, walaupun rumah kamu di pulau seribu, kalau dah balik kampung jangan lupain persahabatan kita y!!! Lili tu temenku senasib seperjuangan, soale antara b4 Qt b2 yang paling malaz ngapa2in ya li, dari bikin laporan, kalau lagi blajar ngantuk mending tidur,xixi... Thanx 4 all y li..."
14. Bulin (Iin), temenku yang tak ada ekspresi...ada si...tapi ga banyak, hehe... Sedih juga ni, kita ngelanjutin kulna ga bareng2 lagi kayak dulu..tapi semoga our frenship 4eva ya in..
15. Temen-temen_Q ex GANZA 02, especially ex 2C... Tjo makasih ya jo atas supportnya, aku doain kamu dapetin cewe yang polos dan tidak terlalu mengejar karir..Aminnn... **Nopek**, ayo kapan lulus?Cowo Qt namanya sama y, xixi... **Subhan&Sandy**, makasih doanya y!!kapan ni aku dapat undangan dari kalian? ;p. **Cepix&Uni**, semoga kalian b2 direstui... **Hendra** ga kapok temenin aku ke Gebang kan, hehe..**Nungki, Aji, andri, Bina, Wulan** and temen-temen lain yang ga bisa disebutin satu persatu, thanx ya guys!!!
16. Temen2 Jurusan Farmasi UII angkatan 02, yang ga bisa disebutin satu-satu.."
17. Temen-temen satu perjuangan penelitian arthritis (Wedo, Anik, Viktor, Nita).
18. Temen-temen ku di patas... **Koko**, moga kamu dapat restu deh, ayo kita buktikan pada mereka bahwa kita bisa!!! **Eka** moga bahagia dengan abang kamu..." **Yel, Niwit, Yayut, Bayu, tuk Deno**, persahabatan itu memang lebih dari yang pernah kamu bayangin selama ini... ... And toek Ex anak2 SPP Patas, yang ga bisa aku sebutin atu-satu, aku punya banyak kenangan disana...Kak Rini thanx doanya y!!!
19. Temen2 KKN (Ayah Deddy, Widi, Ncur yang kentutan, Eta yang anteng, Ifa, Mas Har, thanx da dipinjemin bukunya y, and pamijo tukang tidur)
20. Temen2 Q dari TK, SD, SMP, kapan kita ketemu lagi fren..."
21. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu-persatu

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan saran demi kesempurnaan skripsi ini. Penulis berharap skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis khususnya dan pembaca pada umumnya. Semoga bantuan dan dorongan yang diberikan mendapat balasan dari Yang Maha Kuasa, sehingga apa yang kita lakukan mendapat anugerah dari Allah SWT.

Jogjakarta, Juni 2006



DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	vii
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
INTISARI.....	xv
ABSTRACT.....	xvi
BAB I. PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang Masalah.....	1
B. Perumusan Masalah.....	2
C. Tujuan Penelitian.....	2
D. Kegunaan Penelitian.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
A. Tinjauan Pustaka.....	4
1. Deskripsi Arthritis reumatik.....	4
2. Darah.....	7
3. CFA (<i>Complete Freund's Adjuvant</i>).....	14
4. Radang/inflamasi.....	15
5. Na diklofenak.....	19
6. Lidah Buaya (<i>Aloe vera, L.</i>).....	20
B. Landasan Teori.....	22
C. Hipotesis.....	24
BAB III METODE PENELITIAN	
A. Bahan Dan Alat.....	25
1. Bahan.....	25
2. Obyek Uji.....	25
3. Alat.....	25
B. Cara Penelitian.....	25
1. Penentuan Dosis Lidah Buaya.....	25
2. Pembuatan Jus Lidah Buaya.....	26
3. Pembuatan Larutan Stok Na Diklofenak.....	26
4. Rancangan Penelitian Arthritis Pada Tikus.....	26
5. Cara Menghitung Diferensial leukosit.....	27
D. Analisa Data.....	28
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	
1. Pengaruh Pemberian Lidah Buaya Terhadap Neutrofil.....	31
2. Pengaruh Pemberian Lidah Buaya Terhadap Eosinofil.....	34
3. Pengaruh Pemberian Lidah Buaya Terhadap Limfosit.....	36
4. Pengaruh Pemberian Lidah Buaya Terhadap Monosit.....	38
5. Rangkuman Pembahasan.....	40
BAB V PENUTUP	
A. Kesimpulan.....	43
B. Saran.....	43
DAFTAR PUSTAKA.....	44
LAMPIRAN.....	49

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kondisi normal persendian, Osteoarthritis dan Rematik Arthritis	5
Gambar 2. Peranan imunitas humoral dan seluler pada artritis reumatoid	7
Gambar 3. Neutrofil	9
Gambar 4. Basofil	10
Gambar 5. Monosit	11
Gambar 6. Eosinofil	12
Gambar 7. Limfosit	13
Gambar 8. Struktur Na diklofenak	19
Gambar 9. Lidah buaya (<i>Aloe vera</i> , L.)	21
Gambar 10. Skema cara kerja penelitian	28
Gambar 6. Grafik perubahan neutrofil setelah diberi berbagai perlakuan	32
Gambar 7. Grafik perubahan eosinofil setelah diberi berbagai perlakuan	35
Gambar 8. Grafik perubahan limfosit setelah diberi berbagai perlakuan	36
Gambar 8. Grafik perubahan monosit setelah diberi berbagai perlakuan	38

DAFTAR TABEL

Tabel I.	Perubahan jumlah neutrofil (<i>mean</i> ± SD	32
Tabel II.	Perubahan jumlah eosinofil (<i>mean</i> ± SD	35
Tabel III.	Perubahan jumlah limfositl (<i>mean</i> ± SD	37
Tabel III.	Perubahan jumlah monosit (<i>mean</i> ± SD.....	39



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Hasil (output) one way ANOVA pada hitung leukosit hari ke 0 – 16.....	49
Lampiran 2.	Hasil (output) one way ANOVA pada hitung leukosit hari ke 0 – 16.....	50
Lampiran 3.	Hasil (outout) uji homogenitas varian, hari ke 0 - 16.....	51
Lampiran 4.	Hasil (outout) uji homogenitas varian, hari ke 16 - 30.....	52
Lampiran 5.	Hasil Output uji Tukey pada Hari ke 0 - 16.....	53
Lampiran 6.	Hasil Output uji Tukey pada Hari ke 0 - 16.....	56



AKTIVITAS ANTI ARTRITIS JUS LIDAH BUAYA (*Aloe vera*, L.) PADA TIKUS YANG TERINDUKSI COMPLETE FREUND'S ADJUVANT (CFA) TERHADAP HITUNG LEUKOSIT

INTISARI

Artritis rematik merupakan suatu penyakit autoimun, dimana antibodi tubuh menyerang dan merusak organ atau jaringan sendiri. Penyakit ini menimbulkan peradangan di selaput sinovial, urat daging atau ikatan sendi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui manfaat lidah buaya dalam memperbaiki sistem imunitas tubuh akibat artritis terhadap hitung leukosit (sel darah putih) darah tikus jantan. Penelitian ini dilakukan menggunakan rancangan acak pola searah. Lidah buaya diproses menjadi jus lidah buaya. Sebanyak 42 ekor tikus Wistar jantan, berat 150-200 gram, dibagi menjadi 6 (N = 7) dan diberi makan dan minum standar *ad libitum*. Pada hari ke 0, 16 dan 30 diambil sampel darah pada semua kelompok uji, untuk melihat jumlah neutrofil, eosinofil, limfosit dan monosit. Kelompok kontrol normal pada hari ke 0 – 16 tidak diberi perlakuan. Pada hari ke 0 semua kelompok uji kecuali kelompok I (kontrol normal) diinduksi dengan CFA. Pada hari ke 17 – 30 kelompok II (kontrol negatif) diberi makan dan minum *ad libitum*, kelompok III (kontrol positif) diberi Na diklofenak dosis 4 mg/200 g BB tikus, kelompok IV diberi jus lidah buaya dengan dosis 4 mg/200 g BB tikus, kelompok V diberi jus lidah buaya dengan dosis 2 mg/200 g BB tikus, kelompok VI diberi jus lidah buaya dengan dosis 1 mg/200 g BB tikus. Hasil perhitungan pada parameter hitung leukosit yang didapatkan pada tiap kelompok kemudian dibandingkan dengan menggunakan Analisis Statistika ANOVA satu arah ($p < 0,05$) dan dilanjutkan dengan uji-T ($p < 0,05$). Dari hasil penelitian yang diperoleh menunjukkan bahwa penggunaan jus lidah buaya dapat meningkatkan sebagian besar hitung leukosit (neutrofil, eosinofil, limfosit, monosit). Pada penelitian ini dosis lidah buaya yang paling efektif untuk mengatasi artritis adalah 4 mg/200 g BB tikus.

Kata kunci : Artritis, jus lidah buaya, hitung leukosit (neutrofil, eosinofil, limfosit, monosit).

THE AKTIVITY OF ANTI ARTHTRITIS OF *Aloe vera* JUICE IN WISTAR MALE RATS WITH CFA INDUCTION TOWARDS TO LEUKOSIT'S COUNT

ABSTRACT

Arthritis rheumatoid is a autoimmune disease, in which antibodis attack and destroy organs and tissue them self. The disease cause continuous inflammation of the synovium, various joints, swelling, pain and the possible loss of function. *Aloe vera* is a plant that have much growth in Indonesia. Since a long time ago *Aloe vera* consumptioned by people of Indonesia and used to injure a kind of disease. This experiment aim to know what the advantage of *Aloe vera* to recover body's immune system that caused by arthritis from the leukosit count's of male white rats. This experiment use one way randomized design. *Aloe vera* processed to be a juice. The study was using male white rats Wistar about 42, and their 150 – 200 body weight, was used completely randomized design with six group's test, each group's test contained seven rats. The rats given standar food and water *ad libitum*. At the 0, 16th, and 30th leukosit's count (neutrophil, eosinophil, lymphosite, monocite) was measured from the sample of blood. Normal control group at the 0–30^h was not given treated. At the 0 days all of group's test except the first group (normal control group) was induced by CFA. At the 17th – 30th days the second group (negative control group) was given standar food and water *ad libitum*, third group (positive control group) was treated with sodium diklofenac 4mg/200g of rat's BW ; i.m, the fourth group was treated with *Aloe vera*'s juice with doses 4 mg/200g of rat's BW. The fifth group was treated with *Aloe vera*'s juice with doses 2 mg/200g of rat's BW. The sixth group was treated with *Aloe vera*'s juice with doses 1 mg/200g of rat's BW. The result from this experiment in each group compare with statistic analysis by ANOVA one way ($p < 0,05$) and continous with T-test ($p < 0.05$). From the statistic analysis, the result show that *Aloe vera* juice can increase almost all of leucocite's count (neutrophil, eosinophil, lymphosite, monocite). From this experiment showed that the effective's dose of *Aloe vera*'s juice is 4 mg/200g of rat's BW.

Key words : Arthritis, *Aloe vera* juice, leukosit's count

BAB I PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Rematik arthritis merupakan suatu penyakit autoimun. Satu persen dari penduduk Amerika menderita penyakit rematik arthritis. Penyakit ini dapat menyebabkan kerusakan sendi permanen dan kelainan fungsi (Olsen & Stein, 2004).

Pada tahun 1999, penyakit arthritis di USA menduduki peringkat teratas yang paling banyak diderita oleh warganya, yaitu 17,5%. Angka ini jauh diatas penyakit berbahaya yang dianggap sebagai pembunuh nomor 1 di dunia yaitu penyakit jantung yang menduduki peringkat ke - 3 dengan persentase 7,8% (Anonim, 2005).

DMARD's (*Disease Modifying Anti Rheumatik Drugs*) adalah obat-obat yang sampai sekarang digunakan untuk mengobati rematik, yang memiliki khasiat antiradang kuat. Obat ini juga berdaya antierosif, artinya dapat menghentikan atau memperlambat proses kerusakan tulang rawan. Senyawa-senyawa ini tidak bekerja secara analgetis, maka biasanya dikombinasikan dengan NSAID's guna memperkuat efeknya. Arthritis rematik dianggap sebagai suatu gangguan yang relatif tidak ganas, sedangkan DMARD's adalah toksik bagi darah dan ginjal (Tjay & Rahardja, 2002). Efek samping dari penggunaan *Leflunomide* adalah kerusakan fungsi hati. Dalam penelitian secara klinik, kira-kira lima persen dari jumlah pasien mengalami penurunan jumlah enzim transaminase dua kali dari jumlah normal dan dapat kembali setelah penggunaannya dihentikan (Olsen & Stein, 2004).

Berdasarkan catatan Bangsa Mesir kuno dan Bangsa Mesopotamia menyebutkan bahwa lidah buaya sangat berguna untuk mengobati infeksi, mengatasi masalah kulit dan sebagai laksatif (Shelton, 1991). Lidah buaya mengandung 99% air dengan pH 4,5. Daging lidah buaya mengandung polisakarida emolien yaitu *glucomannan*. Ini merupakan suatu pelembab yang biasa digunakan dalam kosmetik (Henry, 1979). *Accemannan*, merupakan fraksi karbohidrat yang paling besar dalam daging lidah buaya, mempunyai polimer

manosa rantai panjang yang larut dalam air berkhasiat mempercepat penyembuhan luka (Peng *et al.*, 1991), imunomodulator (aktifasi makrofag dan memproduksi sitokin) (Zhang, 1996) serta sebagai antineoplastik dan antiviral (Rammamorthy, 1996). Daging lidah buaya juga mengandung bradikininase, sebuah antiinflamasi (Yagi *et al.*, 1982), magnesium laktat yang dapat mengobati gatal dan asam salisilat serta antiprostaglandin lain yang dapat mengurangi inflamasi (Kemper & Chiou, 1999).

Jus buah dan sayuran serta jenis makanan lainnya lebih mudah diserap dan dicerna oleh tubuh daripada makanan padat, baik mentah maupun dimasak. Dengan dibuat jus yang berupa hancuran, dinding selulosa buah dan sayuran telah terbuka. Sayuran dan buah yang dibuat jus berpotensi kehilangan serat beberapa persen. Karena serat juga sangat dibutuhkan bagi penderita rematik dan asam urat, sebelum membuat jus sebaiknya memperhatikan alat yang digunakan. Alat yang baik digunakan untuk membuat jus adalah blender. Blender akan mencampur semua bagian bahan yang dimasukkan ke dalamnya, baik ampas, kulit, maupun biji dari buah dan sayuran tersebut (Utami, 2004).

Berdasarkan latar belakang tersebut maka kami mencoba mengembangkan manfaat jus lidah buaya untuk memperbaiki sistem imunitas dan melihat pengaruhnya terhadap hitung leukosit pada pasien yang terkena artritis reumatoid.

B. Perumusan Masalah

Penelitian ini dilakukan untuk mengangkat permasalahan apakah lidah buaya dapat mempengaruhi hematologi darah pada tikus jantan yang diinduksi dengan *Complete Freund's Adjuvant* (CFA) dilihat dari hitung leukosit (neutrofil, eosinofil, limfosit, monosit) di dalam darah.

C. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui manfaat lidah buaya dalam mempengaruhi hematologi darah yang diakibatkan oleh artritis rematik dilihat dari perubahan jumlah diferensial leukosit (neutrofil, eosinofil, limfosit, monosit) dari data darah pada tikus jantan yang diinduksi dengan *Complete Freund's Adjuvant* (CFA).

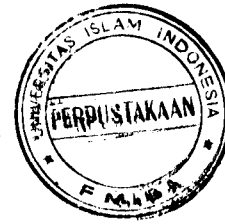
D. Manfaat Penelitian

Dengan adanya bukti bahwa Lidah buaya (*Aloe vera, L.*) dapat mengobati artritis rematik yang aman pada hewan percobaan, diharapkan dapat segera diuji klinis pada manusia sehingga akan meningkatkan kegunaan lidah buaya (*Aloe vera, L.*) sebagai sumber bahan pengobatan baru yang unggul, efektif, aman, murah serta mudah dibudidayakan.



BAB II

A. Tinjauan Pustaka



1. Deskripsi artritis rematoid

Artritis rematoid adalah penyakit sendi kronis dan sistematis yang termasuk dalam kelompok gangguan auto - imun. Bercirikan perubahan-perubahan beradang kronis dari sendi dan membrannya (*synovium*) dan kemudian dekstruksi tulang rawan dengan perubahan anatomis. Yang khusus dihinggapinya adalah persendian tangan, kaki, lutut, bahu, dan tengkuk (Tjay & Raharja, 2002).

Artritis reumatoid lazim dimulai pada kehidupan dewasa muda dan berhubungan dengan peningkatan HLA-D4 dan HLA-DR4. Antibodi IgG, IgM dan IgA sirkulasi (faktor rematoid) dihasilkan sebagai respon atas antigen yang tidak dikenal, dan sistem imun dicetuskan dengan menyebabkan peradangan dan destruksi jaringan. Sendi membran sinovial membengkak dan mengalami kongesti dengan limfosit, neutrofil, sel plasma dan makrofag. Tidak ada bukti yang menunjukkan bahwa bakteri atau virus merupakan antigen pencetus (Hayes & Mackay, 1997).

a. Gejala

Gejala yang khas berupa bengkak dan nyeri simetris di sendi – sendi. Nyeri ini paling hebat waktu bangun pagi dan umumnya berkurang waktu melakukan aktivitas. Nyeri waktu malam dapat menyulitkan tidur. Sendi – sendi ini menjadi kaku waktu pagi (*morning stiffness*), sukar digerakkan dan kurang bertenaga, khususnya juga setelah bangun selama 1 – 2 jam lebih. Gejala lainnya adalah perasaan lelah dan malaise umum (Tjay, 2002).

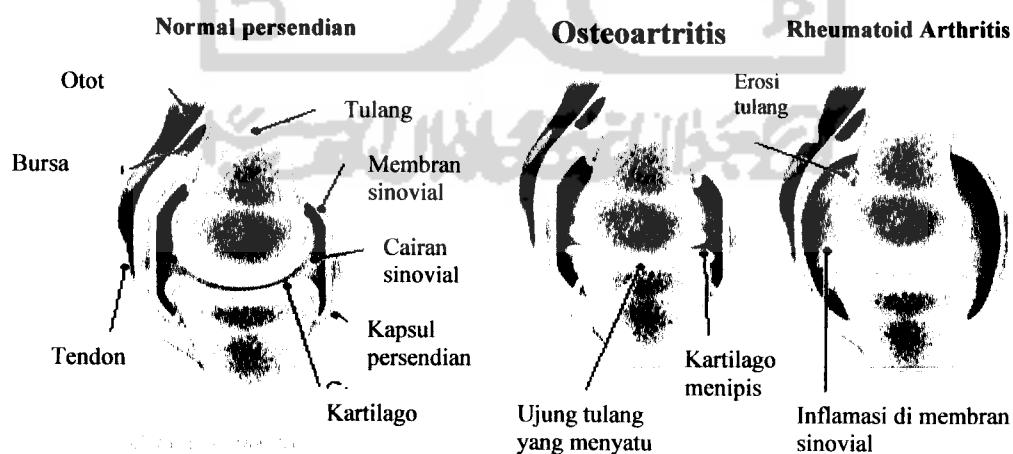
b. Patogenesis

Rematik merupakan suatu penyakit autoimun, di mana antibodi tubuh menyerang dan merusak organ atau jaringan sendiri. Penyakit diawali dengan masuknya suatu antigen (suatu mikroorganisme atau zat lain) ke dalam sirkulasi. Antigen ini diperangkap oleh makrofag, tetapi tidak dimusnahkan atau dikeluarkan karena sebab – sebab yang tidak diketahui. Akibatnya adalah

terbentuknya antibodi dari jenis Ig M, yang disebut faktor reuma. Antigen dan antibodi bergabung dengan komplemen dan menghasilkan suatu imunokompleks, yang kemudian menimbulkan serentetan reaksi peradangan. Akibat penggabungan ini antara lain terjadi pelepasan zat – zat khemotaktik, yang berdaya menarik leukosit tertentu (neutrofil) ke daerah peradangan (Tjay, 2002).

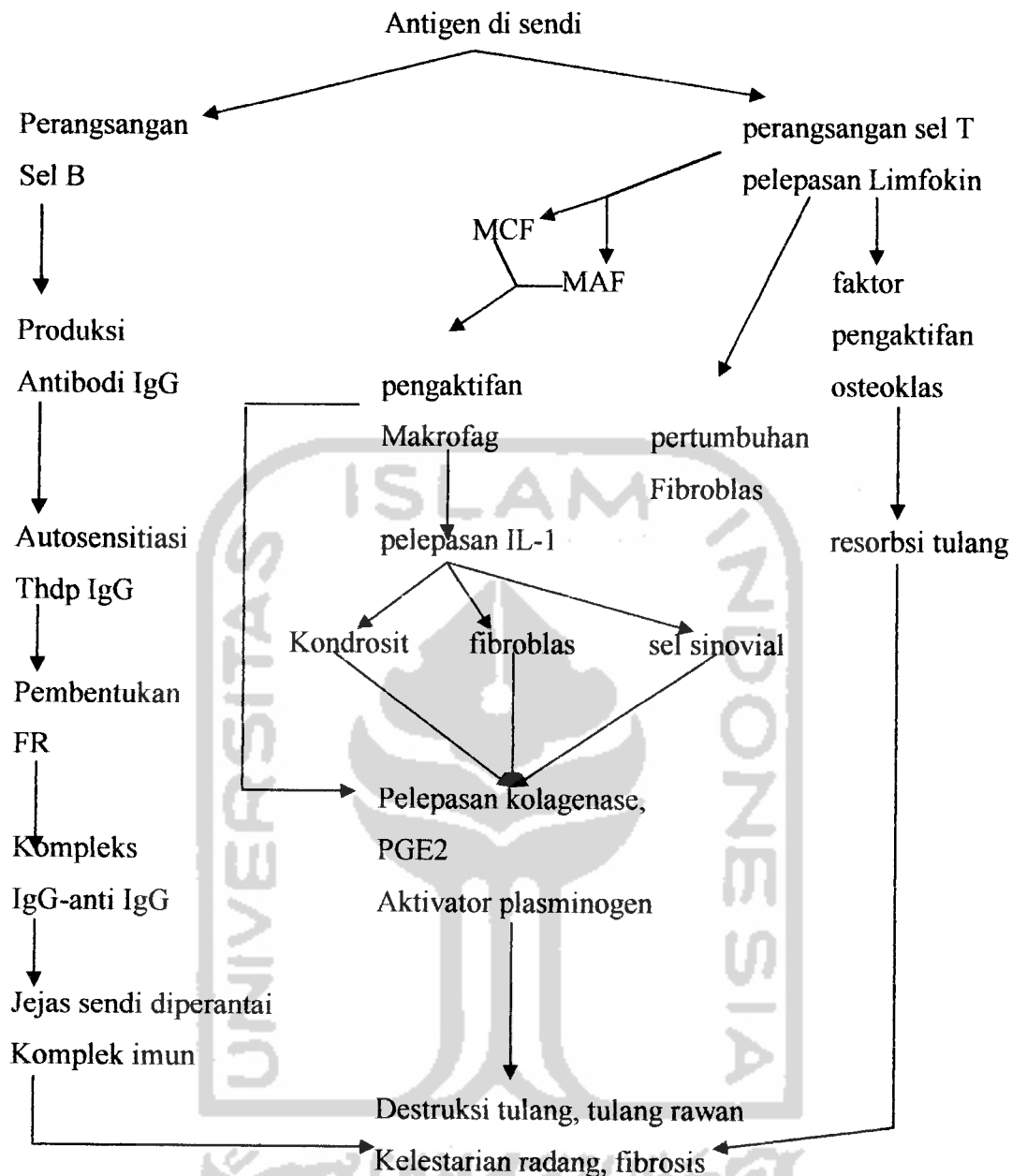
Dalam 24 jam, kira – kira 1 milyar neutrofil menginvasi sendi bersangkutan. Granulosit tersebut ”memakan “ imunokompleks (fagositosis), lalu mati sambil melepaskan lisosomal, seperti protease, glikoprotease, dan fosfatase. Semua enzim ini dapat merusak tulang rawan dan bahan dasar tulang (*matrix*) Tulang rawan terdiri dari jaringan lebat benang – benang kolagen kuat diantaranya molekul – molekul besar dari proteoglycan, yang dapat mengikat air. Kadar air di dalam tulang rawan adalah 80%. Proteoglycan adalah molekul – molekul besar yang terdiri dari inti protein, tempat terikatnya zat – zat *glucosamino-glycan* (GAG), seperti *chondroitinsulfat* (CS) dan *keratansulfat* (KS). Fungsinya ialah untuk memelihara kelenturan dan melumasi tulang rawan (Tjay, 2002).

Bila tulang rawan mengalami kerusakan, jaringan kuat itu pecah dan proteoglycan dapat lolos. Akibatnya, tulang rawan hilang kekuatan dan fleksibilitasnya. Berhubung tidak memiliki pembuluh darah atau neuron, maka kerusakannya pada umumnya tidak dapat diperbaiki lagi (*irreversibel*) (Tjay, 2002).



Gambar 1. Kondisi normal persendian, osteoarthritis, dan artritis reumatoid (Anonim, 2005).

Proses inflamasi pada kasus rematik artritis melibatkan banyak faktor, meliputi interaksi kompleks antara jaringan sitokin, autoantibodi, dan komplemen. Berbagai mediator mendukung aktifitas diantara sistem imun dan sel stromal. Tetapi pada mast sel, ketika diaktifkan menghasilkan suatu efektor poten yang luar biasa, meliputi histamin, heparin, proteinase, sitokin, prostaglandin, dan faktor pertumbuhan (Wooley, 2003). Penyakit diawali dengan aktivasi sel T autoreaktif yang kemudian bermigrasi ke dalam rongga sinovial dan menginduksi aktivasi sel - sel efektor seperti sel - sel sinovial dan sel B, melalui sitokin yang diproduksi oleh sel T. Membran sinovial menjadi hiperseluler karena penimbunan sejumlah besar limfosit dalam berbagai stadium aktivasi, sel plasma dan makrofag. Semua sel menunjukkan aktifitas yang tinggi dan interaksi antara sel - sel itu menyebabkan pembentukan imunoglobulin dan faktor reumatoid. Bahwa sel T dan sitokin yang diproduksinya terlibat dalam patogenesis penyakit ini dibuktikan oleh penelitian yang melakukan pemantauan perubahan kadar interleukin - 1 (IL 1), IL - 6, Tumor Nekrosis Faktor α (TNF α) dan IL - 10 serta TNF - RI, II dan sIL - 10R pada penderita artritis reumatoid yang diberi pengobatan anti TNF - α dengan hasil penurunan kadar sitokin pro inflamatorik sejalan dengan perbaikan klinis (Kresno, 2003).



Gambar 2. Peranan imunitas humoral dan seluler pada artritis reumatoid (Robins & Kumar, 1992).

2. Darah

Terdapat enam jenis sel darah putih yang normal terdapat dalam darah. Mereka adalah neutrofil polimorfonuklear, eosinofil polimorfonuklear, basofil polimorfonuklear, monosit, limfosit dan sel plasma. Selain itu terdapat trombosit dalam jumlah besar yang merupakan fragmen jenis ketujuh dari sel darah putih yang ditemukan dalam sumsum tulang, megakariosit. Granulosit dan monosit melindungi tubuh terhadap invasi organisme dengan memakannya, yaitu dengan

proses fagositosis. Orang dewasa mempunyai kira-kira 7000 sel darah putih per mililiter kubik darah. persentase normal berbagai jenis sel darah putih kira-kira sebagai berikut Neutrofil polimorfonuklear (62,0%), eosinofil polimorfonuklear (2,3%), basofil polimorfonuklear (0,4%), monosit (5,3%), limfosit (30,0%) (Guyton, 1995).

Dalam klinik sering ditemukan jumlah leukosit yang rendah. Hal tersebut dapat disebabkan berbagai penyebab sekunder seperti granulositosis sumsum tulang yang terganggu dan destruksi neutrofil perifer oleh obat, penyakit kronis seperti diabetes melitus, dan gagal ginjal kronis, dan defisiensi makanan (Baratawidjaja, 2001).

a. Pembagian leukosit

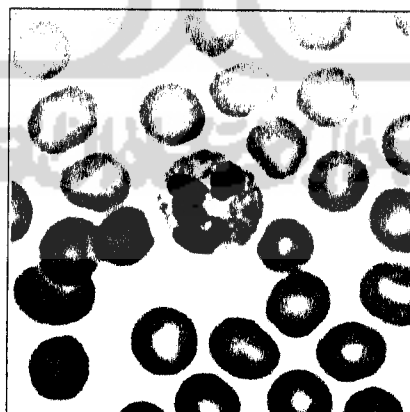
1) Neutrofil

Neutrofil merupakan sel matang yang dapat merusak dan menyerang bakteri dan virus bahkan yang di dalam darah yang bersirkulasi dan merupakan suatu bentuk leukosit yang mengandung granula – granula yang dikenal dengan granula primer dan sekunder. Granula primer mengandung lisozim, *acid phosphatase*, peroxidase dan protein kationik. Protein kationik yang terlepas menyebabkan kenaikan permeabilitas kapiler, kemotaksis dari fagosit mononukleus dan imobilisasi leukosit. Granula sekunder terdiri atas alkali *phosphatase lysozym*, dan *lactoferin agent* (anti bakterial). Waktu hidup neutrofil di luar sirkulasi darah sekitar 7 jam, sedang di dalam sirkulasi sekitar 120 jam (Himawan, 1973).

Neutrofil dapat ditekan melalui pori – pori pembuluh darah dengan proses diapapedesis dan bergerak melalui jaringan dengan gerak amuboid. Zat kimia dalam jaringan sering menyebabkan neutrofil bergerak mendekati sumber zat kimia. Fenomena ini dikenal dengan sebagai kemotaksis. Bila jaringan meradang, sejumlah produk yang berbeda dapat menyebabkan kemotaksis, termasuk (a) sejumlah toksin bakteri, (b) produk degeneratif jaringan yang meradang itu sendiri (Guyton, 1995).

Fungsi neutrofil yang paling penting adalah fagositosis. Fagositosis akan terjadi atau tidak tergantung pada 3 keadaan. Pertama, bila permukaan partikel kasar, memungkinkan peningkatan fagositosis. Kedua, sebagian zat alamiah tubuh mempunyai muatan permukaan elektronegatif dan oleh karena itu menolak fagosit yang juga mempunyai muatan permukaan elektronegatif. Sebaliknya, jaringan yang mati dan partikel – partikel yang asing sering bermuatan elektropositif. Ketiga, tubuh mempunyai cara khusus untuk mengenali benda asing tertentu (Guyton, 1995).

Untuk melakukan fungsi fagositosis neutrofil dibantu oleh zat – zat anti, yang dapat menimbulkan kemotaksis dan yang dapat mempererat kontak antara leukosit dengan bakteri sehingga bakteri dapat difagositosis (opsonin). Sel neutrofil terutama memfagositosis bakteri yang kemudian dicerna oleh enzim – enzim intrasel. Neutrofil dapat bermigrasi dan sampai pada tempat radang dengan segera dan dalam jumlah yang besar sehingga merupakan pertahanan pertama terhadap infeksi. Sel neutrofil terutama aktif pada radang mendadak. Bila musnah, neutrofil melepaskan suatu enzim yang dapat mencairkan fibrin dan jaringan yang mati serta melepaskan zat – zat limfokin, yang mengaktivasi makrofag. Hal ini mempermudah zat – zat yang menghalangi kesembuhan ini mengalir dengan cairan limfe dan diangkut ke tempat lain (Guyton, 1995).



Gambar 3. Neutrofil (Anonim, 2003).

Produk dari jaringan yang meradang dapat menyebabkan neutrofil pindah dari sirkulasi ke dalam daerah yang meradang. Mereka melakukan hal ini dalam 3 jalan yaitu : pertama, mereka merusak dinding kapiler sehingga menyebabkan neutrofil melekat, proses ini dinamakan marginasi. Kedua, Mereka sangat meningkatkan permeabilitas kapiler dan venula kecil serta hal ini memungkinkan neutrofil lewat dengan diapedesis ke dalam ruangan jaringan. Ketiga, fenomena kemotaksis menyebabkan neutrofil bermigrasi ke arah jaringan yang cedera. Jadi, dalam beberapa jam setelah dimulai kerusakan jaringan, area ini dipenuhi dengan neutrofil. Karena neutrofil merupakan sel yang telah matang, mereka siap memulai fungsi skavengernya untuk segera membuang benda asing dari jaringan yang meradang (Guyton, 1995).

2) Basofil

Basofil timbul dari prekursor sel dari sumsum tulang. Jumlah basofil meningkat selama infeksi. Basofil meninggalkan darah dan terakumulasi di daerah infeksi dan peradangan, dan melepaskan beberapa mediator seperti histamin, serotonin, prostaglandin dan leukotrien. Mediator – mediator tersebut meningkat dalam sirkulasi darah menuju daerah peradangan. Sel ini memegang peranan penting dalam inflamasi dan reaksi hipersensitivitas yang berhubungan dengan Ig E (Robin & Kumar, 1992).

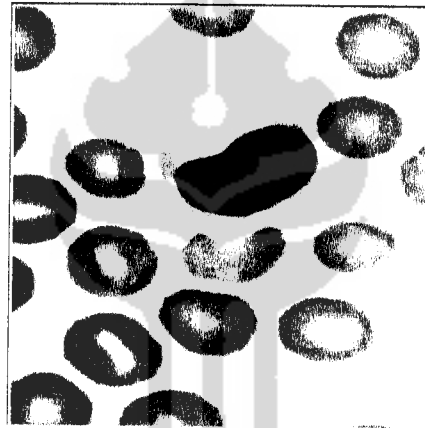


Gambar 4. Basofil (Anonim, 2003).

3) Monosit

Monosit dijumpai dalam sirkulasi darah. Monosit bermigrasi ke daerah peradangan dalam jumlah sedikit dengan kecepatan yang lambat. Sel ini dalam eksudat dikenal dengan nama makrofag. Sel – sel ini dijumpai pada semua bentuk inflamasi, tapi khususnya pada bentuk granulomatosa (Spector, 1993).

Sel – sel ini bergerak dengan mudah, dan fungsinya adalah fagositosis, dan mencerna intraseluler. Benda difagositosis dengan melepaskan enzim proteolitik. Sel – sel ini tetap aktif pada pH di bawah 6,8 dan sel – sel ini tetap ada sesudah neutrofil mati akibat meningkatnya derajat keasaman dari daerah tersebut. Makrofag juga membentuk antibodi (Spector, 1993).

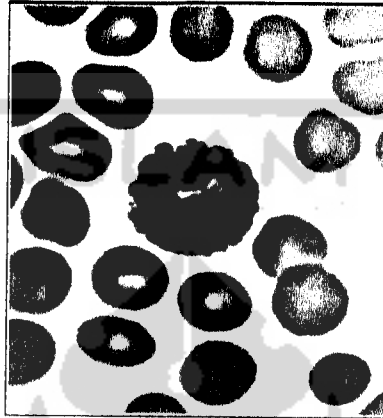


Gambar 5. Monosit (Anonim, 2003).

4) Eosinofil

Dalam keadaan normal eosinofil merupakan 1 sampai 3 persen dari semua lekosit. Eosinofil dijumpai pada keadaan hipersensitivitas (alergi) infeksi parasit terutama infeksi cacing. Granula eosinofil mengandung sejumlah besar peroxidase, juga mengandung *ribonuclease*, *cathepsin*, asam, alkali phosphatase dan plasminogen. Plasminogen dibentuk di dalam sel endotel kapiler dan merupakan prekursor dari plasmin, yang berfungsi menghancurkan fibrin. Eosinofil mengandung histamin, tetapi tidak mengandung lisozim, sehingga umumnya bukan fagositik (Guyton, 1995).

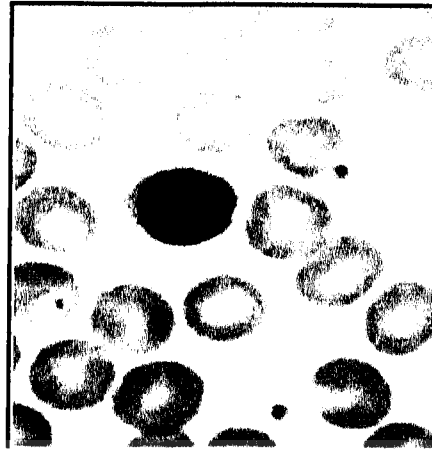
Eosinofil adalah fagosit yang lemah, menunjukkan kemotaksis dan juga mempunyai kecenderungan khusus untuk berkumpul pada tempat reaksi antigen-antibodi didalam jaringan serta mempunyai kesanggupan khusus untuk memfagositosis dan mencernakan kompleks antigen - antibodi kombinasi setelah proses kekebalan melakukan fungsinya. Jumlah total eosinofil meningkat dalam darah yang bersirkulasi selama reaksi alergi dan infeksi parasit (Himawan, 1973).



Gambar 6. Eosinofil (Anonim, 2003).

5) Limfosit

Pada fetus atau janin limfosit immatur tumbuh pada *saccus vitellinus*, hati dan sum – sum tulang. Kemudian bila lebih lanjut mereka dibentuk melalui thymus akan berubah menjadi limfosit T (*thymic*), sedang yang dibentuk melalui traktus gastrointestinalis atau hati menjadi limfosit B. Limfosit B atau T dijumpai baik pada jaringan limfoid dan dalam sirkulasi darah. Pada sirkulasi darah 80% limfosit adalah limfosit T, 5 – 10 % limfosit B, sedang sisanya adalah limfosit yang tak dapat diidentifikasi. Terdapat dalam eksudat dengan jumlah sedikit. Pada tempat peradangan untuk waktu yang lama sampai reaksi peradangan menjadi kronik (Himawan, 1973).



Gambar 7. Limfosit (Anonim, 2003).

b. Pemeriksaan Darah

Pemeriksaan darah atau dikenal dengan pemeriksaan hematology tersebut menggunakan alat *Hematology Analyzer* atau *Blood Cell Counter* (penghitung sel darah). Fungsi alat ini intinya untuk menghitung jumlah sel-sel darah. Pemeriksaan dari alat ini bisa bermacam-macam, seperti perhitungan volume rata-rata sel darah merah/*Mean Cell Volume* (MCV), rata-rata sel hemoglobin/*Mean Cell Hemoglobin* (MCB), konsentrasi rata-rata sel hemoglobin/*Mean Cell Hemoglobin Concentration* (MCHC), volume rata-rata platelete/*Mean Platelete Volume* (MPV) dan masih banyak parameter yang dihasilkan sesuai dengan kemampuan alatnya.

Di laboratorium ada tiga macam metode penghitungan sel. Yakni metode manual dengan menggunakan mikroskop, Otomatik Optik, dan metode Elektrik Konduksi. Dari ketiga metode tersebut yang paling banyak dipakai adalah metode elektrikal konduksi atau ada juga yang menyebut elektronik resisten. Dalam metode elektrik konduksi, menggunakan prinsip mengukur perubahan konduktivitas yang terjadi pada saat tiap sel melewati sebuah lubang sel pada *orifice* (ruang penghitungan). Prinsip ini dikenal dengan nama *Coulter Counter*. Karena metode ini dikenalkan oleh Coulter dan telah dipatenkan pada tahun 1956. Teknik ini sangat berguna untuk menentukan jumlah dan ukuran partikel yang terlarut dalam larutan elektrik konduksi. Prinsip pengukurannya bahwa darah

adalah bukan konduktor yang baik dan pelarut yang digunakan adalah konduktor yang baik. Metode ini menggunakan dua buah elektrode, yang satu diletakan dalam *orifice* dan yang lainnya ditempatkan diluarnya. Diantara kedua elektrode (terbuat dari platinum) itu dialirkan arus listrik konstan. Penghitungan sel terjadi saat sel-sel darah dialirkan melewati lubang bersama mengalirnya larutan (reagen). Pada saat tidak ada sel yang melewati lubang *orifice* maka resistansi antara dua elektrode sangat kecil. Tetapi pada saat sebuah sel melewati lubang *orifice* maka resistansi akan menjadi besar, maka pulsa tegangan akan terbentuk sesuai dengan besar atau volume sel. Untuk mendapatkan hasil yang optimum maka panjang lubang harus 75% dari ukuran diameternya. Metode ini sudah dikembangkan lagi yang dikenal dengan S-plus. Metode yang terakhir ini melakukan sekaligus tiga macam pengukuran, yakni pengukuran sel darah merah (RBC), sel darah putih (WBC) dan Hemoglobin (HGB). Dari ketiga parameter tersebut diturunkan parameter-parameter lainnya seperti limfosit, monosit, eosinofil, basofil, HCT, MCV, MCH, MCHC, RDW, MPV, PCT dan PDW. Sehingga operator hanya sekali memasukan sampel darah ke dalam alat ini (Sofie, 2004).

Pada pemeriksaan darah untuk penyakit RA bisa diketahui laju endap eritrosit meningkat, sementara jumlah sel darah putih berkurang. Tubuh penderita diketahui terlalu banyak memiliki antibodi yang disebut faktor rematoid. Makin tinggi kadarnya dalam darah, maka makin parah pula penyakit yang dideritanya. Kadar rematoid bisa saja menurun dengan syarat peradangan sendi berkurang. Sebaliknya, jika peradangan terjadi, maka kadar rematoid juga otomatis meningkat (Hilmansyah, 2005).

3. Complete Freund's Adjuvant (CFA)

Complete Freund's Adjuvant (CFA) penginduksi artritis dengan hewan uji tikus telah sangat luas digunakan sebagai model laboratorium dalam berbagai kasus nyeri artritis. Artritis progresi merupakan penyebab utama hiperglasia pada *postinoculation days* (PID) karena skore kekakuan tulang hampir tetap pada PID. Induksi CFA secara langsung mungkin mempunyai peran penting dalam induksi

hiperglasia yang hanya terjadi pada kaki ipsilateral. Skor maksimum sendi hiperglasia dan kekakuan sendi hampir sama antara kaki ipsilateral an kaki kontralateral artritia potensial untuk menyebabkan hiperglasia sendi total tanpa terinduksi secara langsung *Complete Freund's Adjuvant* (CFA) (Nagakura, *et al.*, 2003).

Complete Freund's Adjuvant (CFA) dalam merangsang imunitas *cell mediated* dan mendorong kearah potensiasi dalam memproduksi imunoglobulin tertentu, tetapi efek ini tergantung jenis binatang yang digunakan. Penggunaannya di dalam manusia dilarang, karena berkaitan dengan toksisitasnya. Bahkan untuk riset binatang sekarang ini petunjuk tersebut dihubungkan dalam kaitannya dalam reaksi dan potensi untuk kerusakan jaringan (Anonim, 2005).

4. Radang/inflamasi

Respon terhadap cedera dinamakan peradangan. Keadaan ini menguntungkan karena berakibat penetralan dan pembuangan agen penyerang, penghancuran jaringan nekrosis dan pembentukan keadaan yang dibutuhkan untuk perbaikan dan pemulihan. Untuk menimbulkan reaksi peradangan maka jaringan harus hidup dan khususnya aliran darah yang baik (Himawan, 1973).

Agen yang dapat menyebabkan cedera pada jaringan, yang kemudian diikuti oleh radang, ialah kuman, benda (pisau, peluru, dsb), suhu (panas atau dingin), berbagai jenis sinar (sinar X, sinar ultraviolet), listrik, zat – zat kimia, dll. Cedera radang yang ditimbulkan oleh berbagai agen ini menunjukkan proses yang mempunyai pokok – pokok yang sama :

- 1) Terjadi cedera jaringan berupa degenerasi (kemunduran) atau kematian jaringan (nekrosis).
- 2) Terjadi pelebaran kapiler yang disertai oleh cedera dinding kapiler.
- 3) Berkumpulnya cairan plasma, sel darah dan sel jaringan pada tempat radang yang disertai oleh proliferasi sel jaringan makrofag, fibroblas.
- 4) Terjadinya proses fagositosis.
- 5) Terjadinya perubahan – perubahan imunologik (Himawan, 1973).

a. Permeabilitas dinding kapiler

Kapiler yang sehat permeabilitasnya dindingnya terbatas, yaitu dapat dilalui oleh cairan dan oleh larutan garam – garam, tetapi sukar dilalui oleh larutan protein yang berupa koloid. Bila kapiler cedera, sebagai yang terjadi pada radang, maka dindingnya akan menjadi lebih permeabel dan akan lebih mudah dilalui oleh zat – zat tersebut diatas. Maka itu jumlah cairan yang meninggalkan kapiler sewaktu radang akan menjadi lebih banyak. Cairan ini akan masuk dalam jaringan sehingga menyebabkan jaringan menjadi sembab (edema) (Spector, 1993).

Begitu pula larutan koloid akan dapat melalui dinding kapiler yang cedera. Mula – mula molekul protein yang melalui dinding kapiler terutama albumin, kemudian diikuti molekul – molekul yang lebih besar yaitu globulin dan fibrinogen. Hal ini menyebabkan bahwa sewaktu radang, plasma jaringan mengandung lebih banyak protein daripada biasa. Jumlah larutan protein dalam plasma jaringan yang meningkat ini menyebabkan tekanan osmotik dalam jaringan meningkat sehingga menghalangi cairan plasma kembali ke dalam kapiler. Pada keadaan normal maka pada ujung arteriil daripada kapiler tekanan hidrostatik lebih besar daripada tekanan osmotik dalam jaringan sehingga cairan dalam kapiler mengalir ke dalam jaringan. Pada ujung venosa daripada kapiler tekanan hidrostatik rendah, sehingga plasma jaringan mengalir kembali ke dalam pembuluh (Spector, 1993).

Pada radang, cairan jaringan mengandung banyak larutan protein sehingga tekanan osmotik tinggi dan hal ini menyebabkan plasma tidak dapat mengalir kembali ke dalam pembuluh. Pembuluh menjadi kekurangan plasma dan butir – butir darah terhenti mengalir, yaitu terjadi statis. Jaringan mengandung banyak cairan sehingga membengkak (tumor) (Himawan, 1973).

Cairan yang terjadi akibat radang mengandung banyak protein sehingga berat jenisnya lebih tinggi daripada plasma normal. Begitu pula cairan radang ini dapat membeku karena mengandung fibrinogen. Cairan yang terjadi akibat radang ini disebut eksudat. Jadi sifat – sifat eksudat ialah lebih banyak mengandung

protein daripada cairan jaringan normal, berat jenisnya lebih tinggi dan dapat membeku. Cairan jaringan yang terjadi karena hal lain daripada radang, misalnya karena gangguan sirkulasi, mengandung sedikit protein, berat jenisnya rendah dan tidak membeku, cairan ini disebut transudat (Himawan, 1973).

Berat jenis transudat lebih rendah daripada berat jenis eksudat, kadar proteinnya lebih rendah dan biasanya tidak membeku. Radang yang luas dapat mengakibatkan banyak cairan plasma meninggalkan pembuluh, sehingga volume darah berkurang. Ini dapat menyebabkan tekanan darah menurun sehingga terjadi shock (Himawan, 1973).

b. Aksi dari leukosit

Dalam keadaan normal butir – butir darah bergerak pada bagian tengah pembuluh darah. Dengan melambatnya aliran darah, butir – butir darah tersebut bergerak ke tepi sepanjang dinding pembuluh darah. Akibat perubahan elektrokhemis, leukosit neutrofil mulai melekat pada dinding endotel kapiler. Proses ini sering dikenal dengan istilah marginasi atau *pavementing*. Kemudian leukosit neutrofil ini meninggalkan pembuluh darah (emigrasi) menuju jaringan dengan arah yang ditetapkan oleh khemotaksis. Setelah keluar dari pembuluh darah, leukosit akan mengelompok pada sekitar jejas, keadaan ini dikenal dengan istilah agregasi (Spector, 1993).

Arah gerak leukosit dalam hal ini dipengaruhi oleh gen khemotaktik untuk leukosit neutrofil diantaranya adalah substansi yang dilepaskan oleh berbagai tipe virus dan bakteri, fraksi protease dari komponen komplemen C'3 dan C'5, molekuler kompleks dari komplemen C'5, C'6 dan C'7, produk degradasi kolagen, komponen dari sistem kinin termasuk enzim kallikrein, dan aktivator plasminogen. Sedang pada radang kronik dimana dimana monosit dan makrofag berperan, maka agen khemotaktik adalah fragmen C'3 dan C'5, *factor bacterial*, *L-forms*, *protoplaskallikrein*, plasminogen aktivator dan fraksi neutrofil dan *limfosit* (Spector, 1993).

Setelah itu leukosit akan berperan dalam proses fagositosis terhadap bakteri, debris seluler, fibrin yang ada di tempat radang tersebut. Aktivitas fagositosis leukosit tergantung pada banyak hal. Salah satu yang penting adalah adanya antibodi atau fraksi komplemen yang sering disebut dengan opsonin. Opsonin normal didapatkan di dalam serum, tetapi jumlahnya meningkat pada reaksi imun yang khas. Opsonin menyelubungi bakteri sehingga lebih mudah difagositosis. Contohnya leukosit tidak mampu memfagositosis *pneumococcus* virulen tanpa bantuan opsonin. Disamping itu fagositosis dirangsang temperatur yang tinggi, sehingga reaksi demam naiknya suhu setempat meningkatkan aktivitas fagositosis. Mengalirnya leukosit melalui aliran limfe ke kelenjar getah bening akan memperluas infeksi. Segera setelah fagositosis, aktifitas metabolisme dalam leukosit meningkat, ditandai dengan naiknya pemakaian oksigen, glikolisis dan produksi asam laktat, dengan akibat penurunan pH intra sitoplasma (Spector, 1993).

c. Supurasi (pernanahan)

Jaringan yang mengalami degenerasi akibat radang dapat mencair menjadi pus (nanah). Pencairan ini memungkinkan jaringan nekrotik diangkut dengan aliran limfe sehingga penyembuhan tidak terhalang oleh jaringan nekrotik. Nanah merupakan isi abses, abses merupakan rongga yang berisi cairan kental yang mengandung sisa jaringan yang telah mencair dan sisa – sisa leukosit yang musnah (Himawan, 1993).

Nanah baru akan terjadi bila :

- 1) Terjadi nekrosis jaringan.
- 2) Bila jumlah leukosit yang turut pada radang cukup jumlahnya.
- 3) Pencairan jaringan nekrotik karena fermen proteolitik (Himawan, 1993).

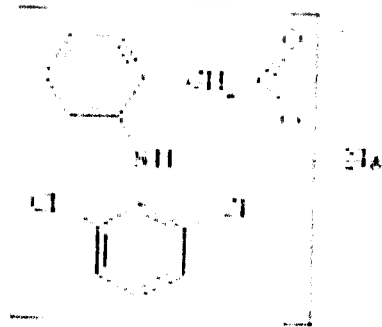
Pencairan jaringan nekrotik dipercepat karena leukosit yang musnah melepaskan suatu enzim proteolitik yaitu tripsin. Pencairan jaringan ini memudahkan pengangkutan sisa – sisa jaringan yang mati dan dengan demikian memudahkan penyembuhan. Pecahnya molekul – molekul protein menjadi

molekul – molekul yang lebih kecil menyebabkan tekanan osmotik dalam abses meninggi sehingga banyak cairan limfe diserap ke dalam abses sehingga tekanan makin meninggi dan abses makin bengkak dan nyeri. Karena tekanan tinggi ini pus terdesak ke sela- sela jaringan sekitarnya (Himawan, 1993).

5. Na Diklofenak

Narium diklofenak termasuk obat antiinflamasi non steroid turunan asam aril asetat. Turunan ini memiliki aktivitas antiinflamasi dan analgesik yang cukup tinggi, dan terutama digunakan sebagai antirematik. Seperti pada obat antirematik yang lain turunan ini juga menimbulkan efek samping iritasi saluran cerna cukup besar. Na diklofenak memiliki aktivitas antirematik, antiinflamasi dan analgesik-antipiretik, digunakan terutama untuk mengurangi rasa nyeri akibat peradangan pada berbagai keadaan rematik dan kelainan degeneratif pada sistem otot rangka. Diklofenak diabsorpsi secara cepat dan sempurna dalam lambung, kadar plasma tertinggi dicapai 2 jam setelah pemberian oral, dengan waktu paro eliminasi 3 - 6 jam, dosis : 25 - 50 mg 3 dd (Siswono & Soekardjo, 2000).

Absorpsi obat ini melalui saluran cerna berlangsung secara cepat dan lengkap. Obat ini terikat 99% pada protein plasma dan mengalami *first pass effect* 40 - 50%. Walaupun waktu paruh singkat yakni 1 - 3 jam, diklofenak diakumulasi di cairan sinovial yang menjelaskan efek terapi di sendi jauh lebih panjang dari waktu paruh obat tersebut. Efek samping yang lazim ialah mual, gastritis, eritmia kulit dan sakit kepala, sama seperti semua obat AINS, pemakaian obat ini harus hati-hati pada penderita tukak lambung. Peningkatan enzim transaminase dapat terjadi pada 15% pasien dan umumnya kembali ke normal (Wilmana, 1995).



Gambar 8. Struktur Na diklofenak (Anonim, 2006).

6. Lidah Buaya (*Aloe vera*, L.)

Banyak species dari lidah buaya yang tumbuh di berbagai negara digunakan untuk mengobati berbagai macam penyakit, mulai dari dermatitis sampai kanker. Gel dari lidah buaya bagus digunakan untuk obat kulit, luka bakar, sakit kanker dan luka pada jaringan epitel lain. Banyak penelitian yang memberikan fakta bahwa lidah buaya bermanfaat sebagai antiviral, obat borok, dan sebagai adjuvant dalam pengobatan kanker yang memberikan efek imunomodulator (Kemper & Chiou, 1999).

a. Deskripsi tanaman lidah buaya/ uraian tanaman

Tanaman lidah buaya tingginya mencapai 20 inchi dengan lebar 5 inchi, berbentuk triangular, dengan daun yang tebal yang mempunyai duri di sepanjang tepinya. Gel yang berasal dari parenkim bagian tengah daun berwarna bening; bagian ini kadang dikeringkan dalam bentuk sari lidah buaya atau dilarutkan dalam air untuk membuat jus lidah buaya (Murray, 1995). Getah lengket dari kulit yang berwarna hijau kekuningan mengandung antrakinon yang bermanfaat sebagai laksatif, bunganya berwarna kuning dan tidak digunakan dalam pengobatan (Schluz & Hansel, 1997).

b. Asal lidah buaya

Lidah buaya aslinya berasal dari Afrika Selatan dan Amerika Selatan, tetapi sekarang sudah dapat dibudidayakan di semua negara kecuali di tundra, gurun dan hutan hujan tropis. Di Amerika dibudidayakan di Texas selatan (Foster, 1999).

c. Klasifikasi

Divisi	:	Spermatophyta
Sub divisi	:	Angiospermae
Kelas	:	Monocotyledonae
Bangsa	:	Liliales
Suku	:	Liliaceae
Marga	:	Aloe
Species	:	<i>Aloe ferox miller</i>

d. Kandungan kimia

Daging lidah buaya terdiri dari Polisakarida yaitu *acemannan* dan *glukomannan*. Kandungan lain: karboksipeptida, magnesium, zinc, kalsium, glukosa, kolesterol, asam salisilat, perkusor prostaglandin (*gamma linolenic acid* [GLA]), vitamin A, C, E, lignin, saponin, sterol dan asam amino (Afzal & Ali, 1991). Kulit lidah buaya terdiri dari glikosida antrakinon : aloin, aloe - emodin, barbaloin (15%-30%) (Bradley, 1992).

Lidah buaya juga mengandung suatu enzim yaitu bradikinase. Bradikinase merupakan suatu protease inhibitor yang berkhasiat dapat mengurangi pembengkakan dan rasa nyeri akibat adanya suatu respon inflamasi (Fujita, 1979); (Fujita, 1976). Lidah buaya mengatur respon imun dan inflamasi yaitu dengan menghambat efek dari prostaglandin dan serotonin. Selain itu, lidah buaya menghambat produksi tromboksan yaitu suatu komponen yang dapat menarik pembuluh darah dan meningkatkan penggumpalan sel darah merah (Hirata, 1977); (Robson, 1982).

e. Syarat Tumbuh

Lidah buaya dapat tumbuh di berbagai daerah hampir di semua negara. Lidah buaya termasuk tanaman yang mudah berkembang biak dan mudah dibudayakan. Tetapi lidah buaya tidak dapat tumbuh di daerah tundra, padang pasir dan hutan hujan tropis (Kemper & Chiou, 1999).



Gambar 9. Lidah Buaya (*Aloe vera*, L.) (Foster, 1999).

B. Landasan Teori

Lidah buaya merupakan tanaman yang sangat bermanfaat bagi manusia karena dapat digunakan untuk mengobati berbagai macam penyakit. Bangsa Mesir kuno dan Mesopotamia menggunakan lidah buaya sebagai obat untuk infeksi, mengobati penyakit kulit dan sebagai pencahar (Shelton, 1991). *Acemannan*, adalah fraksi karbohidrat terbesar dalam daging lidah buaya, mempunyai polimer manosa rantai panjang yang larut dalam air, berkhasiat mempercepat penyembuhan luka (Peng *et al.*, 1991), imunomodulator (aktivasi makrofag dan memproduksi sitokinin) (Zhang, 1996) serta sebagai antineoplastik dan antiviral (Ramamoorthy, 1996). Daging lidah buaya juga mengandung bradikinin, sebuah antiinflamasi (Yagi *et al.*, 1982), magnesium laktat, yang dapat mengobati gatal dan asam salisilat serta antiprostaglandin lain untuk mengobati inflamasi (Kemper & Chiou, 1999).

Data penelitian lidah buaya sebagai immunostimulan dan anti inflamasi (dari dagingnya) :

1. Data invitro : *acemannan* meningkatkan aktivitas monosit dan makrofag dan sitotoksitas, menstimulasi kerja T-sel dalam membunuh antigen dan meningkatkan pembentukan makrofag dalam tubuh (Zhang, 1996; Womble, 1988; Marshall, 1993; Messel, 1988; Stuart, 1997). *Acemannan* meningkatkan kerja makrofag untuk memproduksi interleukin-1 (IL-1), (IL-6), (TNF- α), gamma interferon (INF- γ) tergantung cara pemberian dosis (Zhang, 1996; Marshall, 1993). Di lain pihak, ekstrak lidah buaya memblok produksi prostaglandin dan tromboksan dari asam arakhidonat, mengurangi inflamasi (Robson, 1982; Cera, *et al.*, 1980; Vasques, *et al.*, 1996).
2. Data hewan : asetilasi mannan dari lidah buaya yang diinjeksikan secara subkutan ke dalam mielosuppressive tikus menstimulasi kenaikan hitung sel darah putih, sel limfa dan jumlah neutrofil leukosit dan monosit (Egger, *et al.*, 1996; Davis, *et al.*, 1987; Davis, *et al.*, 1989; Davis, *et al.*, 1992). Ekstrak lidah buaya mengurangi produksi interleukin - 10 yang terjadi akibat pemaparan radiasi sinar UV, mengurangi reaksi alergi (Byeon, *et al.*, 1998; Chong, *et al.*, 1997; Strickland, *et al.*, 1994). Lidah

buaya meningkatkan aktivitas anti inflamasi hidrokortison ketika digunakan untuk mengobati luka pada kulit tikus (Davis, *et al.*, 1991; Davis, *et al.*, 1994). Tikus yang diinduksi dengan adjuvant arthritis menunjukkan gejala yang tidak parah ketika diberi dengan sediaan lidah buaya (Davis, 1985). Ekstrak lidah buaya juga memblokir inflamasi mast sel sebagai kompleks antigen antibodi (Ro, *et al.*, 1998; Yamamoto, *et al.*, 1993).

3. Data manusia : Di dalam kasus 14 HIV-1+ pasien yang diberi obat *acemannan* dengan dosis 800 mg/hari menunjukkan kenaikan yang signifikan dari jumlah hitung monosit dan makrofag dan secara klinik menunjukkan kemajuan (Daniel, 1990). Penelitian awal tentang infeksi HIV dalam studi tentang seseorang yang terinfeksi HIV, *acemannan* meningkatkan jumlah sel darah putih dan mengurangi gejala (Daniel, 1990). Ekstrak lidah buaya juga meningkatkan fagositosis pada kasus asma orang dewasa (Shida, 1985).

Berdasarkan hal tersebut, diharapkan lidah buaya dapat digunakan sebagai obat alternatif dari berbagai macam penyakit, terutama penyakit yang sering terjadi di Indonesia dan menduduki peringkat tertinggi di Amerika Serikat, yaitu *Rheumatoid Arthritis*. Dimana arthritis adalah kelainan sendi objektif berupa inflamasi sendi (Moehadsjah, *et al.*, 1996).

Sehingga, penelitian ini akan difokuskan pada pengobatan inflamasi dan rasa nyeri yang diakibatkan oleh adanya rematik arthritis. Dengan terbuktinya jus lidah buaya sebagai anti rheumatoid arthritis dan aman diberikan pada hewan uji maka dapat segera dilakukan uji klinis pada manusia, sehingga dapat meningkatkan kegunaan tanaman lidah buaya (*Aloe vera, L.*) sebagai sumber pengobatan baru yang aman, efektif, murah serta mudah didapatkan.

Menurut Hilmansyah (2000) pada kasus arthritis reumatoid menyebabkan jumlah leukosit menurun. Tubuh penderita diketahui terlalu banyak mengandung antibodi. Semakin tinggi kadarnya didalam darah menunjukkan semakin parah penyakit yang diderita. Tingginya kadar antibodi tersebut disebabkan karena adanya inflamasi yang terjadi di sendi-sendi tubuh penderita, sehingga untuk mengurangi keparahan penyakit dapat dimulai dengan mengurangi peradangan

yang terjadi disendi-sendi tersebut. Jus lidah buaya diketahui efektif mengurangi peradangan dan rasa nyeri yang terjadi seperti yang dikemukakan oleh Yagi (1982), daging lidah buaya dapat menghasilkan suatu enzim bradikinin yaitu suatu mediator nyeri. Sedangkan menurut Peng (1991), bahwa *accemanan* merupakan fraksi karbohidrat yang paling besar dalam daging lidah buaya, mempunyai polimer manosa rantai panjang yang larut dalam air berkhasiat mempercepat penyembuhan luka dan berkhasiat sebagai imunomodulator (aktivasi makrofag dan memproduksi sitokinin), antineoplastik, antiviral. Serta menurut Zhang (1996), Womble (1988), Marshall (1993), Messel (1988), Stuart (1997) *Acemannan* meningkatkan aktivitas monosit dan makrofag dan sitotoksisitas, menstimulasi kerja T-sel dalam membunuh antigen dan meningkatkan pembentukan makrofag dalam tubuh.

Dari hasil penelitian pada data hewan asetilasi mannan dari lidah buaya yang diinjeksikan secara subkutan ke dalam mielosuppressive tikus menstimulasi kenaikan hitung sel darah putih, sel limfa dan jumlah neutrofil leukosit dan monosit (Egger, *et al.*, 1996; Davis, *et al.*, 1987; Davis, *et al.*, 1989; Davis, *et al.*, 1992). Tikus yang diinduksi dengan adjuvant arthritis menunjukkan gejala yang tidak parah ketika diberi dengan sediaan lidah buaya (Davis, 1985). Ekstrak lidah buaya juga memblok inflamasi mast sel sebagai kompleks antigen antibodi (Ro, *et al.*, 1998; Yamamoto, *et al.*, 1993).

Hipotesis

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dan data yang diperoleh diharapkan bahwa lidah buaya yang mengandung *accemanan* sebagai imunomodulator dapat meningkatkan jumlah leukosit dalam hal ini neutrofil, eosinofil, limfosit, monosit pada kasus artritis reumatoid.

BAB III METODE PENELITIAN

A. Bahan dan Alat

1. Bahan

Bahan - bahan yang dipergunakan dalam penelitian ini adalah daging dari lidah buaya (*Aloe vera, L.*), Na diklofenak, etanol, *Complete Freund's Adjuvant* (CFA) dan aquadest (Laboratorium Farmakologi Universitas Islam Indonesia).

2. Subjek uji

Subjek uji yang dipergunakan dalam penelitian ini adalah tikus jantan galur Wistar, umur 1 bulan, berat badan 150 - 250 g dan diberi pakan BR2-F dan minum *ad-libitum*.

3. Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu, *sputit injection*, jarum suntik peroral, kertas saring, sarung tangan, alat-alat timbang, blender, alat-alat gelas, *eppendorf*, *vortex*, pipa kapiler, sarung tangan, mikroskop, gelas obyek.

B. Cara Penelitian

1. Penentuan dosis lidah buaya

Dosis yang digunakan sebagai antioksidan, imunomodulator, antiinflamasi adalah 200 mg. Kemudian dihitung dosis lidah buaya untuk tikus.

- 1) Rata-rata berat badan tikus yang digunakan adalah 150 g.
- 2) Dosis lidah buaya yang digunakan 4 mg/200 g BB tikus, 2 mg/200 g BB tikus dan 1 mg/200 g BB tikus.
- 3) Untuk tikus dengan berat badan rata-rata 150 g diperlukan dosis lidah buaya sebagai berikut :

a. Untuk dosis lidah buaya $\frac{4 \text{ mg}}{200 \text{ g}}$ diperlukan $\frac{4 \text{ mg}}{200 \text{ g}} \times 150 \text{ g} = 3 \text{ mg}$ per tikus.

Untuk 100 ml larutan uji ini diperlukan 150 mg lidah buaya.

b. Untuk dosis lidah buaya $\frac{2 \text{ mg}}{200 \text{ g}}$ diperlukan $\frac{2 \text{ mg}}{200 \text{ g}} \times 150 \text{ g} = 1,5 \text{ mg}$ per tikus.

Untuk 100 ml larutan uji ini diperlukan 75 mg lidah buaya.

- c. Untuk dosis lidah buaya $\frac{1 \text{ mg}}{200 \text{ g}}$ diperlukan $\frac{1 \text{ mg}}{200 \text{ g}} \times 150 \text{ g} = 0,75 \text{ mg}$ per tikus.

Untuk 100 ml larutan uji ini diperlukan 37,5 mg lidah buaya.

- 4) Volume pemejanaan 2 ml.

2. Pembuatan jus lidah Buaya

Daun lidah buaya dikupas, dibuang lendirnya dengan cara dicuci pada air yang mengalir dan diambil bagian daging buahnya. Kemudian daging buah dipotong – potong. Masukkan ke dalam blender, tambahkan sedikit air dan dihaluskan. Simpan dalam wadah yang sesuai.

3. Pembuatan larutan stock Na diklofenak

Stock natrium diklofenak yang digunakan yaitu 4 mg/200 g berat badan tikus (Rakhmawati, 1997).

- Volume pemejanaan = 0,1 ml untuk tikus dengan berat badan 200 g.
- Stok Na diklofenak yang mengandung 4 mg Na diklofenak akan dibuat larutan sebanyak 10 ml, sehingga diperlukan 400 mg Na diklofenak. Berat tablet Na diklofenak yang tersedia yaitu 500 mg yang mengandung 50 mg Na diklofenak, sehingga jumlah tablet yang dibutuhkan untuk pembuatan 400 mg Na diklofenak yaitu : $\frac{400 \text{ mg} \times 500 \text{ mg}}{50 \text{ mg}} = 8 \text{ tablet}$.

50 mg

- Cara pembuatan larutan Na diklofenak yaitu seluruh tablet digerus sampai benar-benar halus kemudian dilarutkan dengan aquades ad 10 ml, disaring dengan kertas saring untuk menghilangkan partikel-partikel yang tidak larut. Penyuntikan dilakukan secara i.m pada sela jari kaki tikus (subplantar).

4. Rancangan penelitian artritis pada tikus

Penelitian ini dilakukan menggunakan rancangan acak pola searah. Sebanyak 42 ekor tikus Wistar jantan, berat 150 - 200 gram, dibagi menjadi 6 kelompok (N=7) dan diberi makan dan minum standar *ad libitum*.

- Kelompok 1 (kelompok kontrol normal)

Tanpa perlakuan

- Kelompok II (kelompok kontrol negatif)

Diberi induksi dengan *Complete Freund's Adjuvant* (CFA) pada hari ke – , dan dibiarkan sampai hari ke - 30.

- Kelompok III (Kelompok kontrol positif)

Diberi CFA pada hari ke - 0 dan dibiarkan sampai hari ke - 16, pada hari ke - 17 diberi obat Na diklofenak dengan dosis 2 mg/ 70 kg BB secara per oral.

d. Kelompok IV (Kelompok perlakuan I)

Diberi CFA pada hari ke - 0 dan dibiarkan sampai hari ke - 16, pada hari ke - 17 diberi jus lidah buaya dengan dosis 4 mg/kg BB sampai hari ke - 30.

e. Kelompok V (Kelompok perlakuan 2)

Diberi CFA pada hari ke - 0 dan dibiarkan sampai hari ke - 16, pada hari ke - 17 diberi jus lidah buaya dengan dosis 2 mg/kg BB sampai hari ke - 30.

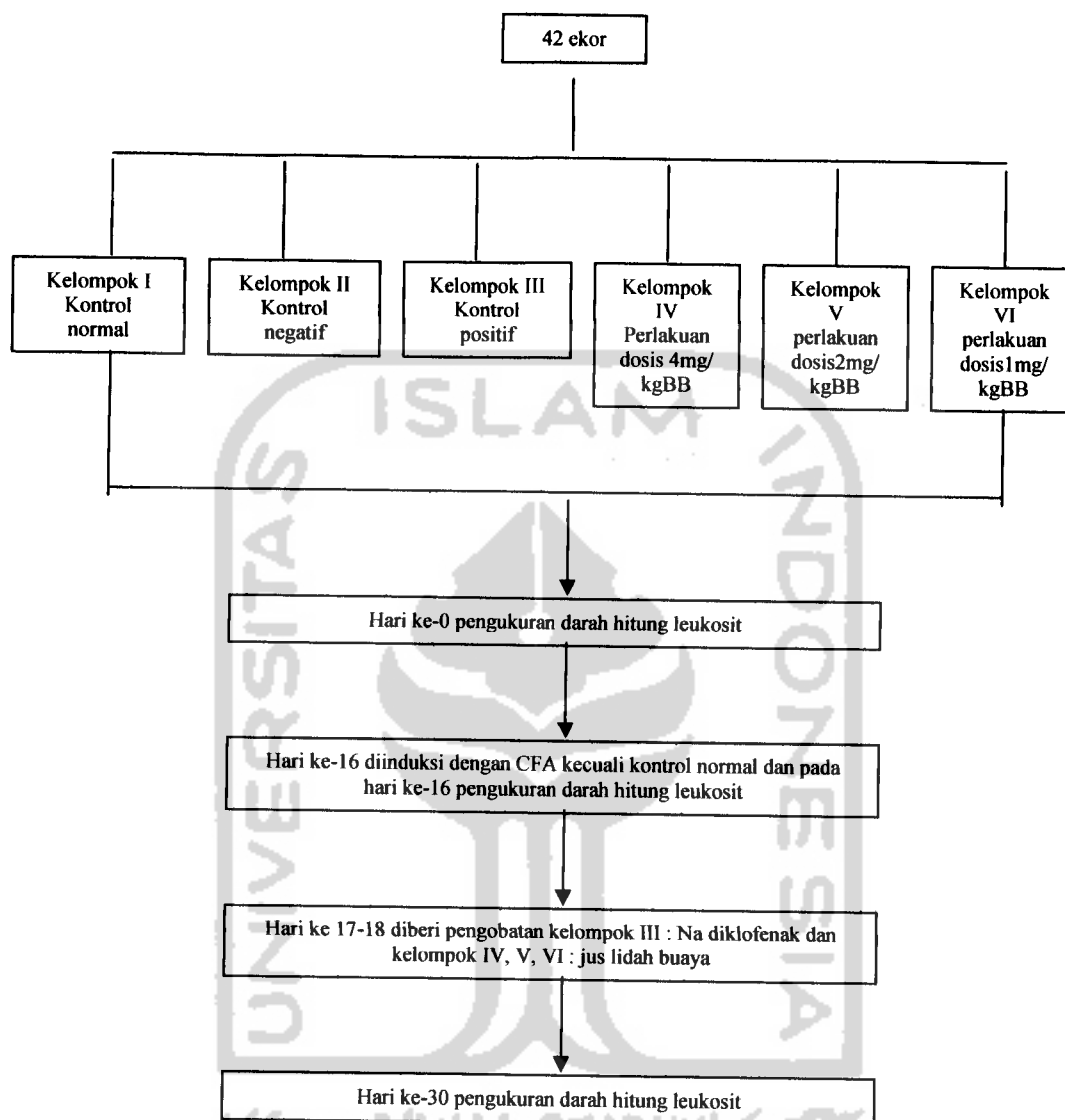
f. Kelompok VI (Kelompok perlakuan 3)

Diberi CFA pada hari ke - 0 dan dibiarkan sampai hari ke - 16, pada hari ke - 17 diberi jus lidah buaya dengan dosis 1 mg/kg BB sampai hari ke - 30.

Pada hari ke - 0, 16 dan 30 ditetapkan neutrofil, eosinofil, limfosit, monosit darah tikus. Darah tikus diambil melalui mata menggunakan pipa kapiler dan ditampung sebanyak $\pm \frac{1}{2}$ cc dalam eppendorf yang telah berisi EDTA sebagai antikoagulan kemudian divortex dan diserahkan ke laboratorium klinik.

5. Cara menghitung jumlah diferensial leukosit (neutrofil, eosinofil, limfosit, monosit)

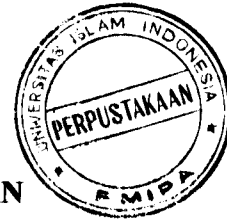
Ambil sampel darah melalui vena di mata. Teteskan pada objek gelas menggunakan pipa kapiler 1 - 2 tetes. Dipaparkan dengan objek gelas lain sehingga merata pada permukaan objek gelas. Kemudian digenangi dengan cat Giemsa selama ± 10 menit. Cuci pada air yang mengalir. Kemudian keringkan dengan menggunakan kipas angin atau dengan tissue dengan cara ditotol - totolkan. Dan dihitung jumlah neutrofil, eosinofil, limfosit, monosit pada beberapa lapang pandang hingga jumlahnya mencapai 100. Untuk membedakan antara neutrofil, eosinofil, limfosit, dan monosit dilihat dari inti masing-masing jenis leukosit tersebut.



Gambar 10. Skema cara kerja penelitian

C. Analisa data

Hasil perhitungan pada parameter jumlah hitung leukosit, yang didapatkan untuk tiap kelompok kemudian dibandingkan dengan menggunakan analisis statistika ANOVA satu arah dan dilanjutkan dengan uji - T ($p < 0,05$), jika terdapat perbedaan yang bermakna.



BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui manfaat lidah buaya untuk mengatasi artritis rematoid dilihat dari hitung leukosit dari data darah pada tikus jantan yang diinduksi dengan *Complete Freund's Adjuvant* (CFA).

Pada penelitian ini, bagian – bagian leukosit yang diamati yaitu neutrofil segmen yang berperan pada radang kronik, eosinofil, limfosit dan monosit. Dilakukan pengamatan pada bagian – bagian leukosit tersebut karena bagian – bagian tersebut banyak berperan pada proses pertahanan tubuh pada penyakit yang disebabkan oleh artritis rematoid.

Hewan uji yang digunakan yaitu tikus jantan dari galur Wistar yang dikelompokkan menjadi 6 kelompok, dimana setiap kelompok terdiri dari 7 tikus. Kelompok pertama yaitu kontrol normal (tanpa perlakuan) yang menggambarkan tikus pada kondisi normal, kelompok kontrol negatif (diberi induksi dengan *Complete Freund's Adjuvant* (CFA) pada hari ke – 0 dan dibiarkan sampai hari ke - 30), kelompok kontrol positif (diberi CFA pada hari ke - 0, pada hari ke - 17 diberi obat Na diklofenak dengan dosis 2 mg/ 70 kg BB secara per oral). Na Diklofenak, yaitu suatu DMARD's yang telah diketahui memberikan efek terapi pada penderita artritis reumatoid. Kelompok perlakuan I (diberi CFA pada hari ke 0, pada hari ke - 17 diberi jus lidah buaya dengan dosis 4 mg/kg BB sampai hari ke – 30), kelompok perlakuan 2 (diberi CFA pada hari ke - 0, pada hari ke - 17 diberi jus lidah buaya dengan dosis 2 mg/kg BB sampai hari ke – 30), kelompok perlakuan 3 (diberi CFA pada hari ke – 0), pada hari ke - 17 diberi jus lidah buaya dengan dosis 1 mg BB sampai hari ke – 30).

Menurut Hilmansyah (2000) pada kasus artritis reumatoid menyebabkan jumlah leukosit menurun. Tubuh penderita diketahui terlalu banyak mengandung antibodi. Semakin tinggi kadarnya didalam darah menunjukkan semakin parah penyakit yang diderita. Tingginya kadar antibodi tersebut disebabkan karena adanya inflamasi yang terjadi di sendi-sendi tubuh penderita, sehingga untuk mengurangi keparahan penyakit dapat dimulai dengan mengurangi peradangan yang terjadi disendi-sendi tersebut. Jus lidah buaya diketahui efektif mengurangi

peradangan dan rasa nyeri yang terjadi seperti yang dikemukakan oleh Yagi (1982), daging lidah buaya dapat menghasilkan suatu enzim bradikinin yaitu suatu mediator nyeri. Sedangkan menurut Peng (1991), bahwa *accemanan* merupakan fraksi karbohidrat yang paling besar dalam daging lidah buaya, mempunyai polimer manosa rantai panjang yang larut dalam air berkhasiat mempercepat penyembuhan luka dan berkhasiat sebagai imunomodulator (aktivasi makrofag dan memproduksi sitokinin), antineoplastik, antiviral.

Dari hasil penelitian pada data hewan asetilasi mannan dari lidah buaya yang diinjeksikan secara subkutan ke dalam mielosuppressive tikus menstimulasi kenaikan hitung sel darah putih, sel limfa dan jumlah neutrofil leukosit dan monosit (Egger, *et al.*, 1996; Davis, *et al.*, 1987; Davis, *et al.*, 1989; Davis, *et al.*, 1992). Tikus yang diinduksi dengan adjuvant arthritis menunjukkan gejala yang tidak parah ketika diberi dengan sediaan lidah buaya (Davis, 1985). Ekstrak lidah buaya juga memblok inflamasi mast sel sebagai kompleks antigen antibodi (Ro, *et al.*, 1998; Yamamoto, *et al.*, 1993).

Menurut hasil penelitian, jumlah hitung leukosit pada hari ke 0 - 16 (setelah penyuntikan CFA) dan pada hari ke 16 - 30 (setelah perlakuan), menunjukkan adanya perubahan jumlah hitung leukosit (neutrofil, eosinofil, limfosit, monosit) di dalam darah pada masing – masing kelompok baik pada kelompok kontrol maupun perlakuan.

Adanya perubahan ini kemudian diuji dengan statistik menggunakan program SPSS (*Statistical Product and Service Solutions*) metode parametrik dengan analisa variansi satu jalan (*one way ANOVA*) karena dalam penelitian ini digunakan untuk pengujian lebih dari 2 sampel yaitu digunakan 6 kelompok uji (kelompok kontrol normal, kelompok kontrol positif, kelompok kontrol negatif, kelompok perlakuan lidah buaya 1, kelompok perlakuan lidah buaya 2, kelompok perlakuan lidah buaya 3), dimana akan dibandingkan antara kelompok kontrol dengan kontrol, kontrol dengan perlakuan, dan perlakuan dengan perlakuan. Kemudian dilakukan uji lanjutan yaitu menggunakan uji tuckey jika hasilnya berbeda secara signifikan, taraf kepercayaan yang digunakan adalah 95% (Riptasari, 2003).

Sebelum data diuji dengan uji ANOVA (analysis of variances) data yang akan diuji harus memenuhi syarat yaitu populasi yang akan diuji terdistribusi normal, varian dalam populasi tersebut sampel tidak berhubungan satu sama lain (Santoso, 2000). Untuk memenuhi syarat data berasal dari populasi yang sama (varian sama) dapat diketahui dari Test of Homogeneity of variances yang merupakan bagian dari uji ANOVA. Hasil dari masing – masing parameter menunjukkan bahwa data mempunyai varian yang sama $p > 0,05$ pada Levene Test hitung dilihat probabilitasnya atau nilai sig (signifikan) yaitu pada neutrofil hari ke 0 – 16, eosinofil hari ke 0 – 16, limfosit hari ke 0 – 16, neutrofil hari ke 16 – 30, limfosit hari ke 16 – 30, monosit hari ke 16 – 30, sedangkan monosit hari ke 0 – 16, eosinofil hari ke 16 – 30 mempunyai nilai $p < 0,05$ maka pada kedua parameter tersebut mempunyai varian yang tidak sama. Hasil analisis ini kemudian dilanjutkan dengan uji tukey dengan tujuan untuk mengetahui pasangan kelompok mana yang rata – rata (*mean*) berbeda signifikan.

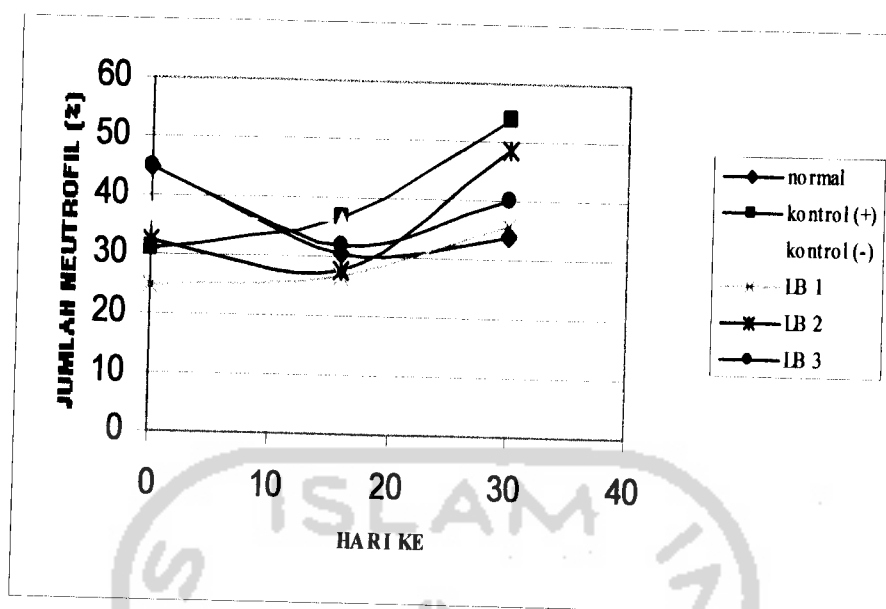
1. pengaruh pemberian lidah buaya terhadap jumlah neutrofil

Tabel 1. Perubahan jumlah neutrofil (*mean* ± SD) setelah diberi berbagai perlakuan

kelompok	Jumlah neutrofil (<i>mean</i> ± SE)					
	Hari ke 0 - 16			Hari ke 16 - 30		
Kontrol normal	-0,30	±	0,10	+0,13	±	0,34
Kontrol positif	+0,22	±	0,14	+0,66	±	0,39
Kontrol negatif	+0,01	±	0,24	+0,32	±	0,21
Lidah buaya 1	+0,67	±	0,70	+0,56	±	0,36
Lidah buaya 2	-0,02	±	0,31	+1,00	±	0,38
Lidah buaya 3	-0,21	±	0,19	+0,33	±	0,14

(+) = menunjukkan kenaikan jumlah neutrofil

(-) = menunjukkan penurunan jumlah neutrofil



Gambar 11. Grafik perubahan jumlah neutrofil setelah diberi berbagai perlakuan

Untuk mengetahui selisih perubahan neutrofil pada hari ke 0, 16, 30 dapat diketahui pada data statistik one way ANOVA. Dengan melihat harga *mean* pada tabel dan grafik diketahui bahwa neutrofil pada kelompok normal mengalami penurunan jumlah dari hari ke 0 - 16, begitu pula neutrofil pada kelompok perlakuan lidah buaya 2 dan lidah buaya 3 mengalami penurunan jumlah dari hari ke 0 - 16. Tetapi neutrofil pada kelompok kontrol positif, kontrol negatif, dan kelompok perlakuan lidah buaya 1 mengalami peningkatan jumlah dari hari ke 0 - 16. Kenaikan dan penurunan jumlah neutrofil ini jika dibandingkan antar sesama kelompok perlakuan lidah buaya, antar kelompok kontrol dan antar kelompok perlakuan lidah buaya dan kelompok kontrol ternyata tidak memberikan perbedaan yang signifikan ($p > 0,05$).

Adanya induksi CFA menyebabkan artritis pada tikus, yang ditandai dengan kerusakan jaringan yang menyebabkan penurunan jumlah neutrofil di dalam darah pada kelompok kontrol normal, kelompok lidah buaya 1 dan lidah buaya 2 karena pada saat terjadi inflamasi, banyak zat - zat yang dilepaskan oleh jaringan yang cedera yang dinamakan zat khemotaktik, zat ini akan menyebabkan neutrofil meninggalkan pembuluh darah (migrasi) menuju jaringan dengan arah yang telah ditetapkan oleh khemotaktik, neutrofil bermigrasi dalam jumlah besar

ke daerah peradangan sehingga jumlahnya menurun di dalam darah. Adanya peningkatan dan penurunan jumlah neutrofil pada hari ke 0 – 16 diduga disebabkan oleh adanya perbedaan respon yang berbeda antar individu. Arthritis merupakan penyakit kronik sehingga saat diinduksi CFA pada hari ke – 0 diasumsikan bahwa pada hari ke – 16 tikus sudah mengalami arthritis, sehingga terjadi penurunan neutrofil di dalam darah pada hari ke – 16.

Pada hari ke 16 - 30 neutrofil pada kelompok kontrol normal, kontrol positif, kontrol negatif, lidah buaya 1, lidah buaya 2, lidah buaya 3 mengalami peningkatan jumlah di dalam darah. Kenaikan jumlah neutrofil jika dibandingkan antar kelompok kontrol normal, positif, negatif ternyata tidak signifikan ($p > 0,05$).

Dilihat dari grafik perubahan jumlah neutrofil dapat dilihat bahwa kelompok lidah buaya 1, 2, 3, kontrol negatif mengalami peningkatan jumlah di dalam darah pada hari ke 16 – 30. Jika dibandingkan antar kelompok lidah buaya dengan kontrol negatif diketahui bahwa kelompok lidah buaya 2 mengalami peningkatan jumlah neutrofil paling tinggi diikuti dengan lidah buaya 1 dan lidah buaya 3, walaupun perbedaan peningkatan jumlah neutrofil antar kelompok kontrol dan kelompok lidah buaya serta antar kelompok perlakuan lidah buaya ternyata tidak signifikan ($p > 0,05$).

Lidah buaya yang mengandung *acemannan* yang merupakan fraksi karbohidrat terbesar dalam daging lidah buaya, mempunyai polimer manosa rantai panjang yang larut dalam air, berkhasiat mempercepat penyembuhan luka (Peng *et al.*, 1991), imunomodulator (aktivasi makrofag dan memproduksi sitokinin) (Zhang, 1996), menstimulasi kenaikan hitung sel darah putih, sel limfa dan jumlah neutrofil leukosit dan monosit (Egger, *et al.*, 1996; Davis, *et al.*, 1987; Davis, *et al.*, 1989; Davis, *et al.*, 1992).

Peningkatan jumlah neutrofil pada kelompok lidah buaya 1, 2 dan 3 menunjukkan bahwa dengan pemberian jus lidah buaya dapat meningkatkan jumlah neutrofil di dalam darah. Lidah buaya 1 (4 mg/kgBB) menggambarkan dosis yang paling efektif dibandingkan dosis lain jika dibandingkan dengan kontrol positif, artinya dosis tersebut dapat memberikan efek hampir sama dengan efek yang ditimbulkan oleh pemberian na diklofenak, meskipun tidak memberikan

perbedaan yang bermakna terhadap kontrol negatif. Pada hari ke 16 sampai 30 pada kelompok kontrol negatif seharusnya mengalami penurunan jumlah neutrofil di dalam darah karena pada kelompok tersebut hanya diinduksi dengan CFA tanpa diberi pengobatan, sehingga kelompok kontrol negatif akan mengalami artritis yang paling parah.

Penyuntikan Na Diklofenak 4 mg/200 g BB tikus dengan volume pemejanan 0,1 ml belum dikonsersikan pada berat badan tikus rata – rata 150 g yang digunakan dalam penelitian ini, sehingga seharusnya volume pemejanannya sebesar 0,075 ml untuk berat badan rata – rata tikus 150 g. Jadi seharusnya peningkatan neutrofil pada hari ke – 30 pada kelompok kontrol positif kurang dari 0,66.

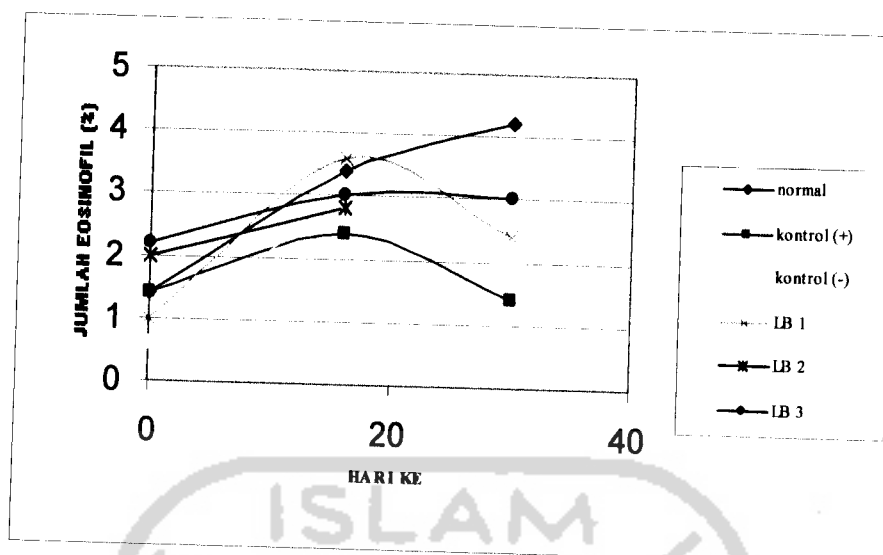
2. Pengaruh pemberian lidah buaya terhadap jumlah eosinofil

Tabel 2. Perubahan jumlah eosinofil (*mean ± SD*) setelah pemberian berbagai perlakuan

kelompok	Jumlah eosinofil (<i>mean ± SE</i>)					
	Hari ke 0 - 16			Hari ke 16 - 30		
Kontrol normal	+1,95	±	1,07	+0,93	±	1,50
Kontrol positif	+1,83	±	0,94	-0,35	±	0,38
Kontrol negatif	+2,20	±	0,80	-0,09	±	0,17
Lidah buaya 1	+2,76	±	1,42	-0,08	±	0,29
Lidah buaya 2	+0,10	±	0,50	+1,72	±	1,42
Lidah buaya 3	+0,73	±	0,62	-0,00	±	0,10

(+) = menunjukkan peningkatan jumlah eosinofil

(-) = menunjukkan penurunan jumlah eosinofil



Gambar 13. Grafik perubahan jumlah eosinofil setelah pemberian berbagai perlakuan

Pada tabel diatas dapat diketahui selisih perubahan jumlah eosinofil di dalam darah pada hari 0, 16, 30. Dari tabel dan grafik dapat diketahui bahwa eosinofil pada semua kelompok (kontrol normal, kontrol positif, kontrol negatif, lidah buaya 1, lidah buaya 2, lidah buaya 3) mengalami peningkatan jumlah di dalam darah pada hari ke 0 - 16. Kenaikan ini jika dibandingkan dengan sesama kelompok perlakuan lidah buaya, antara kelompok kontrol dan antara kelompok perlakuan lidah buaya dan kelompok kontrol ternyata tidak memberikan perbedaan yang signifikan ($p > 0,05$).

Pada hari ke 16 - 30 kelompok kontrol normal, dan kelompok lidah buaya 2 mengalami peningkatan jumlah eosinofil di dalam darah. Sedangkan pada kelompok kontrol positif, kelompok kontrol negatif, kelompok lidah buaya 1, kelompok lidah buaya 2, kelompok lidah buaya 3 mengalami penurunan jumlah eosinofil di dalam darah. Jika kelompok lidah buaya 1, 2 dan 3 dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif tidak terjadi perbedaan yang signifikan ($p > 0,05$) begitu pula jika jumlah eosinofil dibandingkan antara kelompok perlakuan (kelompok lidah buaya 1, 2 dan 3) tidak terjadi perbedaan yang signifikan ($p > 0,05$).

Pada kelompok kontrol positif, lidah buaya 1 dan lidah buaya 3 seharusnya mengalami peningkatan jumlah eosinofil di dalam darah, karena pada kelompok –

kelompok tersebut telah diberi pengobatan sehingga sistem pertahanan tubuhnya akan mengalami peningkatan yang ditunjukkan dengan kenaikan jumlah eosinofil.

Walaupun eosinofil mempunyai kecenderungan khusus untuk berkumpul pada tempat reaksi antigen antibodi di dalam jaringan serta mempunyai kesanggupan khusus untuk memfagositosis dan mencernakan kompleks antigen antibodi kombinasi setelah proses kekebalan melakukan fungsinya (Guyton, 1995), seperti yang terjadi pada rematik yang merupakan penyakit kronik yang ditandai dengan adanya reaksi peradangan yang diakibatkan oleh imunokompleks (Tjay, 2002), tetapi eosinofil tidak begitu berperan pada radang kronik, eosinofil lebih berperan pada infeksi yang disebabkan oleh parasit, dan alergi.

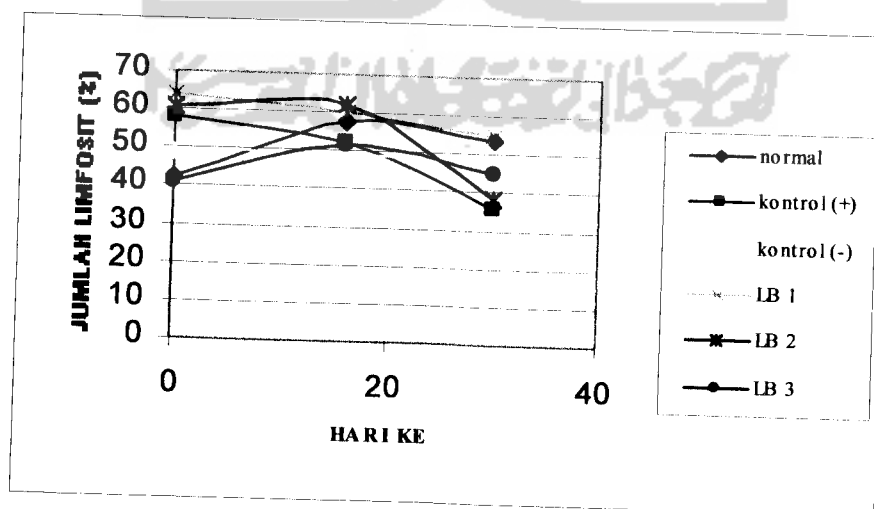
3. Pengaruh pemberian lidah buaya terhadap jumlah limfosit

Tabel 3. Jumlah limfosit (*mean* ± SD) setelah pemberian berbagai perlakuan.

kelompok	Jumlah limfosit (<i>mean</i> ± SE)			
	Hari ke 0 - 16		Hari ke 16 - 30	
Kontrol normal	+0,38	± 0,16	-0,04	± 0,16
Kontrol positif	-0,10	± 0,03	-0,29	± 0,09
Kontrol negatif	+0,06	± 0,17	-0,02	± 0,18
Lidah buaya 1	+0,00	± 0,17	-0,05	± 0,14
Lidah buaya 2	+0,03	± 0,09	-0,39	± 0,05
Lidah buaya 3	+0,34	± 0,27	-0,12	± 0,03

(+) = menunjukkan peningkatan jumlah limfosit

(-) = menunjukkan penurunan jumlah limfosit



Gambar 14. Grafik perubahan jumlah limfosit setelah pemberian berbagai perlakuan.

Selisih perubahan jumlah limfosit di dalam darah pada hari ke 0, 16, 30 dapat diketahui dari analisis statistik one way ANOVA seperti yang telah tercantum pada tabel diatas. Pada hari ke 0 - 16 limfosit pada kelompok kontrol normal, kontrol negatif, kelompok lidah buaya 1, 2 dan 3 mengalami peningkatan jumlah di dalam darah. Hanya limfosit dari kelompok kontrol positif saja yang mengalami penurunan jumlah di dalam darah. Kenaikan dan penurunan jumlah limfosit ini bila dibandingkan antara kelompok kontrol dengan kontrol, antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan lidah buaya dan antara kelompok perlakuan lidah buaya tidak signifikan ($p > 0,05$). Artinya akibat adanya induksi CFA jumlah limfosit di dalam darah antar kelompok tidak berbeda bermakna walaupun mengalami penurunan dan kenaikan. Adanya induksi CFA ini dapat menyebabkan terjadinya arthritis rematik sehingga terjadi penurunan jumlah limfosit di dalam darah. Penurunan limfosit di dalam darah ini sebagai respon terhadap adanya inflamasi yang diakibatkan oleh arthritis rematik, karena limfosit – limfosit ini akan bermigrasi ke daerah peradangan.

Pada hari ke 16 – 30 jumlah limfosit pada semua kelompok mengalami penurunan di dalam darah. Penurunan ini jika dibandingkan antar kelompok tidak signifikan ($p > 0,05$) artinya penurunan jumlah limfosit di dalam darah antar kelompok uji tidak berbeda bermakna. Jika kelompok lidah buaya 1, 2 dan 3 dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif tidak terjadi perbedaan yang signifikan ($p > 0,05$) begitu pula jika jumlah limfosit dibandingkan antara kelompok perlakuan (kelompok lidah buaya 1, 2 dan 3) tidak terjadi perbedaan yang signifikan ($p > 0,05$). Artinya walaupun pemberian lidah buaya dengan berbagai macam dosis dapat mempengaruhi jumlah limfosit di dalam darah, tetapi penurunan dan kenaikan jumlah limfosit antar kelompok perlakuan tidak berbeda bermakna.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan sebelumnya tikus kontrol negatif jumlah leukositnya akan semakin berkurang pada pemeriksaan darah karena adanya inflamasi pada sendi, sedangkan antibodi semakin meningkat pada sendi-sendi yang mengalami peradangan, tetapi pada beberapa kelompok mengalami kenaikan jumlah limfosit, hal ini diduga disebabkan belum bekerjanya CFA yang diinduksikan karena adanya perbedaan respon antar individu.

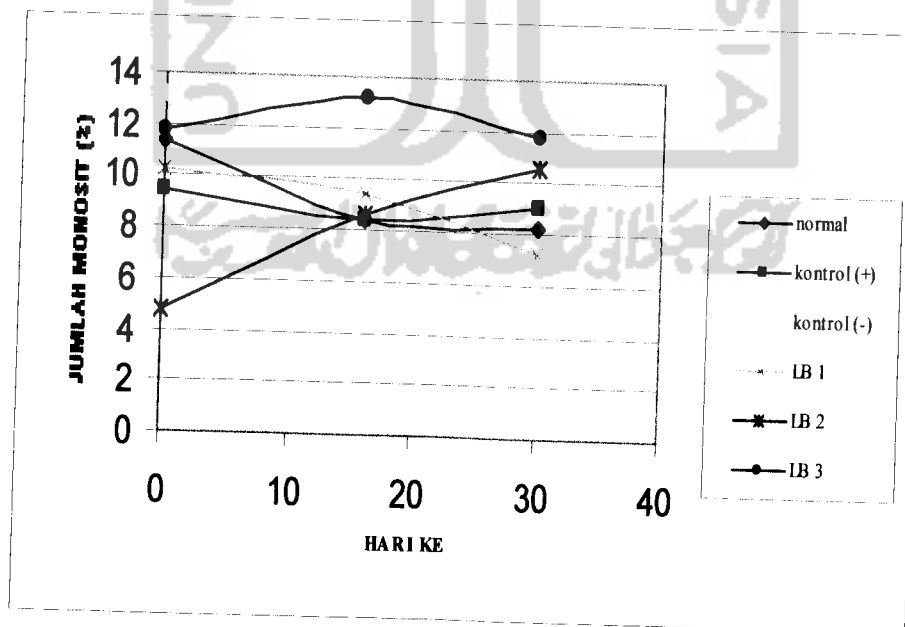
Arthritis merupakan suatu penyakit auto imun, dimana adanya imunokompleks menyebabkan terjadinya serentetan reaksi peradangan, makin banyak antibodi menandakan bahwa peradangan akan semakin parah, karena makin banyak imunokompleks yang akan terbentuk, jumlah limfosit pada hari ke - 30 pada semua kelompok uji menunjukkan penurunan jumlah di dalam darah, sehingga jumlah antibodi yang dihasilkan oleh limfosit semakin sedikit, berarti bahwa radang yang terjadi di dalam tubuh semakin membaik.

4. Pengaruh pemberian lidah buaya terhadap jumlah monosit

Tabel 4. Jumlah monosit (mean \pm SD) setelah pemberian berbagai perlakuan

kelompok	Jumlah monosit (X \pm SE)			
	Hari ke 0 - 16		Hari ke 16 - 30	
Kontrol normal	-0,25	\pm 0,15	+0,36	\pm 0,55
Kontrol positif	-0,13	\pm 0,19	+0,37	\pm 0,50
Kontrol negatif	+1,10	\pm 1,23	-0,06	\pm 0,27
Lidah buaya 1	-0,00	\pm 0,16	-0,21	\pm 0,15
Lidah buaya 2	+1,88	\pm 0,93	+0,37	\pm 0,25
Lidah buaya 3	+0,22	\pm 0,17	-0,12	\pm 0,24

(+) = menunjukkan peningkatan jumlah monosit
 (-) = menunjukkan penurunan jumlah monosit



Gambar 15. Grafik perubahan jumlah monosit setelah pemberian berbagai perlakuan

Dari hasil analisis statistika *one way* ANOVA dapat diketahui selisih perubahan jumlah monosit pada hari ke 0, 16, 30. Dari tabel dapat diketahui bahwa pada hari ke 0 - 16 jumlah monosit pada kelompok kontrol normal, kontrol positif, kelompok lidah buaya 1 mengalami penurunan jumlah. Sedangkan jumlah monosit pada kelompok kontrol negatif, kelompok lidah buaya 1 dan lidah buaya 2 mengalami peningkatan. Kenaikan dan penurunan jumlah limfosit ini bila dibandingkan antara kelompok kontrol dengan kontrol, antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan lidah buaya dan antara kelompok perlakuan lidah buaya tidak signifikan ($p > 0,05$). Artinya akibat adanya induksi CFA jumlah monosit di dalam darah antar kelompok tidak berbeda bermakna walaupun mengalami penurunan dan kenaikan. Adanya induksi CFA ini dapat menyebabkan terjadinya artritis reumatik sehingga terjadi penurunan jumlah monosit, karena monosit tertarik ke daerah yang mengalami peradangan.

Pada hari ke 16 - 30 jumlah monosit pada kelompok kontrol normal, kontrol positif, lidah buaya 2 mengalami peningkatan di dalam sirkulasi darah. Sedangkan kelompok kontrol negatif, lidah buaya 1, lidah buaya 2 mengalami penurunan jumlah di dalam darah. Jika kelompok lidah buaya 1, 2 dan tiga dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif tidak terjadi perbedaan yang signifikan ($p > 0,05$) begitu pula jika jumlah monosit dibandingkan antara kelompok perlakuan (kelompok lidah buaya 1, 2 dan 3) tidak terjadi perbedaan yang signifikan ($p > 0,05$). Artinya pemberian lidah buaya dapat mempengaruhi jumlah monosit di dalam darah, tetapi perubahan yang terjadi bila dibandingkan antar kelompok perlakuan tidak berbeda bermakna.

Penyuntikan Na Diklofenak 4 mg/200 g BB tikus dengan volume pemejanaan 0,1 ml belum dikonsersikan pada berat badan tikus rata - rata 150 g yang digunakan dalam penelitian ini, sehingga seharusnya volume pemejannya sebesar 0,075 ml untuk berat badan rata - rata tikus 150 g. Jadi seharusnya peningkatan neutrofil pada hari ke - 30 pada kelompok kontrol positif kurang dari 0,37.

Pada hari ke - 30 kelompok lidah buaya 1 dan 3 jumlah monosit di dalam darah seharusnya mengalami peningkatan jumlah di dalam darah, dimana lidah

buaya yang mengandung *accemanan* sebagai imunomodulator dapat mengaktivasi makrofag sehingga terjadi kenaikan jumlah monosit.

Monosit sebagai garis pertahanan ketiga mengalami peningkatan yang lambat tetapi lama dalam jumlah makrofag. Sebagian ini akibat produksi makrofag jaringan yang telah ada tetapi juga dari migrasi banyak monosit ke dalam area yang meradang. Walaupun monosit masih merupakan sel tidak matang dan tidak sanggup melakukan fagositosis bila mereka pertama memasuki jaringan, selama masa 8 sampai 12 jam mereka jelas membengkak, membentuk peningkatan besar dalam jumlah lisosom sitoplasma, yang meningkatkan peningkatan gerakan ameboid dan berpindah kemotaktik ke arah jaringan yang rusak. Kemudian kecepatan produksi monosit oleh sum – sum tulang juga meningkat. Ini (maupun peningkatan produksi neutrofil) akibat perangsangan oleh faktor perangsang yang belum ditentukan. Pada infeksi menahun jangka panjang, misal artritis, terdapat peningkatan produksi monosit progresif, yang meningkatkan rasio makrofag terhadap neutrofil di dalam jaringan. Sehingga pertahanan menahun jangka lama terhadap infeksi terutama respon makrofag ketimbang respon neutrofil. Makrofag dapat memfagositosis jauh lebih banyak bakteri daripada neutrofil dan mereka juga dapat memakan banyak jaringan nekrotik (Guyton, 1995).

Jumlah monosit di dalam darah pada hari ke 0 – 16 seharusnya mengalami penurunan di dalam sirkulasi darah, tetapi pada beberapa kelompok uji pada hari ke 0 – 16 ada yang mengalami peningkatan jumlah di dalam sirkulasi darah, hal ini diduga terjadi karena efek artritis yang ditimbulkan oleh induksi CFA pada beberapa sampel belum terlihat dibandingkan dengan sampel yang lain, karena adanya perbedaan respon antar individu. Peningkatan yang terjadi pada hari ke – 30 pada kelompok lidah buaya 2 menandakan bahwa *acemannan* yang merupakan kandungan dalam lidah buaya dapat meningkatkan aktivitas monosit dan makrofag dan sitotoksitas, menstimulasi kerja T-sel dalam membunuh antigen dan meningkatkan pembentukan makrofag dalam tubuh.

5. Rangkuman pembahasan

Dari hasil yang di dapat pada hari ke 0 – 16 jumlah neutrofil, limfosit, monosit sebagian mengalami kenaikan dan penurunan di dalam darah, hanya jumlah eosinofil pada kelompok uji yang mengalami peningkatan. Setelah induksi *Complete Freud's Adjuvant* (CFA) CFA yaitu suatu *adjuvant* terdiri dari mikobakteria kering yang telah dimatikan (*Mycobacterium butyricum*), akan terjadi inflamasi di sendi yang menunjukkan gejala penyakit artritis, adanya radang ini menyebabkan leukosit bermigrasi ke daerah sendi, dan migrasi leukosit tersebut juga akibat adanya rangsangan kemotaktik dari jaringan – jaringan yang rusak ataupun dari berbagai mediator nyeri dan inflamasi yang dikeluarkan pada daerah peradangan tersebut sehingga seharusnya jumlah neutrofil, eosinofil, limfosit dan monosit mengalami penurunan jumlahnya di dalam darah. Dan pada hari ke-30 setelah pemberian jus lidah buaya seharusnya jumlah neutrofil, eosinofil, limfosit, monosit di dalam darah mengalami peningkatan jumlah, karena lidah buaya mengandung *acemannan* yang dapat meningkatkan jumlah sel darah putih terutama neutrofil, limfosit dan monosit, meningkatkan aktifitas makrofag dan monosit, memblok prostaglandin dan produksi tromboksan sebagai penyebab nyeri, inflamasi, pengentalan sel sinovial.

Tetapi pada kenyataannya, hasil penelitian yang didapat tidak sesuai dengan teori yang ada, hal ini disebabkan karena walaupun pada hari ke – 16 jika dilihat secara anatomi ataupun secara fisik telah menunjukkan terjadinya artritis terlihat dari sendi-sendi kaki yang memerah, membengkak dan adanya luka pada sendi tersebut, tetapi dalam darah belum menunjukkan hal yang sama. Respon individu yang berbeda-beda juga merupakan faktor penyebab terjadinya perbedaan tersebut, respon individu meliputi respon fisik (anatomi), fisiologis, dan metabolisme yang utama yaitu dalam hal regenerasi sel darah. Pengaruh lingkungan seperti adanya hujan, panas, pola makan dapat berpengaruh juga. Berdasarkan penelitian Endang Darmawan (2004) penyakit – penyakit degeneratif tidak selalu berkorelasi dengan data biokemikal darah.

Dari hasil penelitian yang didapat dan telah dilakukan uji statistik dengan menggunakan *one way ANOVA* diketahui bahwa jumlah neutrofil, eosinofil, limfosit dan monosit pada hari ke 0 - 16 dan hari ke 16 - 30 tidak menunjukkan

harga yang signifikan ($p > 0,05$) bila dibandingkan antar kelompok uji. Hal ini berarti jumlah neutrofil, eosinofil, limfosit dan monosit di dalam darah akibat efek yang ditimbulkan oleh pemberian lidah buaya dengan berbagai macam variasi dosis tidak memberikan perbedaan yang bermakna. Jika kelompok perlakuan lidah buaya 1, 2, dan 3 dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (tidak diberi perlakuan) dilihat dari nilai mean yang didapat untuk tiap hitung leukosit, diketahui bahwa ternyata tidak signifikan ($p > 0,05$). Hal ini terjadi karena arthritis merupakan penyakit kronik sehingga penyembuhannya membutuhkan waktu yang lama, pengobatan yang dilakukan hanya selama 2 minggu, apabila waktu pengobatan lebih lama kemungkinan akan menunjukkan harga yang signifikan antara kelompok lidah buaya dan kelompok kontrol negatif dan antar kelompok perlakuan lidah buaya. Efek yang ditimbulkan oleh lidah buaya dengan dosis 4 mg/kg BB, 2 mg/kg BB, 1 mg/kg BB ada, tetapi efek yang terjadi tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna antara ketiga macam dosis itu. Tetapi dari ketiga kelompok perlakuan yaitu lidah buaya 1 (dosis 4 mg/kg BB), lidah buaya 2 (dosis 2 mg/kg BB), lidah buaya 3 (dosis 1 mg/kg BB) menunjukkan bahwa dosis 4 mg/kg BB memberikan efek anti arthritis lebih baik dibandingkan dengan dosis yang lain.

BAB V

PENUTUP

A. Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang sudah dilakukan menunjukkan bahwa pemberian jus lidah buaya dapat berpengaruh terhadap pemeriksaan hematologi darah pada tikus yang terinduksi CFA. Pada penelitian ini lidah buaya diketahui meningkatkan jumlah hitung leukosit pada pemeriksaan darah tikus yang terkena artritis reumatoid, walaupun perubahan tersebut tidak signifikan ($p > 0,05$) antar kelompok uji. Dosis yang paling efektif pada variasi dosis yang diuji untuk mengurangi inflamasi yang terjadi pada kasus artritis reumatoid dilihat dari pemeriksaan hematologi darah adalah 4 mg/kgBB.

B. SARAN

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai lidah buaya sebagai antiartritis dengan mempertimbangkan waktu pemberian lidah buaya (*Aloe vera, L.*) yang lebih lama, sehingga efek yang ditimbulkan untuk mengatasi radang kronik dapat terlihat nyata.
- 2 . Perlu dilakukan pemeriksaan terhadap faktor reumatoid pada serum untuk melihat keparahan artritis yang terjadi.

DAFTAR PUSTAKA

- Afzal M, Ali M. 1991, *Identification of some prostanoids in Aloe vera extracts*. *Planta Medica*; 57:38-40.
- Anonim, 2005, Teknologi Tepat Guna, <http://www.Ipteknet.com> (diakses 11 Juli 2005).
- Anonim, 2005, Menyelamatkan Sendi Penderita Arthritis Reumatoid, Pusat Informasi dan Penerbitan Bagian Ilmu Dalam FKUI/RSUPN Dr.Cipto Mangunkusumo, Interna UI <http://www.Interna UI/kesehatan.html> (diakses 28 Agustus 2005).
- Anonim, 2005, Arthritis One of Three U.S. Adults Are Affected by Arthritis or Chronic Joint Symptoms, <http://www.allaboutarthritis.com/html> (diakses 11 Mei 2005).
- Anonim, 2003, Formed Element of Blood, <http://www.google.com> (diakses 21 November,2005)
- Anonim, 2005, Sel Darah Putih, Wikipedia, http://id.wikipedia.org/wiki/sel_darah_putih, *Freund's Complete Adjuvant*, Wikipedia, [http://id.wikipedia.org/wiki/freund's complete adjuvant](http://id.wikipedia.org/wiki/freund's_complete_adjuvant) (diakses 30 Agustus 2005).
- Baratawidjaja, K. G, 2001, *Terapi Ajuvan pada Infeksi Kronis*, makalah Simposium Current Diagnosis and Treatment 2001 di Hotel Borobudur 27-28 Desember 2001, http://www.current_diagnosis_and_treatment.org/htm (diakses 30 Agustus 2005).
- Bradley PR. *British herbal compendium : a handbook of scientific information on widely used plant drugs/ published by the British Herbal Medicine Association and produced by its Scientific Committee.*Bournemouth, Dorset: The Association, 1992.
- Byeon S, Pelley R, Ullrich S, Waller T, Bucana C, Strickland R. Aloe barbadensis extracts reduce the production of interleukin-10 after exposure to ultraviolet radiation. *J Invest Dermatol* 1998; 110:811-17.
- Cera L, Hegggers J, Robson M. 1980, The therapeutic effect of Aloe vera cream (Dermaid aloe) in thermal injuries: two case reports. *J Am Animal Hosp Assoc* ; 16:768.
- Chong K, SEong S, Young K, Ro S, Myung H. *Prevention of ultraviolet radiation-induced suppression of accessory cell function of Langerhans cells by Aloe vera*. *Immunopharmacology* 1997; 37:153-62.

- Davis RH, Leitner MG, Russo JM. Topical anti-inflammatory activity of Aloe vera as measured by ear swelling. *J Am Podiatr Med Assoc* 1987; 77:610-2.
- Davis RH, Leitner MG, Russo JM, Byrne ME. Anti-inflammatory activity of Aloe vera against a spectrum of irritants. *J Am Podiatr Med Assoc* 1989; 79:263-76.72.
- Davis RH, Stewart GJ, Bregman PJ. Aloe vera and the inflamed synovial pouch model. *J Am Podiatr Med Assoc* 1992; 82:140-8.
- Davis RH, Parker WL, Murdoch DP. Aloe vera as a biologically active vehicle for hydrocortisone acetate. *J Am Podiatr Med Assoc* 1991; 81:1-9.
- Davis RH, DiDonato JJ, Johnson RW, Stewart CB. Aloe vera, hydrocortisone, and sterol influence on wound tensile strength and anti-inflammation. *J Am Podiatr Med Assoc* 1994; 84:614-21.
- Egger SF, Brown GS, Kelsey LS, Yates KM, Rosenberg LJ, Talmadge JE. 1996, Hematopoietic augmentation by a beta-(1,4)-linked mannan. *Cancer Immunol Immunother*; 43:195-205.
- Fujita K, Ho S, Teradaira R., 1979. *Properties of carboxypepsidase from aloe*. *Biochemical Pharmacology* ;28:1261-62.
- Fujita K, Teradaira R, Nagatsu T., 1976. *Bradykinase activity of aloe vera extract*. *Biochemical Pharmacology*;25:205.
- Ghazanfar SA. *Handbook of Arabian medicinal plants*. Boca Rato: CRC Press, 1994.
- Guyton, C. 1995, *Fisiologi Manusia dan Mekanisme Penyakit*, EGC, Jakarta.
- Henry, R. *An Update review of aloevera, cosmetica toiletris* 1979; vol 94; 42-50.
- Himawan Sutisna, dr., (1993) *Patologi*, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- Kemper, K., Chiou, V., 1999, Aloe vera, <http://www.mcp.edu/herbal/default.htm> and <http://www.childrenshospital.org/holistic/> (diakses 1 Oktober 2005).
- Kresno., Boedina, S., 2001, *Immunologi : Diagnosis dan Prosedur Laboratorium*, Ed. 4, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Hal : 311 – 312.
- Marshall G, Druck J. In vitro stimulation of NK activity by acemannan (ACM). *J Immunol* 1993;150:1381.

- McDaniel H, Combs C, HR M, Carpenter R, Kemp M, McAnalley B. An increase in circulating monocyte/macrophages (M/M) is induced by oral acemannan in HIV-1 patients. *Am J Clin Pathol* 1990; 94:516-7.
- McDaniel H, Carpenter R, Kemp M, Kahlon J, McAnalley B. *Extended survival and prognostic criteria for Acemannan (ACE-M) treated HIV Patients.* *Antiviral Res Suppl* 1990; 1:117.
- Messel J, Denham D. 1988, The effect of Carrisyn on the immune system. *Am Soc Exp Biol J 2: Abstracts: 2239.*
- Mochadsjah, O. K., Wongso, S., Nasution, A. R., Adnan, H. M., Isbagio, H Tambunan, H. A. S., Albar, Z., Daud, R., Setiyohadi, B., Kasjmir, Y. I., Pramudyo, R., Soenarto., Santoso, G. H., Effendi, Z., Kalim, H., Putra, T. R., Tehupeior, E., 1996, *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, Jilid I Edisi ketiga*, Penerbit Balai Penerbit FKUI, Jakarta.
- Murray MT. *The healing power of herbs : the enlightened person's guide to the wonders of medicinal plants.* Rocklin, CA: Prima Pub., 1995:xiv, 410.
- Nagakura, Y., Okada, M., Kohara, A., Kiso, T., Toya, T., Iwai, A., Wanibuchi, F., Yamaguchi, T., 2003, Allodynia and Hyperalgesia in Adjuvant-Induced Arthritis Rats: Time Course of Progression and Efficacy of Analgesics, *Jpet* 306: 490-497.
- Olsen. N. S., and Stein. C. M. S, 2004, New Drugs for Rheumatoid Arthritis , N. *Engl. J. Med* 350;21.
- Peng SY, Norman J, Curtin G, Corrier D, McDaniel HR, Busbee D. *Decreased mortality of Norman murine sarcoma in mice treated with the immunomodulator, Acemannan.* *Mol Biother* 1991; 3:79-87.
- Rakhmawati, D., 1997, *Daya Antiinflamasi Lupus Rimpang Lempuyang Emprit (Zingiber Amaricans BI) pada Tikus Jantan*, Skripsi Fakultas Farmasi Universitas Gajah Mada, Yogyakarta.
- Ramamoorthy L, Kemp MC, Tizard IR. 1996, Acemannan, a beta-(1,4)-acetylated mannan, induces nitric oxide production in macrophage cell line RAW 264.7. *Mol Pharmacol*; 50:878-84.
- Riptasari, D.R., 2003, Pengaruh Praperlakuan Jus Pisang Ambon (*Musa paradisiaca L.*) terhadap Profil Farmakokinetik Sulfametazin pada Tikus Jantan, Skripsi, Universitas Islam Indonesia, Jogjakarta
- Robin., Kumar.,1992, *Patologi dan kimia klinik*, Fakultas farmasi UNIBRAW, Surabaya

- Robson M, Hegggers J, Hagstrom W. Myth, 1982, magic, witchcraft, or fact? *Aloe vera* revisited. *J Burn Care Rehab*; 3:157-62.
- Ro J, Lee B, Chung M, et al. 1998, The inhibitory mechanism of aloe glycoprotein (NY945) on the mediator release in the guinea pig lung mast cell activated with antigen-antibody complexes. *Korean J Physiol Pharmacol*; 2:119-31.
- Schulz V, Hansel R, Tyler VE., 1997, *Rational Phytotherapy: A Physicians' Guide to Herbal Medicine*. Berlin:Springer, 306.
- Shelton RM. Aloe vera. Its chemical and therapeutic properties. *Int J Dermatol* 1991; 30:679-83.
- Shida T. *Effect of aloe extract on peripheral phagocytosis in adult bronchial asthma*. *Planta Medica* 1985; 51:273-5.
- Sofie, M., 2004, Hematology Analyzer Pendeteksi Kanker Darah, *Suara Merdeka*, <http://www.suaramerdeka.com/harian/0411/29/ragam1/htm> (diakses 8 September 2005).
- Spector TD, 1993, *Pengantar Patologi Umum*, ed 3, Gadjah Madha University Press, Jogjakarta.
- Strickland F, Pelley R, Kripke M. 1994, Prevention of ultraviolet radiation-induced suppression of contact and delayed hypersensitivity by *Aloe barbadensis* gel extract. *Journal of Investigative Dermatology*; 102:197-204.
- Stuart RW, Lefkowitz DL, Lincoln JA, Howard K, Gelderman MP, Lefkowitz SS. 1997, Upregulation of phagocytosis and candidicidal activity of macrophages exposed to the immunostimulant acemannan. *Int J Immunopharmacol* ; 19:75-82.
- Tjay, T.H. and Rahardja. K ,2002, *Obat-Obat Penting, Khasiat, Penggunaan dan Efek-efek sampingnya*, Penerbit PT Elex Media Komputindo Kelompok Gramedia, Jakarta.
- Utami, Prapti, 2005, *Terapi Jus untuk Rematik dan Asam urat*, Agromedia pustaka, Jakarta.
- Vazques B, Avila G, Segura D, Escalante B. 1996, Antiinflammatory activity of extracts from *Aloe vera* gel. *J Ethnopharmacol*; 55:69-75.
- Wolley. D. E., 2003 , The Mast Cell in Inflammatory Arthritis, *N. Engl.J.M ed* 348 ; 17.

- Womble D, Helderman JH. *The impact of acemannan on the generation and function of cytotoxic Tlymphocytes*. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1992; 14:63-77.
- Yagi A, Harada N, Yamada H, Iwadare S, I. N. Antibradykinin active material in *Aloe saponaria*. *J Pharmaceut Sci* 1982; 71:1172-74.
- Yamamoto M, Sugiyama K, Yokota M, Maeda Y. 1993, Inhibitory effects of aloe extracts on antigen- and compound 48/80 induced histamine release from rat peritoneal mast cells. *Japanese Journal of Toxicology and Environmental Health*; 39:395-400.
- Zhang , L., Wei, W., Yan, S. X., Hu, X. Y., Sun, W. Y., 2004, Therapeutic Effects of Glucosides of *Cheanomeles speciosa* on Collagen-Induced Arthritis in Mice, *Acta Pharmacol Sin*; 25.



Lampiran 1. Hasil (output) one way ANOVA pada hitung leukosit hari ke 0 – 16

**Oneway
ANOVA
Descriptives**

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
						Lower Bound	Upper Bound		
NEUT_016	normal	5	,30569	,243633	,108956	,00318	,60820	-,122	,477
	positif	5	-,22169	,325858	,145728	-,62630	,18291	-,625	,278
	negatif	5	-,01277	,554017	,247764	-,70067	,67514	-,938	,467
	buaya 1	5	-,67042	1,572449	,703221	-2,62287	1,28204	-	,644
	buaya 2	5	,02742	,701205	,313588	-,84324	,89808	-	,703
	buaya 3	5	,21911	,437049	,195454	-,32356	,76177	-,472	,683
	Total	30	-,05878	,779308	,142282	-,34978	,23222	-	,703
								3,333	
EOSI_016	normal	5	-1,95000	2,400521	1,073546	-4,93064	1,03064	-	,250
	positif	5	-1,83333	2,114763	,945751	-4,45916	,79249	-	,833
	negatif	5	-2,20000	1,788854	,800000	-4,42116	,02116	-	,000
	buaya 1	5	-2,76667	3,178924	1,421658	-6,71382	1,18049	-	,667
	buaya 2	5	-,10000	1,140175	,509902	-1,51571	1,31571	-	1,000
	buaya 3	5	-,73333	1,402379	,627163	-2,47462	1,00795	-	,667
	Total	30	-1,59722	2,131240	,389109	-2,39304	-,80140	-	1,000
								7,000	
LIMF_016	normal	5	-,38637	,365688	,163541	-,84044	,06769	-,912	,093
	positif	5	,10248	,074934	,033512	,00944	,19553	,020	,200
	negatif	5	-,06185	,392608	,175580	-,54933	,42564	-,459	,556
	buaya 1	5	-,00396	,380193	,170027	-,47604	,46811	-,556	,435
	buaya 2	5	-,03129	,205429	,091870	-,28636	,22379	-,345	,206
	buaya 3	5	-,34847	,611671	,273548	-1,10796	-,41102	-	,288
	Total	30	-,12158	,389706	,071150	-,26709	,02394	-	,556
								1,310	
MONO_016	normal	5	,25030	,345425	,154479	-,17860	,67921	,000	,818
	positif	5	,13547	,433491	,193863	-,40278	,67372	-,462	,667
	negatif	5	-1,10565	2,769786	1,238686	-4,54479	2,33350	-	,480
	buaya 1	5	,00119	,359526	,160785	-,44522	,44760	-,375	,429
	buaya 2	5	-1,88333	2,091318	,935266	-4,48005	,71338	-	,583
	buaya 3	5	-,22111	,386229	,172727	-,70068	,25846	-,556	,350
	Total	30	-,47052	1,535541	,280350	-1,04390	,10286	-	,818
								6,000	

Lampiran 2. Hasil (*output*) one way ANOVA pada hitung leukosit hari ke 16 – 30

**Oneway
ANOVA
Descriptives**

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
						Lower Bound	Upper Bound		
NEU_1 630	normal	5	-,13938	,767468	,343222	-1,09232	,81356	-1,480	,478
	positif	5	-,66228	,874161	,390937	-1,74770	,42313	-2,087	,075
	negatif	5	-,32780	,482244	,215666	-,92659	,27098	-,909	,290
	buaya 1	5	-,56763	,819546	,366512	-1,58523	,44997	-1,625	,462
	buaya 2	5	-1,00837	,866122	,387341	-2,08380	,06706	-2,545	-,467
	buaya 3	5	-,33246	,314162	,140497	-,72254	,05763	-,600	,111
	Total	30	-,50632	,714610	,130469	-,77316	-,23948	-2,545	,478
	EOS_1 630	normal	5	-,93571	3,354520	1,500187	-5,10090	3,22947	-6,000
positif		5	,35000	,858778	,384057	-,71631	1,41631	-1,000	1,000
negatif		5	,09333	,389729	,174292	-,39058	,57725	-,333	,500
buaya 1		5	,08286	,664432	,297143	-,74214	,90786	-1,000	,714
buaya 2		5	-1,72000	3,176791	1,420704	-5,66451	2,22451	-7,000	1,000
buaya 3		5	,00000	,235702	,105409	-,29266	,29266	-,333	,333
Total		30	-,35492	1,920901	,350707	-1,07220	,36236	-7,000	3,000
LIM_1 630		normal	5	,04895	,361722	,161767	-,40019	,49809	-,300
	positif	5	,29638	,211656	,094655	,03357	,55918	,150	,667
	negatif	5	,02235	,418992	,187379	-,49790	,54260	-,667	,393
	buaya 1	5	,05389	,316833	,141692	-,33951	,44729	-,479	,357
	buaya 2	5	,39013	,115690	,051738	,24648	,53378	,237	,560
	buaya 3	5	,12625	,067372	,030130	,04260	,20991	,071	,239
	Total	30	,15632	,290884	,053108	,04771	,26494	-,667	,667
	MON_1630	normal	5	-,36778	1,241417	,555179	-1,90920	1,17365	-2,500
positif		5	-,37860	1,135039	,507605	-1,78793	1,03074	-2,333	,474
negatif		5	,06447	,608489	,272125	-,69107	,82001	-,778	,846
buaya 1		5	,21152	,336284	,150391	-,20604	,62907	,000	,800
buaya 2		5	-,37846	,575290	,257277	-1,09278	,33585	-1,000	,364
buaya 3		5	,12418	,540939	,241915	-,54749	,79584	-,444	,692
Total		30	-,12078	,782095	,142790	-,41282	,17126	-2,500	,846

Lampiran 3. Hasil (output) uji homogenitas varian, ANOVA pada hari ke 0 – 16

Diketahui : Pada out put Test of Homogeneity of Varians

- Jika probabilitas $> 0,05$ maka variansi populasi adalah sama
- Jika probabilitas $< 0,05$ maka variansi populasi adalah tidak sama

Test of Homogeneity of Variances

	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
NEUT_016	2,110	5	24	,099
EOSI_016	1,702	5	24	,173
LIMF_016	1,506	5	24	,225
MONO_016	4,034	5	24	,008

ANOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
NEUT_016	Between Groups	3,101	5	,620	1,026	,425
	Within Groups	14,511	24	,605		
	Total	17,612	29			
EOSI_016	Between Groups	24,496	5	4,899	1,097	,388
	Within Groups	107,228	24	4,468		
	Total	131,723	29			
LIMF_016	Between Groups	,987	5	,197	1,386	,265
	Within Groups	3,417	24	,142		
	Total	4,404	29			
MONO_016	Between Groups	17,855	5	3,571	1,696	,174
	Within Groups	50,524	24	2,105		
	Total	68,379	29			

Lampiran 4. Hasil (output) uji homogenitas varian, ANOVA pada hari ke 16 - 30

Diketahui : Pada out put Test of Homogeneity of Varians

- Jika probabilitas > 0,05 maka variansi populasi adalah sama
- Jika probabilitas < 0,05 maka variansi populasi adalah tidak sama

Test of Homogeneity of Variances

	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
NEU_1630	,790	5	24	,567
EOS_1630	3,873	5	24	,010
LIM_1630	1,552	5	24	,211
MON_1630	1,153	5	24	,360

ANOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
NEU_1630	Between Groups	2,384	5	,477	,921	,484
	Within Groups	12,425	24	,518		
	Total	14,809	29			
EOS_1630	Between Groups	16,081	5	3,216	,849	,529
	Within Groups	90,925	24	3,789		
	Total	107,006	29			
LIM_1630	Between Groups	,576	5	,115	1,472	,236
	Within Groups	1,878	24	,078		
	Total	2,454	29			
MON_1630	Between Groups	1,993	5	,399	,608	,695
	Within Groups	15,745	24	,656		
	Total	17,738	29			

Lampiran 5. Hasil *output* uji Tukey pada hari ke 0 – 16**Multiple Comparisons**

Dependent variable : Hari ke 0 - 16

Tukey HSD

Dependent Variable	(I) KELOMP OK	(J) KELOMP OK	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval		
						Lower Bound	Upper Bound	
NEUT_016	normal	positif	,52738	,491784	,887	-,99318	2,04794	
		negatif	,31846	,491784	,986	-1,20211	1,83902	
		buaya 1	,97610	,491784	,379	-,54446	2,49666	
	positif	buaya 2	,27827	,491784	,992	-1,24229	1,79883	
		buaya 3	,08658	,491784	1,000	-1,43398	1,60714	
		normal	-,52738	,491784	,887	-2,04794	,99318	
	negatif	negatif	-,20893	,491784	,998	-1,72949	1,31164	
		buaya 1	,44872	,491784	,939	-1,07184	1,96928	
		buaya 2	-,24911	,491784	,995	-1,76967	1,27145	
	buaya 1	buaya 3	-,44080	,491784	,944	-1,96136	1,07976	
		normal	-,31846	,491784	,986	-1,83902	1,20211	
		positif	,20893	,491784	,998	-1,31164	1,72949	
	buaya 2	buaya 1	,65765	,491784	,762	-,86291	2,17821	
		buaya 2	-,04018	,491784	1,000	-1,56075	1,48038	
		buaya 3	-,23187	,491784	,997	-1,75244	1,28869	
	buaya 3	normal	-,97610	,491784	,379	-2,49666	,54446	
		positif	-,44872	,491784	,939	-1,96928	1,07184	
		negatif	-,65765	,491784	,762	-2,17821	,86291	
	EOSI_016	normal	buaya 2	-,69783	,491784	,716	-2,21839	,82273
			buaya 3	-,88952	,491784	,479	-2,41008	,63104
			normal	-,27827	,491784	,992	-1,79883	1,24229
	EOSI_016	normal	positif	,24911	,491784	,995	-1,27145	1,76967
			negatif	,04018	,491784	1,000	-1,48038	1,56075
			buaya 1	,69783	,491784	,716	-,82273	2,21839
	EOSI_016	normal	buaya 3	-,19169	,491784	,999	-1,71225	1,32887
			normal	-,08658	,491784	1,000	-1,60714	1,43398
			positif	,44080	,491784	,944	-1,07976	1,96136
	EOSI_016	normal	negatif	,23187	,491784	,997	-1,28869	1,75244
			buaya 1	,88952	,491784	,479	-,63104	2,41008
			buaya 2	,19169	,491784	,999	-1,32887	1,71225
EOSI_016	normal	positif	-,11667	1,336836	1,000	-4,25007	4,01674	
		negatif	,25000	1,336836	1,000	-3,88340	4,38340	
		buaya 1	,81667	1,336836	,989	-3,31674	4,95007	
EOSI_016	normal	buaya 2	-1,85000	1,336836	,736	-5,98340	2,28340	
		buaya 3	-1,21667	1,336836	,940	-5,35007	2,91674	

LIMF_016	positif	normal	,11667	1,336836	1,000	-4,01674	4,25007	
		negatif	,36667	1,336836	1,000	-3,76674	4,50007	
		buaya 1	,93333	1,336836	,980	-3,20007	5,06674	
	buaya 2	buaya 2	-1,73333	1,336836	,784	-5,86674	2,40007	
		buaya 3	-1,10000	1,336836	,960	-5,23340	3,03340	
		negatif	normal	-2,50000	1,336836	1,000	-4,38340	3,88340
	positif	positif	-,36667	1,336836	1,000	-4,50007	3,76674	
		buaya 1	,56667	1,336836	,998	-3,56674	4,70007	
		buaya 2	-2,10000	1,336836	,624	-6,23340	2,03340	
	buaya 3	buaya 3	-1,46667	1,336836	,878	-5,60007	2,66674	
		normal	normal	-,81667	1,336836	,989	-4,95007	3,31674
			positif	-,93333	1,336836	,980	-5,06674	3,20007
	negatif		-,56667	1,336836	,998	-4,70007	3,56674	
	buaya 2	buaya 2	-2,66667	1,336836	,374	-6,80007	1,46674	
		buaya 3	-2,03333	1,336836	,655	-6,16674	2,10007	
		normal	normal	1,85000	1,336836	,736	-2,28340	5,98340
	positif		1,73333	1,336836	,784	-2,40007	5,86674	
	negatif		2,10000	1,336836	,624	-2,03340	6,23340	
	buaya 1	buaya 1	2,66667	1,336836	,374	-1,46674	6,80007	
		buaya 3	,63333	1,336836	,997	-3,50007	4,76674	
		normal	normal	1,21667	1,336836	,940	-2,91674	5,35007
	positif		1,10000	1,336836	,960	-3,03340	5,23340	
	negatif		1,46667	1,336836	,878	-2,66674	5,60007	
	buaya 1	buaya 1	2,03333	1,336836	,655	-2,10007	6,16674	
		buaya 2	-,63333	1,336836	,997	-4,76674	3,50007	
		normal	positif	-,48886	,238659	,346	-1,22678	,24906
	negatif		-,32453	,238659	,749	-1,06245	,41339	
	buaya 1		-,38241	,238659	,605	-1,12033	,35551	
	buaya 2	buaya 2	-,35509	,238659	,675	-1,09301	,38283	
		buaya 3	-,03791	,238659	1,000	-,77583	,70001	
		positif	normal	,48886	,238659	,346	-,24906	1,22678
	ncgatif		,16433	,238659	,982	-,57359	,90225	
	buaya 1		,10645	,238659	,997	-,63147	,84437	
	buaya 2	buaya 2	,13377	,238659	,993	-,60415	,87169	
		buaya 3	,45095	,238659	,432	-,28697	1,18887	
		negatif	normal	,32453	,238659	,749	-,41339	1,06245
	positif		-,16433	,238659	,982	-,90225	,57359	
	buaya 1		-,05788	,238659	1,000	-,79580	,68004	
	buaya 2	buaya 2	-,03056	,238659	1,000	-,76848	,70736	
		buaya 3	,28662	,238659	,832	-,45130	1,02454	
		normal	normal	,38241	,238659	,605	-,35551	1,12033
	positif		-,10645	,238659	,997	-,84437	,63147	
negatif	,05788		,238659	1,000	-,68004	,79580		
buaya 1	buaya 2	,02732	,238659	1,000	-,71060	,76524		
	buaya 3	,34450	,238659	,701	-,39342	1,08242		
	normal	normal	,35509	,238659	,675	-,38283	1,09301	
positif		-,13377	,238659	,993	-,87169	,60415		
negatif		,03056	,238659	1,000	-,70736	,76848		
buaya 2	buaya 1	-,02732	,238659	1,000	-,76524	,71060		
	buaya 3	,31718	,238659	,767	-,42074	1,05510		
	normal	normal	,03791	,238659	1,000	-,70001	,77583	

MONO_016	normal	positif	-,45095	,238659	,432	-1,18887	,28697
		negatif	-,28662	,238659	,832	-1,02454	,45130
		buaya 1	-,34450	,238659	,701	-1,08242	,39342
		buaya 2	-,31718	,238659	,767	-1,05510	,42074
		positif	,11483	,917642	1,000	-2,72245	2,95212
		negatif	1,35595	,917642	,681	-1,48133	4,19324
	positif	buaya 1	,24911	,917642	1,000	-2,58817	3,08640
		buaya 2	2,13364	,917642	,223	-,70365	4,97092
		buaya 3	,47141	,917642	,995	-2,36587	3,30870
		normal	-,11483	,917642	1,000	-2,95212	2,72245
		negatif	1,24112	,917642	,754	-1,59617	4,07840
		buaya 1	,13428	,917642	1,000	-2,70300	2,97156
	negatif	buaya 2	2,01880	,917642	,274	-,81848	4,85609
		buaya 3	,35658	,917642	,999	-2,48070	3,19387
		normal	-1,35595	,917642	,681	-4,19324	1,48133
		positif	-1,24112	,917642	,754	-4,07840	1,59617
		buaya 1	-1,10684	,917642	,830	-3,94412	1,73045
		buaya 2	,77768	,917642	,955	-2,05960	3,61497
	buaya 1	buaya 3	-,88454	,917642	,925	-3,72182	1,95275
		normal	-,24911	,917642	1,000	-3,08640	2,58817
		positif	-,13428	,917642	1,000	-2,97156	2,70300
		negatif	1,10684	,917642	,830	-1,73045	3,94412
		buaya 2	1,88452	,917642	,343	-,95276	4,72181
		buaya 3	,22230	,917642	1,000	-2,61498	3,05959
	buaya 2	normal	-2,13364	,917642	,223	-4,97092	,70365
		positif	-2,01880	,917642	,274	-4,85609	,81848
		negatif	-,77768	,917642	,955	-3,61497	2,05960
		buaya 1	-1,88452	,917642	,343	-4,72181	,95276
		buaya 3	-1,66222	,917642	,478	-4,49951	1,17506
		normal	-,47141	,917642	,995	-3,30870	2,36587
buaya 3	positif	-,35658	,917642	,999	-3,19387	2,48070	
	negatif	,88454	,917642	,925	-1,95275	3,72182	
	buaya 1	-,22230	,917642	1,000	-3,05959	2,61498	
	buaya 2	1,66222	,917642	,478	-1,17506	4,49951	

Lampiran 6. Hasil *output* uji Tukey pada hari ke 16 - 30**Multiple Comparisons**

Dependent variable : Hari ke 16 – 30

Tukey HSD

Dependent Variable	(I) KELO MPOK	(J) KELOMPOK	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval		
						Lower Bound	Upper Bound	
NEU_1630	normal	positif	,52290	,455064	,856	-,88412	1,92993	
		negatif	,18843	,455064	,998	-1,21860	1,59545	
		buaya 1	,42826	,455064	,932	-,97877	1,83528	
		buaya 2	,86899	,455064	,421	-,53804	2,27602	
		buaya 3	,19308	,455064	,998	-1,21395	1,60010	
		positif	normal	-,52290	,455064	,856	-1,92993	,88412
	positif	negatif	-,33448	,455064	,975	-1,74150	1,07255	
		buaya 1	-,09465	,455064	1,000	-1,50167	1,31238	
		buaya 2	,34609	,455064	,972	-1,06094	1,75311	
		buaya 3	-,32983	,455064	,977	-1,73685	1,07720	
		negatif	normal	-,18843	,455064	,998	-1,59545	1,21860
		positif	buaya 1	,33448	,455064	,975	-1,07255	1,74150
	negatif	buaya 2	,23983	,455064	,995	-1,16720	1,64686	
		buaya 3	,68056	,455064	,670	-,72646	2,08759	
		buaya 1	,00465	,455064	1,000	-1,40237	1,41168	
		buaya 2	-,42826	,455064	,932	-1,83528	,97877	
		positif	normal	,09465	,455064	1,000	-1,31238	1,50167
		negatif	buaya 1	-,23983	,455064	,995	-1,64686	1,16720
	buaya 1	buaya 2	,44073	,455064	,923	-,96629	1,84776	
		buaya 3	-,23518	,455064	,995	-1,64220	1,17185	
		normal	-,86899	,455064	,421	-2,27602	,53804	
		positif	buaya 1	-,34609	,455064	,972	-1,75311	1,06094
		negatif	buaya 2	-,68056	,455064	,670	-2,08759	,72646
		buaya 1	-,44073	,455064	,923	-1,84776	,96629	
	buaya 2	buaya 3	-,67591	,455064	,676	-2,08294	,73111	
		normal	-,19308	,455064	,998	-1,60010	1,21395	
		positif	buaya 1	,32983	,455064	,977	-1,07720	1,73685
		negatif	buaya 2	-,00465	,455064	1,000	-1,41168	1,40237
		buaya 1	,23518	,455064	,995	-1,17185	1,64220	
		buaya 2	,67591	,455064	,676	-,73111	2,08294	
EOS_1630	normal	positif	-1,28571	1,231022	,898	-5,09195	2,52052	
		negatif	-1,02905	1,231022	,958	-4,83528	2,77719	
		buaya 1	-1,01857	1,231022	,959	-4,82481	2,78766	

		buaya 2	,78429	1,231022	,987	-3,02195	4,59052
		buaya 3	-,93571	1,231022	,972	-4,74195	2,87052
	positif	normal	1,28571	1,231022	,898	-2,52052	5,09195
		negatif	,25667	1,231022	1,000	-3,54957	4,06290
		buaya 1	,26714	1,231022	1,000	-3,53909	4,07338
		buaya 2	2,07000	1,231022	,556	-1,73623	5,87623
		buaya 3	,35000	1,231022	1,000	-3,45623	4,15623
	negatif	normal	1,02905	1,231022	,958	-2,77719	4,83528
		positif	-,25667	1,231022	1,000	-4,06290	3,54957
		buaya 1	,01048	1,231022	1,000	-3,79576	3,81671
		buaya 2	1,81333	1,231022	,684	-1,99290	5,61957
		buaya 3	,09333	1,231022	1,000	-3,71290	3,89957
	buaya	normal	1,01857	1,231022	,959	-2,78766	4,82481
	1						
		positif	-,26714	1,231022	1,000	-4,07338	3,53909
		negatif	-,01048	1,231022	1,000	-3,81671	3,79576
		buaya 2	1,80286	1,231022	,689	-2,00338	5,60909
		buaya 3	,08286	1,231022	1,000	-3,72338	3,88909
	buaya	normal	-,78429	1,231022	,987	-4,59052	3,02195
	2						
		positif	-2,07000	1,231022	,556	-5,87623	1,73623
		negatif	-1,81333	1,231022	,684	-5,61957	1,99290
		buaya 1	-1,80286	1,231022	,689	-5,60909	2,00338
		buaya 3	-1,72000	1,231022	,728	-5,52623	2,08623
	buaya	normal	,93571	1,231022	,972	-2,87052	4,74195
	3						
		positif	-,35000	1,231022	1,000	-4,15623	3,45623
		negatif	-,09333	1,231022	1,000	-3,89957	3,71290
		buaya 1	-,08286	1,231022	1,000	-3,88909	3,72338
		buaya 2	1,72000	1,231022	,728	-2,08623	5,52623
LIM_1630	normal	positif	-,24743	,176918	,727	-,79445	,29959
		negatif	,02660	,176918	1,000	-,52042	,57362
		buaya 1	-,00494	,176918	1,000	-,55196	,54208
		buaya 2	-,34118	,176918	,410	-,88820	,20584
		buaya 3	-,07730	,176918	,998	-,62432	,46972
	positif	normal	,24743	,176918	,727	-,29959	,79445
		negatif	-,27403	,176918	,638	-,27299	,82105
		buaya 1	,24249	,176918	,743	-,30453	,78951
		buaya 2	-,09375	,176918	,994	-,64077	,45327
		buaya 3	,17012	,176918	,926	-,37690	,71714
	negatif	normal	-,02660	,176918	1,000	-,57362	,52042
		positif	-,27403	,176918	,638	-,82105	,27299
		buaya 1	-,03154	,176918	1,000	-,57856	,51548
		buaya 2	-,36778	,176918	,331	-,91480	,17924
		buaya 3	-,10391	,176918	,991	-,65093	,44311
	buaya	normal	,00494	,176918	1,000	-,54208	,55196
	1						
		positif	-,24249	,176918	,743	-,78951	,30453
		negatif	,03154	,176918	1,000	-,51548	,57856
		buaya 2	-,33624	,176918	,426	-,88326	,21078
		buaya 3	-,07236	,176918	,998	-,61938	,47465
	buaya	normal	,34118	,176918	,410	-,20584	,88820
	2						

MON_1630		positif	,09375	,176918	,994	-,45327	,64077	
		negatif	,36778	,176918	,331	-,17924	,91480	
		buaya 1	,33624	,176918	,426	-,21078	,88326	
		buaya 3	,26388	,176918	,673	-,28314	,81090	
		buaya 3	normal	,07730	,176918	,998	-,46972	,62432
			positif	-,17012	,176918	,926	-,71714	,37690
			negatif	,10391	,176918	,991	-,44311	,65093
			buaya 1	,07236	,176918	,998	-,47465	,61938
			buaya 2	-,26388	,176918	,673	-,81090	,28314
		normal	positif	,01082	,512273	1,000	-,1,57309	1,59473
			negatif	-,43225	,512273	,956	-2,01616	1,15167
			buaya 1	-,57929	,512273	,864	-2,16320	1,00462
			buaya 2	,01069	,512273	1,000	-,1,57323	1,59460
			buaya 3	-,49195	,512273	,926	-2,07587	1,09196
		positif	normal	-,01082	,512273	1,000	-,1,59473	1,57309
			negatif	-,44307	,512273	,951	-2,02698	1,14085
			buaya 1	-,59011	,512273	,855	-2,17402	,99380
			buaya 2	-,00013	,512273	1,000	-,1,58405	1,58378
			buaya 3	-,50277	,512273	,919	-2,08668	1,08114
		negatif	normal	,43225	,512273	,956	-,1,15167	2,01616
			positif	,44307	,512273	,951	-,1,14085	2,02698
			buaya 1	-,14705	,512273	1,000	-,1,73096	1,43687
			buaya 2	,44293	,512273	,951	-,1,14098	2,02684
			buaya 3	-,05971	,512273	1,000	-,1,64362	1,52421
		buaya 1	normal	,57929	,512273	,864	-1,00462	2,16320
			positif	,59011	,512273	,855	-,99380	2,17402
			negatif	,14705	,512273	1,000	-,1,43687	1,73096
			buaya 2	,58998	,512273	,855	-,99393	2,17389
			buaya 3	,08734	,512273	1,000	-,1,49657	1,67125
		buaya 2	normal	-,01069	,512273	1,000	-,1,59460	1,57323
			positif	,00013	,512273	1,000	-,1,58378	1,58405
			negatif	-,44293	,512273	,951	-2,02684	1,14098
		buaya 1	-,58998	,512273	,855	-2,17389	,99393	
		buaya 3	-,50264	,512273	,919	-2,08655	1,08127	
	buaya 3	normal	,49195	,512273	,926	-1,09196	2,07587	
		positif	,50277	,512273	,919	-1,08114	2,08668	
		negatif	,05971	,512273	1,000	-,1,52421	1,64362	
		buaya 1	-,08734	,512273	1,000	-,1,67125	1,49657	
		buaya 2	,50264	,512273	,919	-,1,08127	2,08655	