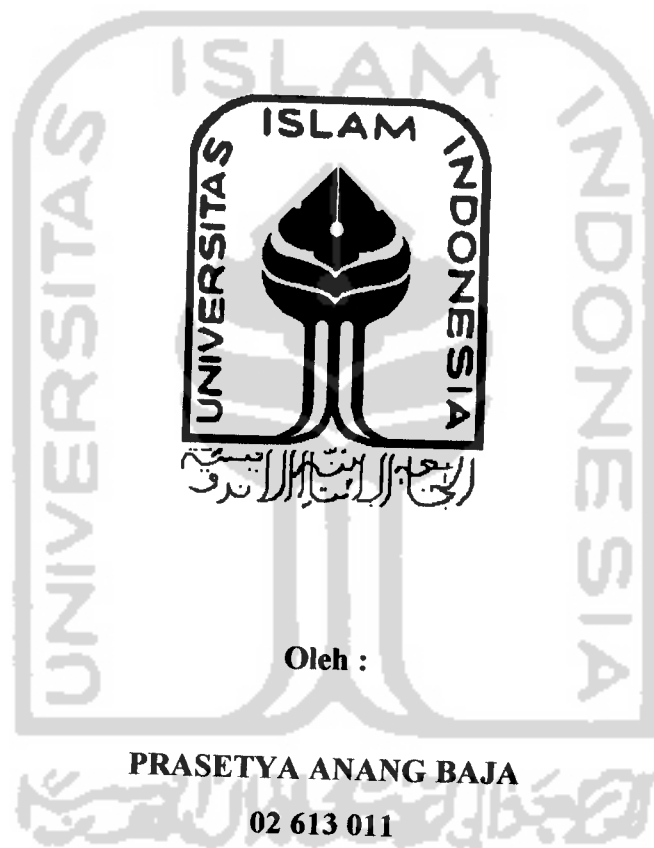


**EFEK TOKSIK EXTRA JOSS® TERHADAP  
GAMBARAN HEMATOLOGI PADA TIKUS JANTAN**

**SKRIPSI**



**JURUSAN FARMASI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA  
YOGYAKARTA  
APRIL 2006**

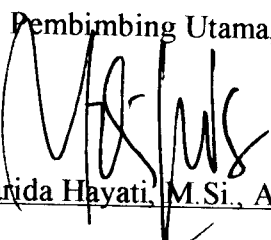
**SKRIPSI**

**EFEK TOKSIK EXTRA JOSS® TERHADAP  
GAMBARAN HEMATOLOGI PADA TIKUS JANTAN**

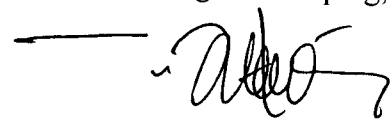


Telah disetujui oleh :

Pembimbing Utama,

  
Farida Hayati, M.Si., Apt.

Pembimbing Pendamping,

  
drh. Retno Murwanti, M.P.

**SKRIPSI**

**EFEK TOKSIK EXTRA JOSS® TERHADAP  
GAMBARAN HEMATOLOGI PADA TIKUS JANTAN**

Oleh :

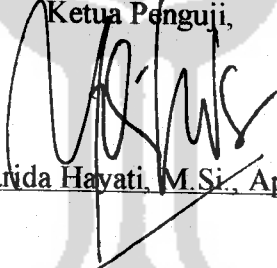
**PRASETYA ANANG BAJA**

**02 613 011**

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

Tanggal : 19 April 2006

Ketua Penguji,

  
Farida Hayati, M.Si., Apt.

Anggota penguji,

  
drh. Retno Murwanti, M.P.

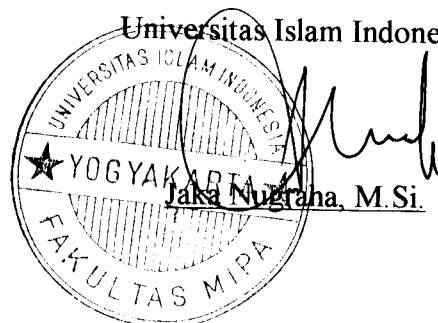
Anggota penguji,

  
Purwantiningsih, M.Si., Apt.

Mengetahui

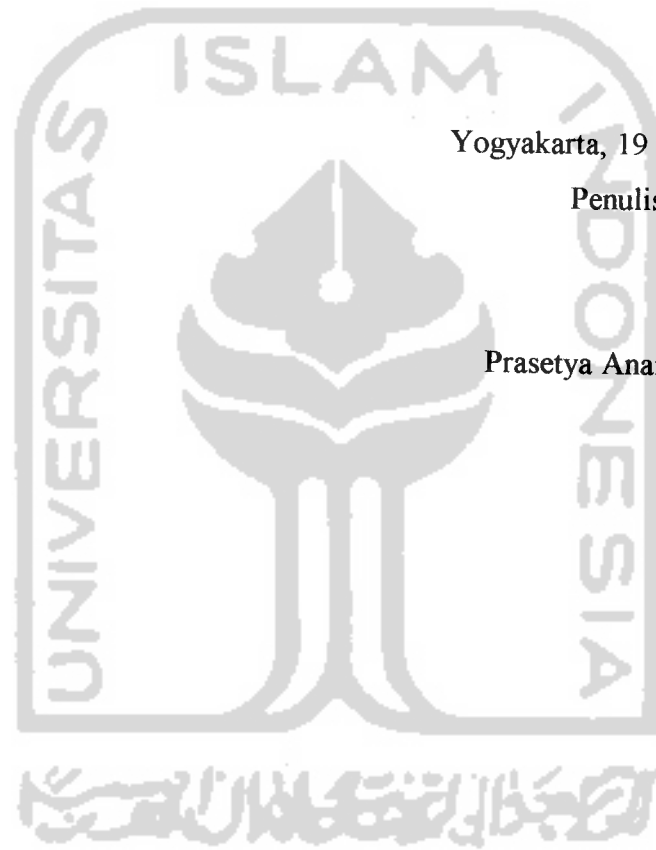
Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Universitas Islam Indonesia



## 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.



Yogyakarta, 19 April 2006

Penulis,

Prasetya Anang Baja



*Skripsi ini Kupersembahkan untuk.....*

**Allah SWT**

*Alhamdulillah telah memberikan petunjuk, bimbingan, kesehatan dan keselamatan serta kesempatan sehingga Anang bisa menyelesaikan skripsi ini dengan baik.*

**Mama dan Bapak**

Terima kasih atas kasih sayang, do'a, perhatian dan semua pengorbanannya. Maaf Anang tidak bisa membalas semua pengorbanan Mama dan Bapak, tapi Anang akan selalu berusaha memberikan yang terbaik buat Mama dan Bapak...!

**My Uppun**

Thanx atas ketabahan & kesabarannya, tunggu Anang yach...♥

**The Spiritors**

Wulan Septianawati [Yang selalu Ngrepotin 'n bikin aku Puyeng]

Yudhy Isnawan (kapan qta nangis bareng lagi?)

Winarti (sadarlah.....).

Thanks very much

**Temen-temenku**

*Tito, Eko, Erwin, Dian, Ata', Bimo, Wida, Mimi, chE, Ikah, Yeni, Cipenk n' Alf Pharmacy UII Community yang nggak bisa disebutin satu-persatu Mbak Susan, Emy, Dita dan Dyah, thanks atas warisan, nasihat&doanya Temen KKNku Dhika, Aan, Lia, Nurul senang berkenalan dengan kalian Mom Yeti, Mom Retno, Bu Pur, Pak Endang, Bu Parmí, Bu Asih, Bu Suci, Mbak Ning & Pak Kayat, Pak Dian, Bu Emma n' semua dosen, makacii atas ilmu yang telah diberikan...!!!*

**LEOPHARD - ISCP - HIMFA - PIO UII**

*Gusda Tumplo, AngGa MelAl, Danur Error, Rinto, InZa, Rina, Ratih Ndul, Aroom, Amelia & semua sapu Sobal Papua*

*Aan (ajari aq Hacker dunk?), Bagus (sori ngabisin makanamu terus), Sigit (makasih diklatnya), Imam (wes wisuda durung?), Palma (tabah ya), Metiq (dah kerja dimana?), Devin (kacian deh gitef) & konco-konco*

*SMUNSA Sleman*

**Almamaterku**

**Special thanks**

**^\_^ Buat yang baca 'n menghargai skripsi ini ^\_^**



# KATA MUTIARA

.....Allah akan meninggikan orang-orang yang beriman di antaramu dan orang-orang yang diberi ilmu pengetahuan beberapa derajat. Dan Allah Maha Mengetahui apa yang kamu kerjakan. {Al-Mujaadilah : II}

[ Mutiara Hadist ]

Rasulullah ﷺ bersabda :

“Barangsiapa berjalan di jalan Allah SWT untuk menuntut ilmu maka Allah SWT akan memudahkan jalan ke surga baginya”

*Aku tidak selalu mendapatkan apa yang aku sukai.*

*Oleh karena itu aku selalu menyukai apa yang aku dapatkan.*

*Jika Anda tidak suka sesuatu, maka rubahlah!*

*Jika Anda tidak mampu merubahnya, maka rubahlah diri Anda.*

*Jangan mengeluh!! [Maya Angelou]*

*Jangan merasa kamu bisa tapi buktikan bahwa kamu bisa*

**Yang pertama belum tentu yang terbaik,  
tetapi yang terbaik biasanya yang terakhir...**

## KATA PENGANTAR

*Assalamu 'alaikum Wr. Wb*

Alhamdulillah Rabbil 'Alamin, segala puji dan syukur yang tiada henti kehadiran Allah SWT karena limpahan kasih sayang-Nya yang telah memberi karunia, petunjuk dan kemudahan bagi penulis sehingga penelitian dan penulisan skripsi yang berjudul EFEK TOKSIK EXTRA JOSS® TERHADAP GAMBARAN HEMATOLOGI PADA TIKUS JANTAN, akhirnya dapat diselesaikan oleh penulis.

Adapun maksud penulisan skripsi ini adalah untuk memenuhi syarat kelulusan strata-1 Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa tanpa bantuan dan dorongan yang diberikan oleh berbagai pihak, penulisan skripsi ini tidak akan dapat terselesaikan. Dalam kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Farida Hayati, M.Si., Apt., selaku dosen pembimbing utama atas waktu, saran, dan sumbangan pemikiran dalam membimbing penulis dari awal hingga akhir penyusunan skripsi ini.
2. drh. Retno Murwanti, MP, selaku dosen pembimbing pendamping atas waktu, saran dan masukan yang telah diberikan dari awal penelitian hingga akhir penyusunan skripsi ini.
3. Purwantiningsih, M.Si., Apt., selaku dosen penguji yang telah banyak memberikan masukan dan mengarahkan penulis dalam penulisan skripsi demi kesempurnaan penulisan skripsi.
4. Jaka Nugraha, M.Si., selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia.
5. Sri Mulyaningsih, M.Si., Apt., selaku koordinator Laboratorium Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia.

6. Seluruh staf laboratorium Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia, atas bantuan dan kerja sama yang baik.
7. Segenap civitas akademik Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia yang secara tidak langsung sudah banyak membantu dalam menyelesaikan skripsi ini.
8. Berbagai pihak yang telah banyak membantu dalam menyelesaikan skripsi ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Penyusun menyadari bahwa penyusunan skripsi ini jauh dari kesempurnaan dan tidak terlepas dari kekurangan, oleh karena itu dengan segenap kerendahan hati, penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun demi kesempurnaan skripsi ini. Penulis berharap semoga skripsi ini dengan segala kekurangannya dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan khususnya bidang kefarmasian.

Yogyakarta, 19 April 2006

Penulis,

Prasetya Anang Baja

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN PEMBIMBING.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN PENGUJI.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN.....	iv
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	v
HALAMAN KATA MUTIARA.....	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
INTISARI.....	xvi
<i>ABSTRACT</i> .....	xvii
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b> .....	1
A. Latar Belakang Masalah.....	1
B. Perumusan Masalah.....	3
C. Tujuan Penelitian.....	4
D. Manfaat Penelitian.....	4
<b>BAB II. STUDI PUSTAKA</b> .....	5
A. Tinjauan Pustaka.....	5
1. Toksikologi.....	5
a. Kondisi efek toksik.....	5
b. Mekanisme efek toksik.....	6
c. Wujud efek toksik.....	6
d. Sifat efek toksik.....	6
2. Bahan uji.....	9
a. Taurin.....	9
b. Inositol.....	10
c. Ginseng.....	10

d. Vitamin B2 .....	10
e. Vitamin B3 .....	11
f. Vitamin B6 .....	11
g. Kafein .....	12
h. Royal Jelly .....	12
i. Aspartam .....	13
j. Natrium bikarbonat .....	14
k. Asam sitrat .....	14
3. Pemeriksaan hematologi .....	14
a. <i>Red Blood Cell</i> .....	14
b. <i>White Blood Cell</i> .....	15
c. Hemoglobin .....	16
d. <i>Packed Cell Volume</i> .....	16
e. Diferensiasi leukosit .....	16
B. Keterangan Empiris .....	17
<b>BAB III. METODE PENELITIAN</b> .....	18
A. Bahan dan Alat .....	18
1. Bahan .....	18
2. Alat .....	18
B. Cara Penelitian .....	18
1. Pengelompokkan hewan uji .....	18
2. Pembuatan larutan uji .....	19
3. Penetapan dosis dan cara pemejanaan .....	19
4. Pengamatan hewan uji .....	19
5. Penyiapan sampel darah .....	21
6. Penghitungan eritrosit .....	21
7. Penghitungan leukosit .....	21
8. Penetapan kadar hemoglobin .....	21
9. Penetapan nilai hematokrit .....	21
10. Penghitungan diferensiasi leukosit .....	21
C. Analisis Hasil .....	22

BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN .....	23
1. Penetapan peringkat dosis Extra Joss® .....	23
2. Pengamatan umum .....	23
a. Pengamatan gejala klinis .....	23
b. Berat badan tikus .....	25
3. Pemeriksaan hematologi .....	26
a. <i>Red Blood Cell</i> .....	26
b. <i>White Blood Cell</i> .....	28
c. Hemoglobin .....	29
d. <i>Packed Cell Volume</i> .....	30
e. Diferensiasi leukosit .....	31
1) Neutrofil muda .....	31
2) Neutrofil tersegmentasi .....	32
3) Eosinofil .....	33
4) Basofil .....	35
5) Limfosit .....	35
6) Monosit .....	37
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN .....	40
A. Kesimpulan .....	40
B. Saran .....	40
DAFTAR PUSTAKA .....	41
LAMPIRAN .....	44

## DAFTAR GAMBAR

	<b>Halaman</b>
Gambar 1. Struktur taurin.....	9
Gambar 2. Struktur riboflavin.....	10
Gambar 3. Struktur vitamin B3.....	11
Gambar 4. Struktur vitamin B6.....	12
Gambar 5. Struktur kafein.....	12
Gambar 6. Struktur aspartam.....	13
Gambar 7. Struktur asam sitrat.....	14
Gambar 8. Grafik berat badan tikus jantan akibat pemberian Extra Joss <sup>®</sup> selama 45 hari.....	26
Gambar 9. Grafik gambaran RBC pada tikus jantan akibat pemberian Extra Joss <sup>®</sup> selama 45 hari.....	27
Gambar 10. Grafik gambaran WBC pada tikus jantan akibat pemberian Extra Joss <sup>®</sup> selama 45 hari.....	28
Gambar 11. Grafik gambaran Hb pada tikus jantan akibat pemberian Extra Joss <sup>®</sup> selama 45 hari.....	29
Gambar 12. Grafik gambaran PCV pada tikus jantan akibat pemberian Extra Joss <sup>®</sup> selama 45 hari.....	31
Gambar 13. Grafik gambaran neutrofil tersegmentasi pada tikus jantan akibat pemberian Extra Joss <sup>®</sup> selama 45 hari.....	33
Gambar 14. Grafik gambaran eosinofil pada tikus jantan akibat pemberian Extra Joss <sup>®</sup> selama 45 hari.....	34
Gambar 15. Grafik gambaran limfosit pada tikus jantan akibat pemberian Extra Joss <sup>®</sup> selama 45 hari.....	36
Gambar 16. Grafik gambaran monosit pada tikus jantan akibat pemberian Extra Joss <sup>®</sup> selama 45 hari.....	37



## DAFTAR TABEL

	<b>Halaman</b>
Tabel I. Pengamatan dan pemeriksaan gejala-gejala klinis .....	20
Tabel II. Hasil pengamatan gejala klinis tikus jantan akibat pemberian Extra Joss <sup>®</sup> selama 45 hari.....	24
Tabel III. Berat badan tikus jantan (gram) akibat pemberian Extra Joss <sup>®</sup> selama 45 hari.....	25
Tabel IV. Gambaran RBC (juta/mm <sup>3</sup> ) pada tikus jantan akibat pemberian Extra Joss <sup>®</sup> selama 45 hari.....	27
Tabel V. Gambaran WBC (ribu/mm <sup>3</sup> ) pada tikus jantan akibat pemberian Extra Joss <sup>®</sup> selama 45 hari.....	28
Tabel VI. Gambaran Hb (g/dl) pada tikus jantan akibat pemberian Extra Joss <sup>®</sup> selama 45 hari.....	29
Tabel VII. Gambaran PCV (mg%) pada tikus jantan akibat pemberian Extra Joss <sup>®</sup> selama 45 hari.....	30
Tabel VIII. Gambaran neutrofil muda (%) pada tikus jantan akibat pemberian Extra Joss <sup>®</sup> selama 45 hari.....	32
Tabel IX. Gambaran neutrofil tersegmentasi (%) pada tikus jantan akibat pemberian Extra Joss <sup>®</sup> selama 45 hari.....	33
Tabel X. Gambaran eosinofil (%) pada tikus jantan akibat pemberian Extra Joss <sup>®</sup> selama 45 hari.....	34
Tabel XI. Gambaran basofil (%) pada tikus jantan akibat pemberian Extra Joss <sup>®</sup> selama 45 hari.....	35
Tabel XII. Gambaran limfosit (%) pada tikus jantan akibat pemberian Extra Joss <sup>®</sup> selama 45 hari.....	36
Tabel XIII. Gambaran monosit (%) pada tikus jantan akibat pemberian Extra Joss <sup>®</sup> selama 45 hari.....	37
Tabel XIV. Signifikansi pemeriksaan hematologi tikus jantan akibat pemberian Extra Joss <sup>®</sup> selama 45 hari berdasarkan variabel bebas lamanya pemejanaan.....	38

Tabel XV. Signifikansi pemeriksaan hematologi tikus jantan akibat pemberian Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari berdasarkan variabel bebas dosis..... 38

Tabel XVI. Signifikansi pemeriksaan hematologi tikus jantan akibat pemberian Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari berdasarkan variabel bebas lamanya pemejanan\*dosis..... 39



## DAFTAR LAMPIRAN

	<b>Halaman</b>
Lampiran 1. Surat keterangan hewan uji .....	44
Lampiran 2. Perhitungan dosis pemberian dan peringkat dosis masing-masing kelompok tikus .....	45
Lampiran 3a. Hasil pengamatan gejala klinis tikus jantan kelompok kontrol.....	46
Lampiran 3b. Hasil pengamatan gejala klinis tikus jantan kelompok dosis I.....	51
Lampiran 3c. Hasil pengamatan gejala klinis tikus jantan kelompok dosis II .....	56
Lampiran 3d. Hasil pengamatan gejala klinis tikus jantan kelompok dosis III....	61
Lampiran 4. Berat badan tikus jantan selama 45 hari.....	66
Lampiran 5a. Pemeriksaan RBC pada tikus jantan selama 45 hari.....	69
Lampiran 5b. Pemeriksaan WBC pada tikus jantan selama 45 hari.....	70
Lampiran 5c. Pemeriksaan Hb pada tikus jantan selama 45 hari.....	71
Lampiran 5d. Pemeriksaan PCV pada tikus jantan selama 45 hari.....	72
Lampiran 5e. Pemeriksaan <i>neutrophil band</i> pada tikus jantan selama 45 hari.....	73
Lampiran 5f. Pemeriksaan <i>neutrophil segmen</i> pada tikus jantan selama 45 hari.	74
Lampiran 5g. Pemeriksaan eosinofil pada tikus jantan selama 45 hari.....	75
Lampiran 5h. Pemeriksaan basofil pada tikus jantan selama 45 hari.....	76
Lampiran 5i. Pemeriksaan limfosit pada tikus jantan selama 45 hari .....	77
Lampiran 5j. Pemeriksaan monosit pada tikus jantan selama 45 hari.....	78
Lampiran 6. Analisis statistik <i>One-Way ANOVA</i> berat badan .....	79
Lampiran 7a. Analisis statistik <i>Univariate</i> RBC .....	80
Lampiran 7b. Analisis statistik <i>Univariate</i> WBC .....	83
Lampiran 7c. Analisis statistik <i>Univariate</i> Hb .....	85
Lampiran 7d. Analisis statistik <i>Univariate</i> PCV.....	88
Lampiran 7e. Analisis statistik <i>Univariate neutrophil segmen</i> .....	90
Lampiran 7f. Analisis statistik <i>Univariate eosinophil</i> .....	93
Lampiran 7g. Analisis statistik <i>Univariate lymphocytes</i> .....	96
Lampiran 7f. Analisis statistik <i>Univariate monocytes</i> .....	100

# **EFEK TOKSIK EXTRA JOSS<sup>®</sup> TERHADAP GAMBARAN HEMATOLOGI PADA TIKUS JANTAN**

## **INTISARI**

Gambaran hematologi sangat penting dalam pemeriksaan terhadap suatu kerusakan fungsi organ atau jaringan. Suplemen makanan telah menjadi suatu kebutuhan mutlak bagi masyarakat. Extra Joss<sup>®</sup> menguasai pangsa pasar suplemen makanan sekitar 55% sehingga memberikan peluang adanya penggunaan yang tidak tepat dan melebihi dosis. Penelitian ini bertujuan untuk menilai efek toksik terhadap gambaran hematologi yang mungkin timbul karena pemberian Extra Joss<sup>®</sup>. Penelitian dilakukan dengan rancangan acak lengkap pola searah. Tiga puluh dua ekor tikus jantan, dibagi menjadi 4 kelompok. Kelompok I adalah kelompok kontrol diberikan aquadest 12,5 ml/kgBB. Kelompok II adalah Extra Joss<sup>®</sup> dosis 1,512 g/kgBB. Kelompok III dan IV adalah Extra Joss<sup>®</sup> dosis 2,898 g/kgBB dan 5,556 g/kgBB. Kriteria pengamatan meliputi gejala klinis dan perubahan berat badan yang dilakukan selama masa uji yaitu 45 hari. Pada hari ke-0, 30 dan hari ke-45 dilakukan pemeriksaan gambaran hematologi untuk mengetahui perubahan nilai hematologi. Hasil penelitian ini menunjukkan pemberian Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari tidak menimbulkan gejala toksik, tidak mempengaruhi perkembangan berat badan dan tidak menimbulkan efek toksik terhadap gambaran hematologi pada tikus jantan.

Kata kunci : efek toksik, Extra Joss<sup>®</sup>, hematologi

# THE TOXIC EFFECT OF EXTRA JOSS® TO THE HEMATOLOGY IMAGE AT MALE RATS

## ABSTRACT

The hematology image is very important in the examination of damage in the function of body's organ and tissue. Food supplement has become an absolute need in the society. Extra Joss® dominates the sale of food supplement in the market for about 55% therefore it gives an opportunity to the inappropriate use and over dosage. This research is conducted to examine the toxic effect to the hematology image which may appear as the result of Extra Joss® consumption. This research is done by using one way complete random design. There are 32 male rats which are divided into 4 groups. Group I is control group which is given 12.5 ml/kgBW aquadest. Group II is Extra Joss® with a dosage of 1.512 g/kgBW. Group III and IV are Extra Joss® with a dosage of 2.898 g/kgBW and 5.556 g/kgBW. The examination criteria are clinical symptom and the changes in rat's weight observed during period of test for 45 days. On the 0<sup>th</sup>, 30<sup>th</sup> and 45<sup>th</sup> day, there is an examination on the hematology image to find out the changes in the hematology values. The result of the research shows that giving Extra Joss® for 45 days does not cause any toxic symptom, does not influence the increase of body's weight and does not cause any toxic effect to the hematology image at male rat.

Key word: toxic effect, Extra Joss®, hematology

**EFEK TOKSIK EXTRA JOSS® TERHADAP  
GAMBARAN HEMATOLOGI PADA TIKUS JANTAN**

**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 Yogyakarta



Oleh :

**PRASETYA ANANG BAJA**

**02 613 011**

**JURUSAN FARMASI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA  
YOGYAKARTA  
APRIL 2006**

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang Masalah

Penggunaan suplemen makanan (*food supplement*) semakin meningkat akibat pesatnya perkembangan produk dan gencarnya iklan suplemen makanan. Selain itu, di sebagian masyarakat muncul persepsi bahwa mengonsumsi suplemen makanan merupakan keharusan karena menimbulkan rasa lebih sehat (Anonim, 2003a). Meningkatnya berbagai macam produk suplemen makanan didorong juga oleh kebutuhan masyarakat yang cenderung mengonsumsi makanan dengan gizi yang tidak seimbang, gaya hidup masyarakat perkotaan yang sibuk, tingkat stress yang tinggi dan lingkungan yang penuh polusi (Walujani, 2003).

Setiap orang memerlukan suplai energi atau ion pengganti yang cukup untuk dapat melakukan aktivitas sehari-hari yang berfungsi mengganti ion-ion tubuh yang hilang. Namun, banyak orang yang lebih suka mengambil jalan pintas untuk menyuplai energi yang hilang tersebut dengan minuman berenergi (*energy drink*) dengan mengonsumsinya setiap hari. Kelebihan produk ini adalah manfaatnya yang cepat terasa karena mengandung zat pemanis yang sangat mudah diserap tubuh dan mengandung zat stimulan seperti taurin dan kafein yang berfungsi memperlancar metabolisme tubuh (Marlinda, 2001).

Produk minuman berenergi berisi zat-zat yang biasa terdapat dalam obat-obatan dengan kadar di bawah obat maka pernah dilaporkan adanya korban yang kebetulan mencampurnya dengan zat-zat lain yang mengakibatkan penggandaan efek atau keracunan yang mengakibatkan kematian (Marlinda, 2001). Beberapa produk minuman berenergi yang mengandung zat stimulan kafein dan taurin jika berlebihan, efek yang ditimbulkan kedua zat tersebut dalam satu komposisi bisa saling berlawanan. Taurin yang menurunkan aktivitas dari sel-sel otak (*inhibitory neurotransmitter*) digabung dengan kafein yang meningkatkan aktivitas susunan saraf pusat mengakibatkan khasiat taurin maupun kafein menjadi berkurang dibandingkan dikonsumsi sendiri-sendiri, belum lagi efek samping yang mungkin ditimbulkannya. Selain itu, jumlah takaran kafein dari suatu produk sering

diragukan kebenarannya karena pernah menelan korban di Malaysia maka pemakaiannya harus mengikuti takaran maksimum yang aman (Lunggana, 2002).

Suplemen makanan adalah produk yang digunakan untuk melengkapi kebutuhan zat gizi makanan, mengandung satu atau lebih bahan berupa vitamin, mineral, asam amino atau bahan lain yang mempunyai nilai gizi dan atau efek fisiologis dalam jumlah terkonsentrasi (Anonim, 2004a). Perkembangannya mulai terasa sejak diberlakukannya *Dietary Supplement Health Education Act* (DSHEA) pada 1994 di AS. Undang-undang ini mengatur penjualan suplemen makanan secara bebas tanpa perlu pembuktian efektivitas produk oleh produsen. Kongres AS waktu itu menganggap, di antara begitu banyak suplemen makanan tentu ada yang berguna untuk membantu kesehatan manusia. Karena pada umumnya pelbagai suplemen makanan ini dipandang tidak toksis, maka masyarakat dibiarkan menentukan sendiri (Darmansjah, 2001).

Suplemen makanan yang telah dikenal luas oleh masyarakat dan dijual bebas tanpa resep dokter, pengawasannya tidak seketat pengawasan terhadap obat. Selain itu sampai sejauh ini belum ada peraturan tegas yang menyangkut izin dan peredaran suplemen makanan dan adanya ketentuan uji klinis. Hal ini memberikan peluang pada penggunaan yang tidak terkontrol dan konsumsi yang melebihi batas serta kesalahan persepsi pada pemakaian bahwa suplemen makanan dapat mencegah atau mengobati penyakit (Walujani, 2003).

Extra Joss<sup>®</sup> merupakan salah satu produk suplemen makanan yang mampu menjangkau konsumen dari segala lapisan dengan bukti pangsa pasar Extra Joss<sup>®</sup> yang sangat dominan yaitu sekitar 55%. Selain itu, survei kecil-kecilan yang dilakukan SWA terhadap 30 responden pada Februari 2005 menyatakan dari seluruh responden yang pernah mengonsumsi Extra Joss<sup>®</sup>, 30% masih rutin mengonsumsi, 60% kadang-kadang dan 10% sisanya tidak mengonsumsi lagi. Hasil yang lebih spesifik mengatakan 40% telah mengonsumsi Extra Joss<sup>®</sup> lebih dari satu tahun, 36,7% selama 6-12 bulan dan 23,3% sisanya kurang dari 6 bulan (Palupi dan Hidayat, 2005). Berdasarkan survei tersebut maka perlu dilakukan uji toksisitas guna mengetahui efek toksik dari Extra Joss<sup>®</sup> apabila digunakan secara rutin.



Salah satu pemeriksaan yang biasanya dilakukan pada uji toksikologi adalah pemeriksaan hematologi (Lu, 1995). Pemeriksaan hematologi digunakan untuk menentukan adanya gangguan fungsional dan perjalanan penyakit karena dari pemeriksaan tersebut dapat diperoleh gambaran tentang status fisiologi dan fungsi organ-organ tubuh yang mengalami kerusakan. Sistem hematologik terutama peka terhadap berbagai jenis obat, yang dapat menyebabkan terjadinya efek samping, baik melalui mekanisme peningkatan kerusakan unsur-unsur darah, maupun melalui mekanisme penghambatan pembentukan unsur-unsur tersebut (Suryawati, 1995).

Dengan dilakukan penelitian ini, diharapkan masyarakat lebih selektif dalam memilih suplemen makanan sesuai dengan kebutuhan badannya dengan mempertimbangkan faktor keamanan dan efek sampingnya. Suplemen makanan bukan ditujukan untuk pengobatan atau pencegahan penyakit, melainkan untuk tujuan pemeliharaan kesehatan, sebagai nutrisi pada sistem organ tubuh atau pada keadaan tertentu di mana terjadi peningkatan kebutuhan asupan gizi seperti pada masa penyembuhan, kehamilan dan menyusui, serta pada masa pertumbuhan (Walujani, 2003).

### **B. Perumusan Masalah**

Pengawasan suplemen makanan yang tidak seketat obat memungkinkan timbulnya efek samping yang berbahaya dan penggunaan yang berlebihan, mengingat Extra Joss<sup>®</sup> secara umum dapat digunakan secara rutin. Permasalahan yang dapat dirumuskan untuk mengevaluasi penggunaan Extra Joss<sup>®</sup> adalah sebagai berikut :

1. apakah terdapat gejala toksik yang berupa gejala klinis dan perubahan berat badan yang mungkin timbul apabila Extra Joss<sup>®</sup> diberikan secara berulang?
2. apakah terdapat efek toksik yang terjadi terhadap gambaran hematologi?, dan
3. apakah terdapat hubungan antara lama pemejanan dan dosis dengan efek toksik yang mungkin timbul?

### **C. Tujuan Penelitian**

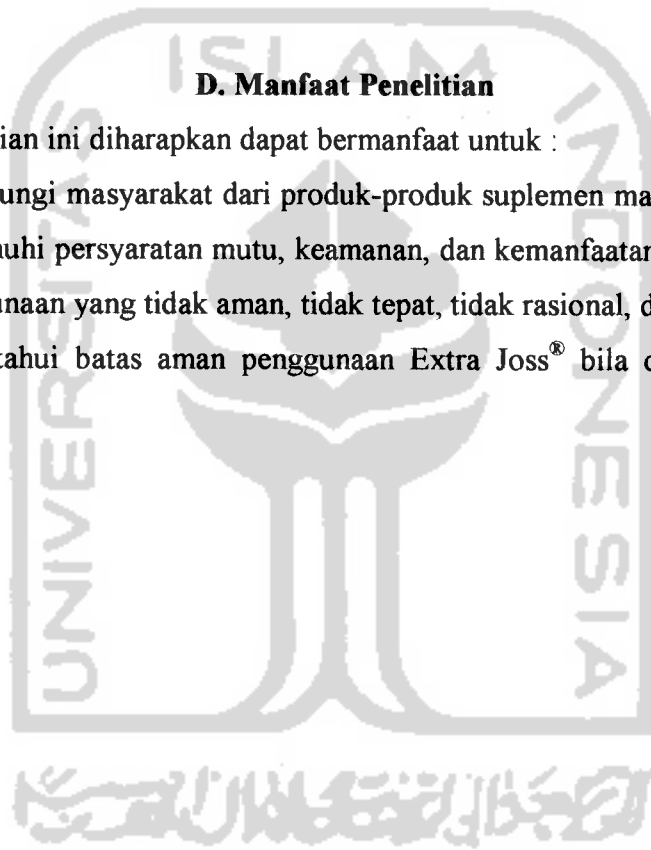
Penelitian ini bertujuan untuk :

1. mengetahui berbagai gejala toksik yang berupa gejala klinis dan perubahan berat badan yang mungkin timbul.
2. mengetahui efek toksik yang mungkin terjadi dengan melihat gambaran hematologi, dan
3. mengetahui hubungan antara lama pemejanan dan dosis dengan efek toksik yang mungkin timbul.

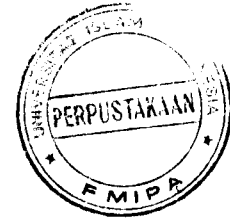
### **D. Manfaat Penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat untuk :

1. melindungi masyarakat dari produk-produk suplemen makanan yang tidak memenuhi persyaratan mutu, keamanan, dan kemanfaatan serta dari resiko penggunaan yang tidak aman, tidak tepat, tidak rasional, dan
2. mengetahui batas aman penggunaan Extra Joss® bila digunakan secara rutin.



## BAB II STUDI PUSTAKA



### A. Tinjauan Pustaka

#### 1. Toksikologi

Toksikologi didefinisikan sebagai ilmu tentang aksi berbahaya zat kimia atas sistem biologi (Loomis, 1978). Toksikologi adalah ilmu yang mempelajari pengaruh kuantitatif zat kimia atas sistem biologi, yang pusat perhatiannya terletak pada aksi berbahaya zat kimia itu (Donatus, 2005). Menurut Lu (1995), toksikologi merupakan kajian tentang hakikat dan mekanisme efek toksik berbagai bahan terhadap makhluk hidup dan sistem biologik lainnya, serta membahas penilaian kuantitatif tentang berat dan kekerapan efek toksiknya.

Definisi toksikologi mengandung makna bahwa dalam kondisi tertentu, zat kimia apapun bila masuk dengan jumlah yang cukup ke dalam tubuh dapat berantaraksi dengan jaringan tubuh dengan mekanisme tertentu, sehingga dapat mengakibatkan timbulnya efek berbahaya atau toksik dengan wujud dan sifat tertentu. Uji toksikologi adalah tata cara untuk mendeteksi dan mengevaluasi empat asas umum toksikologi yang meliputi kondisi, mekanisme, wujud dan sifat efek toksik zat kimia pada hewan uji tertentu untuk menentukan batas keamanannya (Donatus, 2005).

##### a. Kondisi efek toksik

Kondisi efek toksik adalah berbagai keadaan atau faktor yang dapat mempengaruhi keefektifan absorpsi, distribusi, dan eliminasi zat beracun di dalam tubuh, sehingga akan menentukan keberadaan zat kimia utuh dan metabolitnya dalam sel sasaran serta toksisitasnya atau keefektifan antaraksinya dengan sel sasaran. Termasuk dalam kondisi efek toksik adalah kondisi pemejanan dan kondisi subyek atau makhluk hidup. Kondisi pemejanan meliputi jenis, jalur, lama dan kekerapan serta saat dan takaran pemejanan. Kondisi makhluk hidup meliputi keadaan fisiologi dan patologi yang dapat mempengaruhi ketersediaan racun di sel sasaran dan keefektifan antaraksi antara kedua ubahan tersebut (Donatus, 2005).

#### b. Mekanisme efek toksik

Mekanisme efek toksik bergantung pada tahapan kejadian yang terlibat serta sifat kejadian atau sifat reaksinya. Memahami mekanisme aksi toksik racun, berguna untuk mengetahui penyebab timbulnya keracunan berkaitan dengan wujud dan sifat efek toksik yang terjadi. Pengetahuan tentang wujud dan sifat ini, berguna untuk memahami tolok ukur ketoksikan racun, yang pada dasarnya merupakan kekerabatan antara kondisi pemejanan dan wujud serta sifat efek toksik. Mekanisme aksi racun atas tempat aksi tertentu dalam tubuh, dapat dijelaskan menjadi tiga, yakni mekanisme berdasarkan atas sifat dan tempat kejadian awal (mekanisme luka intrasel atau mekanisme luka ekstrasel), berdasarkan sifat antaraksi antara racun dan tempat aksinya (terbalikkan atau tak terbalikkan), dan berdasarkan resiko penumpukan racun dalam gudang penyimpanan tubuh (Donatus, 2005).

Berdasarkan atas sifat dan tempat kejadiannya, mekanisme efek toksik zat kimia dibagi menjadi dua, yaitu mekanisme luka intrasel adalah luka sel yang diawali oleh aksi langsung zat beracun atau metabolitnya pada tempat aksi tertentu di dalam sel sasaran, dan mekanisme luka ekstrasel ialah luka sel yang terjadi secara tidak langsung, artinya zat beracun pada awalnya beraksi di lingkungan luar sel dengan akibat terjadinya luka di dalam sel (Donatus, 2005).

#### c. Wujud efek toksik

Wujud efek toksik zat beracun pada dasarnya merupakan respon dan perubahan biokimia, fisiologi (fungsional) dan struktural (Donatus, 2005). Namun seringkali ketiganya merupakan suatu campuran karena ketiganya saling berkaitan. Menurut Lu (1995), efek morfologi berkaitan dengan perubahan bentuk luar dan mikroskopi pada morfologi jaringan, efek fungsional biasanya berupa perubahan yang terbalikkan pada fungsi organ sasaran, sedangkan efek biokimiawi umumnya adalah efek toksik yang tidak menyebabkan perubahan morfologis.

#### d. Sifat efek toksik

Ada dua jenis sifat efek toksik zat beracun, yaitu terbalikkan (reversibel) dan tak terbalikkan (ireversibel). Menurut Lu (1995), efek toksik yang terbalikkan adalah jika efek itu dapat hilang dengan sendirinya. Sebaliknya, efek toksik tak

terbalikkan akan menetap atau justru bertambah parah setelah pejian toksikan dihentikan.

Pada dasarnya uji toksikologi digolongkan menjadi dua, yakni uji toksisitas umum dan khusus. Uji toksisitas umum meliputi uji toksisitas akut, subkronis dan kronis. Uji toksikologi ini berguna untuk mengevaluasi keseluruhan efek toksik suatu senyawa. Uji toksisitas khusus terdiri dari uji potensiasi, uji kemutagenikan, uji kekarzinogenikan, uji keteratogenikan, uji reproduksi, uji kulit dan mata, serta uji perilaku (Loomis, 1978).

Salah satu uji yang termasuk uji toksisitas umum adalah uji toksisitas subkronis. Uji toksisitas subkronis adalah uji toksisitas suatu senyawa yang diberikan dengan dosis berulang pada hewan uji tertentu selama kurang dari tiga bulan (Loomis, 1978). Uji toksisitas jangka pendek (subakut atau subkronis) dilakukan dengan memberikan toksikan secara berulang-ulang selama jangka waktu  $\pm 10\%$  dari masa hidup hewan uji (Lu, 1995).

Uji toksisitas subkronis merupakan uji toksisitas yang disebabkan oleh pengulangan dosis pada pemakaian periode yang diperluas, tetapi bukan pada periode pembentukan atau pertumbuhan bagian organ yang penting pada masa hidup hewan uji (Hodgson and Levi, 2000). Pada uji toksisitas subkronis bila ada hewan yang mati atau sedang sekarat diperiksa patologiknya secara makroskopis dan histologinya apabila keadaan jaringan memungkinkan (Lu, 1995).

Tujuan uji toksisitas subkronis adalah untuk mengungkapkan spektrum efek toksik senyawa uji serta untuk memperlihatkan kaitan spektrum efek toksik dengan takaran atau dosis (Donatus, 2005). Menurut Loomis (1978), tujuan dari uji toksisitas subkronis secara umum ialah mengevaluasi dan menggolongkan segala efek senyawa apabila senyawa itu diberikan kepada hewan uji secara berulang-ulang, biasanya sekali sehari selama masa waktu 3-4 bulan.

Jangka waktu uji toksisitas subkronis meningkat dari pemberian dosis tunggal (uji toksisitas akut) menjadi tipe uji pemberian dosis berganda. Oleh karena itu, ditemui 2 faktor praktis yang membatasi rancangan penelitiannya dan tipe efek toksik yang digunakan yaitu :

- a. ketersediaan jalur pemberiannya terbatas karena jalur yang akan digunakan harus sesuai, supaya pemberian senyawa berulang-ulang tidak menimbulkan efek berbahaya dalam diri hewan uji, dan
- b. uji toksisitas yang terencana dengan baik melibatkan penggunaan spesies hewan yang cuplikan darah dan air seninya dapat diperoleh pada interval tertentu untuk pemeriksaan kimia klinik tanpa menimbulkan bahaya yang signifikan terhadap hewan ujinya (Loomis, 1978).

Tolok ukur diperlukan untuk mengetahui tingkat keparahan pengaruh toksik suatu senyawa pada tubuh. Pada dasarnya dikenal dua jenis tolok ukur, yaitu tolok ukur kualitatif dan tolok ukur kuantitatif. Tolok ukur kualitatif mencakup mekanisme aksi toksik, wujud dan sifat efek toksik serta gejala-gejala klinis yang nampak, sedangkan tolok ukur kuantitatif pada dasarnya adalah kekerabatan antara kondisi pemejanan dan wujud pengaruh efek toksik suatu senyawa (Donatus, 1990).

Pengamatan dan pemeriksaan uji ketoksikan subkronis, meliputi :

- a. perubahan berat badan yang diperiksa paling tidak 7 hari sekali,
- b. masukan makanan dan minuman untuk masing-masing hewan uji atau kelompok hewan uji yang diukur paling tidak 7 hari sekali,
- c. gejala-gejala klinis umum yang diamati setiap hari,
- d. pemeriksaan hematologi paling tidak diperiksa dua kali, pada awal dan akhir uji coba,
- e. pemeriksaan kimia darah paling tidak diperiksa dua kali, pada awal dan akhir uji coba,
- f. analisis urin, paling tidak sekali, dan
- g. pemeriksaan histopatologi organ pada akhir uji coba (Donatus, 2005).

Hasil uji toksisitas subkronis akan memberikan informasi yang bermanfaat tentang efek toksik utama senyawa uji dan organ-organ sasaran yang dipengaruhi. Selain itu, juga dapat diperoleh informasi tentang perkembangan efek toksik yang lambat berkaitan dengan takaran dosis yang tidak teramati pada uji ketoksikan akut, kekerabatan antara kadar senyawa dalam darah dan jaringan

terhadap perkembangan luka toksik dan keterbalikan (reversibilitas) efek toksik (Donatus, 2005).

## 2. Bahan uji

Bahan uji yang digunakan adalah produk suplemen makanan Extra Joss<sup>®</sup>.

Komposisi Extra Joss<sup>®</sup>

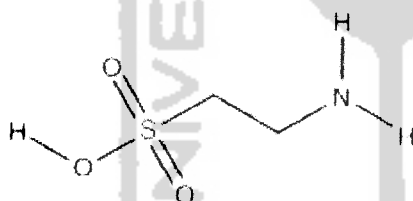
Setiap sachet Extra Joss<sup>®</sup> (4 gram) mengandung :

Taurine	: 1000 mg
Inositol	: 50 mg
Ginseng	: 20 mg
Vitamin B2 Sodium Phosphate	: 5,2 mg
Vitamin B3	: 20 mg
Vitamin B6	: 5 mg
1,3,7-trimethylxanthine	: 50 mg

Royal Jelly, Aspartame, Sodium bicarbonate, dan Citric acid

(Anonim, 2005a).

### a. Taurin



Gambar 1. Struktur taurin (Anonim, 2005b)

Taurin adalah suatu asam amino semi-essential yang merupakan salah satu komponen dari empedu yang ditemukan dalam otot jantung, leukosit, sistem saraf pusat, dan sebagian di dalam otot. Taurin berperan penting dalam menurunkan tekanan darah, membantu mengendalikan perpindahan kalium, magnesium dan sodium, membantu memelihara membran sel, sebagai antioksidan, membantu menguatkan sistem imun, memperkuat otot jantung dan menstabilkan irama jantung, mencegah penggumpalan darah, membantu menghindari terkena penyakit diabetes, mencerna lemak dan mengendalikan tingkat serum kolesterol (Anonim, 2004b). Senyawa ini dianjurkan untuk memperlancar pengeluaran empedu dan pada gangguan perilaku. Taurin tidak digunakan untuk membangun protein (Tjay dan Rahardja, 2002).

Batas maksimum per hari penggunaan taurin berdasarkan Badan Pengawasan Obat dan Makanan adalah 3000 mg (Anonim, 2004a). Dosis taurin sebagai suplemen 1 dd 50-100 mg. *Recommended Daily Allowance* untuk taurin adalah 20 mg/hari (Tjay dan Rahardja, 2002).

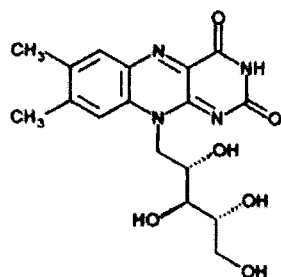
b. Inositol

Inositol termasuk salah satu vitamin B-Kompleks dan erat hubungannya dengan vitamin B6, kolin, biotin, asam pantotenat, PABA, dan asam folik. Inositol merupakan komponen dari fosfolipid di dalam jaringan binatang dan asam fitik di dalam sel tumbuhan. Inositol seperti kolin, membantu pengeluaran lemak dari hati. Inositol diubah menjadi glukosa oleh jaringan usus di dalam usus besar dan merupakan komponen penting dalam memacu produksi dari lesitin serta mempunyai efek antiaterogenik dan antiarteriosklerotik. Inositol banyak disimpan di dalam hati, *spinal cord nerves*, dan di otak serta cairan *cerebro spinal* (Anonim, 2003b). Batas maksimum per hari penggunaan inositol berdasarkan Badan Pengawasan Obat dan Makanan adalah 200 mg (Anonim, 2004a).

c. Ginseng

Ginseng digunakan untuk mengatur kecepatan metabolisme basal dan meningkatkan penguraian dan metabolisme dari makanan sehingga dapat untuk meningkatkan energi dan vitalitas sehari-hari serta mengeluarkan sampah dari tubuh. Selain itu, ginseng dapat mengurangi stress pada sistem tubuh secara keseluruhan dan mempunyai suatu efek positif pada jantung dan sistem saraf pusat (Anonim, 2002). Hasil dari penelitian klinis memperlihatkan bahwa ginseng mempunyai zat adaptogen yang berfungsi meningkatkan fungsi fisiologis, fungsi imun dan kondisi-kondisi yang berhubungan dengan diabetes. Ginseng dapat berinteraksi dengan kafein menyebabkan hipertensi (Kiefer dan Pantuso, 2003).

d. Vitamin B2 natrium fosfat (Riboflavin, Laktoflavin)



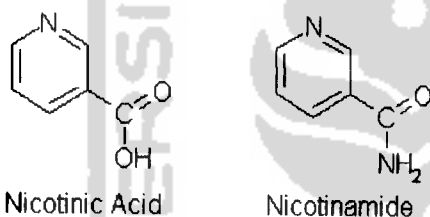
Gambar 2. Struktur riboflavin (Anonim, 2005b).



Vitamin B2 yang berwarna kuning ini hampir terdapat dalam semua sel hewan dan tanaman. Sebagian kebutuhan manusia akan vitamin B2 akan disintesis oleh bakteri usus. Vitamin B2 setelah diabsorpsi dari usus halus akan difosforilasi menjadi 2 koenzim, pertama riboflavin-5-fosfat (Flavin Mono Nukleotida) di dalam mukosa usus, lalu dalam hati menjadi Flavin Adenin Dinukleotida (FAD). Kedua metabolit ini juga disebut flavoprotein, yang sebagai koenzim memegang peranan esensial pada sintesa dari antioksidansia faal, antara lain dari glutathione (Tjay dan Rahardja, 2002; Mutschler, 1991).

Vitamin B2 juga penting bagi pemeliharaan kesehatan kulit (bibir), mata, otot dan tulang. Bila pemasukan kalori meningkat, maka kebutuhan akan vitamin B2 juga naik. Batas maksimum per hari penggunaan vitamin B2 berdasarkan Badan Pengawasan Obat dan Makanan adalah 50 mg (Anonim, 2004a).

e. Vitamin B3 (Niasinamida)



Gambar 3. Struktur vitamin B3 (Anonim, 2005b).

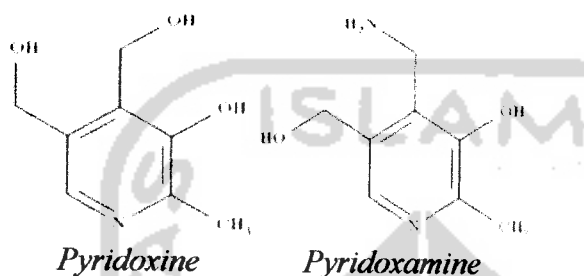
Vitamin B3 yang juga dikenal sebagai niasin, niasinamida atau asam nikotinat berfungsi untuk membantu badan untuk mengubah karbohidrat ke dalam glukosa yang digunakan untuk menghasilkan energi dan berperan penting dalam memelihara otot sepanjang saluran pencernaan, penguraian lemak dan protein serta meningkatkan kesehatan sistem saraf, kulit, rambut, mata, mulut, dan hati. Asam nicotinic di dalam dosis farmakologi digunakan sebagai antihiperlipidemia dan dapat menyebabkan vasodilatasi dari pembuluh darah kulit yang disebut *niacin flush* (Anonim, 2005e). Batas maksimum per hari penggunaan vitamin B3 berdasarkan Badan Pengawasan Obat dan Makanan adalah 100 mg untuk Niasin dan 250 mg untuk Niasinamida (Anonim, 2004a).

f. Vitamin B6 (Piridoksin, Adermin)

Vitamin B6 adalah zat piridoksol, piridoksal dan piridoksamin yang oleh tubuh akan dinilai sama. Kebutuhan harian vitamin B6 antara 1-2 mg. Kebutuhan

ini akan meningkat pada konsumsi makanan yang kaya protein, pada saat hamil dan pada hipertireosis (Mutschler, 1991).

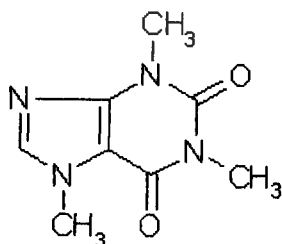
Di hati vitamin B6 diubah ke *pyridoxal 5'-phosphate* (PLP) yang merupakan suatu kofaktor dalam reaksi metabolisme asam amino. PLP juga penting bagi reaksi enzimatik yang mengatur pelepasan glukosa dari glikogen (Anonim, 2005b). Batas maksimum per hari penggunaan vitamin B6 berdasarkan Badan Pengawasan Obat dan Makanan adalah 100 mg (Anonim, 2004a).



Gambar 4. Struktur vitamin B6 (Anonim, 2005b).

g. Kafein (1,3,7-trimethylxanthine)

Kafein mampu meningkatkan konsentrasi dan kewaspadaan, mengatasi kantuk, dan meningkatkan kecepatan reaksi (Anonim, 2005a). Menurut Sunaryo (1995), penelitian membuktikan bahwa kafein berefek stimulasi, yang merupakan daya tarik minuman yang mengandung kafein. Orang yang minum kafein merasakan tidak mengantuk, tidak begitu lelah, dan daya pikirnya lebih cepat dan lebih jernih; tetapi kemampuannya berkurang dalam pekerjaan yang memerlukan koordinasi otot halus (kerapihan), ketepatan waktu atau ketepatan berhitung. Batas maksimum per hari penggunaan kafein berdasarkan Badan Pengawasan Obat dan Makanan adalah 150 mg dengan dibagi minimal dalam 3 dosis (Anonim, 2004a).



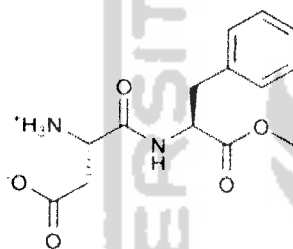
Gambar 5. Struktur kafein (Anonim, 2005b).

h. Royal Jelly

Royal jelly berisi sejumlah protein luar biasa, lipid, *glucides*, vitamin, hormon, enzim, unsur mineral, dan faktor penting spesifik yang berlaku sebagai

biokatalisis dalam proses regenerasi sel di dalam tubuh. Royal jelly dapat bertindak cepat dengan koenzim sebagai katalisator atau dapat bertindak secara sinergis. Royal jelly kaya akan protein, vitamin B1, B2, B6, C, E, niasin, asam pantotenat, biotin, inositol dan asam folik. Studi menandakan adanya efektivitas dari royal jelly untuk kelelahan dan terlalu banyak bekerja, *asthenia*, *anxiety states*, kesulitan untuk tidur, anorexia, asma bronkial, radang hati, pankreatitis, radang sendi, encok, aterosklerosis, penyakit ginjal, borok perut, merangsang dan memperbaharui sistem saraf, meningkatkan kemampuan seksual, untuk mempercepat penyembuhan tulang patah (Anonim, 2005b). Royal jelly mungkin juga mempunyai aktivitas hipolipidemik, antibakteri, anti-inflamasi dan antiproliferatif (Anonim, 2005c).

i. Aspartam



Gambar 6. Struktur aspartam (Anonim, 2005b).

Aspartam merupakan dipeptida yang dibuat dari hasil penggabungan asam aspartat dan fenilalanin. Aspartam memiliki tingkat kemanisan  $\pm 60-220$  kali dibanding sukrosa dan relatif tidak mengandung kalori. Di antara semua pemanis tidak berkalori, hanya aspartam yang mengalami metabolisme tetapi proses pencernaan aspartam juga sama seperti proses pencernaan protein lainnya. Aspartam akan dipecah menjadi komponen dasar dan baik aspartam maupun komponen dasarnya tidak akan terakumulasi dalam tubuh (Anonim, 2005d).

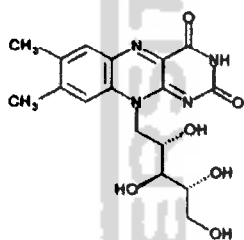
Aspartam merupakan salah satu pemanis buatan yang diizinkan dalam suplemen makanan oleh Badan Pengawasan dan Makanan (Anonim, 2004a). Aspartam telah dinyatakan aman digunakan baik untuk penderita kencing manis, wanita hamil, wanita menyusui bahkan anak-anak. Aspartam dikontraindikasikan pada penderita fenilketonuria. Hal ini dikarenakan penderita fenilketonuria tidak dapat memetabolisme fenilalanin secara baik dan membutuhkan pengontrolan asupan fenilalanin yang didapatnya (Anonim, 2005d).

j. Natrium bikarbonat

Natrium bikarbonat bersifat alkalis dengan efek antasidum. Efek sampingnya pada penggunaan berlebihan adalah terjadinya alkalosis, dengan gejala berupa sakit kepala, perasaan haus sekali, mual, dan muntah-muntah. Natrium bikarbonat dapat mengakibatkan pelonjakan produksi asam secara reflektoris sebagai efek *rebound* (Tjay dan Rahardja, 2002).

k. Asam sitrat

Asam sitrat dikenal aman untuk digunakan dalam makanan oleh semua negara. Asam sitrat digunakan sebagai suatu penambah rasa dan bahan pengawet dalam makanan dan minuman, terutama minuman tanpa alkohol. Efek akut dari asam sitrat adalah iritasi pada kulit dan mata tetapi tidak mempunyai efek kronis (Anonim, 2005b).



Gambar 7. Struktur asam sitrat (Anonim, 2005b).

### 3. Pemeriksaan hematologi

Pemeriksaan hematologi sangat penting dalam diagnosa terhadap suatu kerusakan fungsi organ atau jaringan. Setelah mengalami absorpsi dan distribusi, sebagian obat akan masuk ke dalam darah. Sehingga apabila timbul kerusakan pada organ-organ tertentu, maka darah akan berfungsi sesuai kerusakannya. Keadaan ini selanjutnya akan mempengaruhi gambaran hematologinya secara keseluruhan.

Pemeriksaan hematologi meliputi : RBC (sel darah merah), WBC (sel darah putih), Hb (hemoglobin), PCV (volume hematokrit) dan diferensiasi leukosit (neutrofil, limfosit, monosit, eosinofil dan basofil) yang diperiksa sebanyak 3 kali yaitu pada awal, tengah dan akhir masa uji.

a. *Red Blood Cell* (Eritrosit / Sel Darah Merah)

Tiap detik, 2-3 juta sel darah merah diproduksi di sumsum tulang dan dibebaskan ke dalam peredaran darah. Setiap milimeter kubik darah mengandung

4-6 juta sel dengan garis tengah 6  $\mu\text{m}$ . Sel darah merah berada di peredaran darah selama 120 hari. Ketika sel darah merah sudah tua atau rusak akan dipindahkan dari peredaran darah menuju ke limpa dan hati oleh makrofag. Pada mamalia, sel darah merah dewasa tidak mempunyai inti sel sehingga dapat menyediakan ruang bagi hemoglobin agar dapat mengikat oksigen lebih banyak. Sel darah merah berbentuk bikonkaf yang berfungsi untuk memperluas permukaan agar oksigen lebih mudah berdifusi (Dean, 2005).

Fungsi fisiologis normal dari sel darah merah atau eritrosit adalah mengangkut, pertukaran oksigen dan karbondioksida. Peningkatan jumlah RBC disebut polisitemia sedangkan penurunan jumlah RBC disebut anemia (Price and Wilson, 1995).

b. *White Blood Cell* (Leukosit / Sel Darah Putih)

Sel darah putih mempunyai bentuk dan ukuran yang berbeda-beda. WBC beredar di dalam darah sampai mendapatkan sinyal dari bagian tubuh yang rusak. Sinyal tersebut meliputi interleukin 1 (IL-1) yaitu suatu molekul yang dikeluarkan oleh makrofag yang berperan pada demam karena infeksi, dan histamin yang dikeluarkan oleh sirkulasi basofil dan jaringan sel mast yang berperan dalam reaksi alergi. Sebagai jawaban atas sinyal tersebut, WBC akan meninggalkan pembuluh darah dengan melewati lubang di dinding pembuluh darah untuk berpindah tempat ke sumber sinyal dan membantu proses penyembuhan (Dean, 2005).

Sel darah putih mempunyai fungsi fisiologis normal sebagai fagositosis dan produksi antibodi untuk pertahanan tubuh terhadap infeksi/benda asing. Peningkatan leukosit yang melebihi  $10.000/\text{mm}^3$  disebut leukositosis sedangkan penurunan jumlah leukosit disebut leukopenia (Price and Wilson, 1995). Jumlah sel darah putih atau leukosit lebih sedikit dalam darah daripada eritrosit. Leukosit dapat bermigrasi dengan bebas dari darah ke dalam jaringan dan kembali dengan gerakan amuboid. Sel ini dibentuk dalam sumsum tulang, kelenjar limfa, dan limpa, dari sel-sel retikulum. Kerusakan dan infeksi jaringan dapat menyebabkan peningkatan kecepatan produksi leukosit (Limited, 1999).

c. Hemoglobin (Hb)

Hemoglobin adalah protein pembawa oksigen yang ditemukan pada RBC. Hb mengambil oksigen yang berlimpah di paru-paru dan mengedarkannya ke seluruh tubuh. Hb merupakan pigmen yang memberikan warna merah pada RBC (Dean, 2005). Sekitar 30% isi eritrosit terdiri zat warna merah yaitu hemoglobin. Hemoglobin terdiri dari konjugat besi-protein (heme-globin), yang mempunyai fungsi fisiologis untuk transport oksigen dari paru-paru ke jaringan serta transport karbondioksida dari jaringan ke paru-paru. Disamping itu berfungsi juga sebagai dapar (Mutschler, 1986).

d. *Packed Cell Volume* (Volume Hematokrit)

Badan hematokrit merupakan perbandingan dari massa total eritrosit dan volume total darah. Hematokrit menunjukkan volume darah lengkap yang terdiri dari sel darah merah. Pengukuran ini merupakan persentasi sel darah merah dalam darah setelah spesimen darah dipusingkan, dan dinyatakan dalam milimeter kubik sel padat/100 ml darah atau dalam volume/100 ml (Price and Wilson, 1995). Nilai hematokrit yang tinggi mencerminkan suatu peningkatan pecahan RBC (Dean, 2005).

e. Diferensiasi leukosit

Pemeriksaan diferensiasi leukosit meliputi banyaknya neutrofil, limfosit, monosit, eosinofil dan basofil. Fungsi utama dari neutrofil ialah untuk pertahanan tubuh terhadap serangan bakteri. Limfosit mempunyai beberapa fungsi yang berhubungan dengan perlawanan terhadap infeksi, produksi antibodi dan penolakan jaringan. Monosit mempunyai fungsi untuk pertahanan tubuh terhadap infeksi, terutama dalam pembentukan sel granuloma dan menghancurkan jaringan yang masuk. Eosinofil berperan dalam interaksi antigen-antibodi (Price and Wilson, 1995).

Basofil bersirkulasi dalam aliran darah dan, apabila diaktifkan oleh cedera atau infeksi, mengeluarkan histamin, bradikinin, dan serotonin. Basofil mengeluarkan bahan alami antipembekuan heparin, yang memastikan bahwa jalur pembekuan dan koagulasi tidak terus berlangsung tanpa pengawasan. Basofil juga terlibat dalam pembentukan respons alergi yang kerja dan fungsinya sangat mirip dengan sel mast (Corwin, 2000).

Rentangan harga normal komponen hematologi tikus galur Wistar menurut Mitruka (1981) adalah sebagai berikut :

RBC	: 8,15 – 9,75 juta/mm <sup>3</sup>
WBC	: 8,0 – 11,8 ribu/mm <sup>3</sup>
Hb	: 13,4 – 15,8 g/dl
PCV	: 44,4 – 50,4 mg%
Neutrofil	: 6,20 – 42,6 %
Limfosit	: 57,6 – 83,2 %
Monosit	: 0,00 – 0,65 %
Eosinofil	: 0,09 – 0,63 %
Basofil	: 0,00 – 0,60 %

#### **B. Keterangan Empiris**

Penelitian ini bersifat eksploratif guna mengetahui efek toksik Extra Joss<sup>®</sup> terhadap gambaran hematologi pada tikus jantan apabila digunakan secara berulang selama 45 hari.

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **A. Bahan dan Alat**

##### **1. Bahan**

- a. Bahan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah produk suplemen makanan Extra Joss<sup>®</sup> yang diproduksi oleh P.T. Bintang Toedjoe, Jakarta POM SD. 041 212 221.
- b. Hewan uji yang digunakan adalah 32 ekor tikus putih jantan galur Wistar umur 2-3 bulan, berat badan 150-260 gram yang diperoleh dari Pengembangan Hewan Percobaan Mandiri (PHPM) Ketingan Sindumartani Ngemplak Sleman Jogjakarta.
- c. Aquadest teknis yang digunakan untuk melarutkan Extra Joss<sup>®</sup>.
- d. Bahan untuk pemeriksaan hematologi :
  - 1) EDTA (*Ethylene Diamine Tetraacetic Acid*)
  - 2) Pemeriksaan eritrosit : Larutan NaCl fisiologis
  - 3) Pemeriksaan leukosit : Reagen Turk
  - 4) Penetapan kadar hemoglobin : Reagen Drabskin
  - 5) Pemeriksaan diferensiasi leukosit : Metanol absolut, cat Giemsa 10% dan aquadest.

##### **2. Alat**

Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain timbangan tikus, timbangan analitik, kertas timbang, spuit injeksi, jarum oral, seperangkat alat gelas (labu takar, gelas beker, gelas ukur, pipet, tabung reaksi), mikroskop binokuler, pipet Thoma, bilik hitung, *counter*, spektrofotometer (Spektronik 20 Bausch & Lomb), mikrokapiler, *hematocrit centrifuge* (KHT-410E, RRC), *micro-capillary reader* (Damon/IEC Division I.E.C. CAT. No. 2201, USA).

#### **B. Cara Penelitian**

##### **1. Pengelompokkan hewan uji**

Hewan uji yang digunakan yaitu tikus putih jantan galur Wistar, umur 2-3 bulan, berat badan 150-260 gram dan sehat. Tiga puluh dua ekor tikus jantan



dibagi secara acak menjadi 4 kelompok, tiap kelompok terdiri dari 8 ekor tikus dengan pengelompokan sebagai berikut :

- a. Kelompok I : Kelompok kontrol negatif, diberi aquadest 12,5 ml/kgBB.
- b. Kelompok II : Kelompok dosis terendah, diberi larutan Extra Joss<sup>®</sup> dosis 1,512 g/kgBB.
- c. Kelompok III : Kelompok dosis berdasarkan faktor perkalian yang tetap, diberi larutan Extra Joss<sup>®</sup> dosis 2,898 g/kgBB.
- d. Kelompok IV : Kelompok dosis tertinggi, diberi larutan Extra Joss<sup>®</sup> dosis 5,556 g/kgBB.

## **2. Pembuatan larutan uji**

Larutan uji dibuat dengan cara mencampurkan serbuk suplemen makanan Extra Joss<sup>®</sup> dengan aquadest teknis dan dibiarkan sampai larut.

## **3. Penetapan dosis dan cara pemejanaan**

Penetapan dosis dilakukan pertama kali berdasarkan hasil orientasi, yaitu dengan pemberian dosis tertinggi yang secara teknis masih dapat diberikan (tidak melebihi volume maksimal) pada hewan uji dan batas volume pelarut minimal yang dapat melarutkan Extra Joss<sup>®</sup>. Dosis terendah merupakan hasil konversi dari dosis terapi yang biasa digunakan oleh manusia. Bila peringkat dosis terendah dan tertingginya sudah ditemukan, selanjutnya peringkat dosis antaranya ditetapkan berdasarkan faktor interval atau kelipatan yang tetap.

Larutan uji dipejankan kepada hewan uji secara oral, kekerapan pemberiannya hanya sekali sehari selama masa uji yaitu 45 hari. Sebelum perlakuan pertama, hewan uji dipuaskan dahulu selama 18-24 jam, dan tetap diberi minum.

## **4. Pengamatan hewan uji**

Pengamatan dilakukan selama 45 hari. Kriteria pengamatan meliputi :

- a. Pengamatan gejala klinis, diamati selama 3 jam setelah setiap pemejanaan.
- b. Penimbangan berat badan tikus setiap hari selama 45 hari.
- c. Pemeriksaan hematologi meliputi RBC, WBC, Hb, PCV dan diferensiasi leukosit yang diperiksa pada awal, tengah dan akhir masa uji.

Tabel I. Pengamatan dan pemeriksaan gejala-gejala klinis (Paget, 1970)

Pengamatan		Gejala/perilaku
SSP dan Somatomotor	Perilaku	Perubahan sikap
		Vokalisasi
		Gelisah
		Sedasi
	Gerakan	Kedutan
		Tremor
		Ataksia
		Katatonía
		Paralisis
		Konvulsi
	Kereaktifan terhadap rangsang	Keterpaksaan gerak
		Keberangasan
		Kepasifan
Anestesia		
Refleks serebral dan spinal	Hiperestesia	
	Lemah	
Sistem Syaraf Otonom	Tidak ada	
	Tonus otot	Kekakuan, kelembehan
	Ukuran pupil	Miosis, midriasis
	Sekresi	Salivasi
Lakrimasi		
Pernafasan	Lubang hidung	Mengeluarkan kotoran
	Sifat dan laju nafas	Bradipnea
		Dispnea
		Pernafasan <i>Cheyne-Stokes</i>
Kardiovaskular	Palpitasi daerah kardiak	Pernafasan <i>Kussmaul</i>
		Getaran
		Bradikardia
		Aritmia
		Denyut kuat/lemah
Saluran Cerna	Peristiwa perut	Diare
	Bentuk abdomen	Konstipasi
	Konsistensi tinja dan warna	Flatulen, kontraksi
Genitourinasi	Daerah perineal	Tidak berbentuk
		Hitam atau coklat
		Vulva, kelenjar mammae
Kulit dan Bulu	Warna, tekanan, keutuhan	Penis
		Prolap
		Kotor
		Kemerahan
Membran Mukosa	Konjungtiva, mulut	Kelembekan
		Pelepuhan
		Piloereksi
		Mengeluarkan mukus
		Kongesti
Mata	Kelopak mata	Perdarahan
		Sianosis
		Kekuningan
Lain-lain	Kondisi umum	Ptosís
		Bola mata
		Eksoftalmus, nistagmus
		Buram
Lain-lain	Tempat penyuntikan	Suhu rektum
		Subnormal, meningkat
		Bengkak
Lain-lain	Kondisi umum	Sikap abnormal, kurus

## 5. Penyiapan sampel darah

Hewan uji diambil darahnya melalui sinus orbitalis di mata. Darah yang keluar ditampung dalam tabung sebanyak kurang lebih 5 ml yang telah diberi EDTA. Proses ini dilakukan di laboratorium Patologi Klinik FKH UGM Yogyakarta.

## 6. Penghitungan eritrosit

Sampel darah yang telah diberi EDTA diambil dengan pipet Thoma bertanda 101, darah dihisap sampai tanda 0,5. NaCl fisiologis ditambahkan sampai tanda 101, pipet dibolak-balikan sebanyak 30 kali, kemudian diteteskan di bilik hitung dan jumlah eritrosit dihitung di bawah mikroskop.

## 7. Penghitungan leukosit

Sampel darah yang telah diberi EDTA diambil dengan pipet Thoma bertanda 11, darah dihisap sampai tanda 0,5. Reagen Turk dihisap sampai tanda 11, pipet dibolak-balikan selama 3 menit, larutan dalam pipet dibuang 3 tetes, kemudian diteteskan di bilik hitung dan jumlah leukosit dihitung di bawah mikroskop.

## 8. Penetapan kadar hemoglobin

Sampel darah sebanyak 0,02 ml dicampur dengan reagen Drabskin sebanyak 5 ml, didiamkan selama 10 menit kemudian dibaca menggunakan spektrofotometer dengan  $\lambda$  540 nm. Blanko yang digunakan adalah reagen Drabskin sebanyak 5 ml.

## 9. Penetapan nilai hematokrit

Tabung mikrokapiler diisi dengan darah, salah satu ujungnya ditutup dengan *sealing compound*. Mikrokapiler disentrifuge menggunakan *hematocrit centrifuge* dengan kecepatan 16.000 rpm selama 5 menit. Nilai hematokrit dibaca dengan menggunakan *micro-capillary reader*.

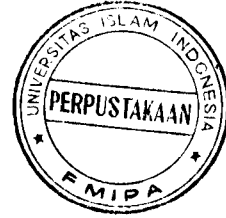
## 10. Penghitungan diferensiasi leukosit

Preparat apus darah dibuat dengan cara darah yang belum diberi EDTA diapuskan pada gelas obyek, kemudian difiksasi dengan metanol absolut selama 5 menit, dibiarkan kering di udara. Kemudian direndam menggunakan cat Giemsa 10% selama 30 menit, dibilas dengan aquadest dan dikeringkan. Persentase sel-sel leukosit dihitung di bawah mikroskop dengan *Laboratory Counter*.

### C. Analisis Hasil

1. Data gejala klinis yang nampak pada fungsi vital, secara kualitatif digunakan untuk mengetahui mekanisme efek toksik yang timbul.
2. Data perkembangan berat badan dianalisis secara kuantitatif dengan uji statistik *One-Way ANOVA* dan dilanjutkan dengan uji Tuckey (apabila berbeda bermakna) dengan taraf kepercayaan 95%.
3. Data gambaran hematologi digunakan untuk menentukan adanya gangguan fungsional dan perjalanan penyakit.
4. Data hematologi dianalisis secara kuantitatif dengan uji statistik *Univariate* dan dilanjutkan dengan uji Tuckey (apabila berbeda bermakna) dengan taraf kepercayaan 95%.





## **BAB IV**

### **HASIL DAN PEMBAHASAN**

Uji toksisitas Extra Joss<sup>®</sup> ini perlu dilakukan mengingat adanya kemungkinan Extra Joss<sup>®</sup> aman pada penggunaan jangka pendek tetapi menimbulkan efek toksik pada penggunaan jangka panjang meskipun dosis yang digunakan merupakan dosis terapi.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek toksik Extra Joss<sup>®</sup> terhadap gambaran hematologi dan kekerabatan antara lamanya pemejanaan dan peringkat dosis Extra Joss<sup>®</sup> apabila diberikan selama 45 hari pada tikus jantan.

Dalam penelitian ini digunakan hewan uji yaitu tikus putih jantan galur wistar. Tolok ukur dalam uji toksisitas ini ada 2 macam yaitu kualitatif meliputi pengamatan gejala klinis, serta kuantitatif meliputi perubahan berat badan dan gambaran hematologi tikus jantan selama 45 hari.

#### **1. Penetapan peringkat dosis Extra Joss<sup>®</sup>**

Peringkat dosis Extra Joss<sup>®</sup> ditetapkan berdasarkan dosis penggunaan sehari Extra Joss<sup>®</sup> pada manusia yang kemudian dikonversikan ke tikus. Penelitian ini menggunakan tiga peringkat dosis, yaitu peringkat dosis I 1,512 g/kgBB, dosis II 2,898 g/kgBB ( $1,92 \times$  dosis terapi), dan dosis III 5,556 g/kgBB ( $3,69 \times$  dosis terapi). Dosis terendah merupakan hasil konversi dari dosis terapi yang biasa digunakan oleh manusia. Dosis tertinggi merupakan dosis yang secara teknis masih dapat diberikan (tidak melebihi volume maksimal) pada hewan uji dan batas volume pelarut minimal yang dapat melarutkan Extra Joss<sup>®</sup>.

#### **2. Pengamatan umum**

Pengamatan umum yang meliputi pengamatan gejala klinis dan perubahan berat badan bertujuan untuk mengetahui mekanisme efek toksik akibat pemberian Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari pada tikus jantan.

##### **a. Pengamatan gejala klinis**

Pengamatan gejala klinis yang dilakukan meliputi : kereaktifan terhadap rangsang, sekresi, peristiwa perut, konsistensi tinja, penis, kulit, membran mukosa dan kondisi umum. Hasil pengamatan gejala klinis dapat dilihat pada tabel II.

Tabel II. Hasil pengamatan gejala klinis tikus jantan akibat pemberian Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari

Pengamatan		Gejala/perilaku	Kelompok			
			Kontrol	Dosis I	Dosis II	Dosis III
SSP dan Somatomotor	Kereaktifan terhadap rangsang	Keberangasan	-	+	+	-
		Kepasifan	-	-	-	-
Sistem Syaraf Otonom	Sekresi	Salivasi	-	-	-	-
		Lakrimasi	-	-	-	-
Saluran Cerna	Peristiwa perut	Diare	-	-	-	-
	Konsistensi tinja	Tidak berbentuk	+	+	+	+
		Warna hitam	-	-	-	-
Genitourinasi	Penis	Prolap	-	-	-	-
Kulit dan Bulu	Kulit	Kemerahan	-	-	-	-
		Pelepuhan	-	-	-	-
Membran Mukosa	Membran mukosa	Perdarahan	-	-	-	-
		Sianosis	-	-	-	-
		Kekuningan	-	-	-	-
Lain-lain	Kondisi umum	Berat badan	-	-	-	-
		Kematian	-	-	-	-

Keterangan :

Kontrol : Aquadest 12,5 ml/kgBB

Dosis I : Extra Joss<sup>®</sup> 1,512 g/kgBB

Dosis II : Extra Joss<sup>®</sup> 2,898 g/kgBB

Dosis III : Extra Joss<sup>®</sup> 5,556 g/kgBB

+

: menunjukkan gejala klinis

-

: tidak menunjukkan gejala klinis

Hasil pengamatan gejala klinis tikus jantan akibat pemberian Extra Joss<sup>®</sup> terdapat keaktifan gerak pada kelompok dosis I dan dosis II bila dibandingkan dengan kelompok kontrol tetapi hal ini bukan merupakan gejala toksik melainkan kemungkinan efek dari pemberian Extra Joss<sup>®</sup>.

Pada pengamatan konsistensi tinja, semua kelompok mengalami konsistensi tinja yang tidak berbentuk, sehingga pemberian Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari tidak menimbulkan efek toksik pada saluran cerna karena kelompok kontrol juga mengalami konsistensi tinja yang tidak berbentuk.

Pengamatan jumlah kematian hewan uji yang dilakukan setelah pemberian dosis bertingkat larutan uji Extra Joss<sup>®</sup> secara oral pada tikus jantan selama 45 hari sampai dengan dosis maksimal yang masih dapat diberikan secara teknis pada hewan uji yaitu 5,556 g/kgBB atau sekitar 3,69 kali dosis terapi, ternyata tidak terdapat hewan uji yang mati, baik pada kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan. Hal ini menunjukkan bahwa Extra Joss<sup>®</sup> tidak menimbulkan efek toksik berupa kematian hewan uji.

Jadi berdasarkan hasil pengamatan seluruh gejala klinis tersebut maka dapat disimpulkan bahwa pemberian Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari tidak menimbulkan gejala-gejala toksik.

b. Berat badan tikus

Berat badan tikus diamati setiap hari selama 45 hari. Data berat badan tikus diperoleh dengan menimbang hewan uji sebelum pemberian larutan uji Extra Joss<sup>®</sup>. Data pengamatan berat badan tikus dapat dilihat pada tabel III.

Tabel III. Berat badan tikus jantan (gram) akibat pemberian Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari

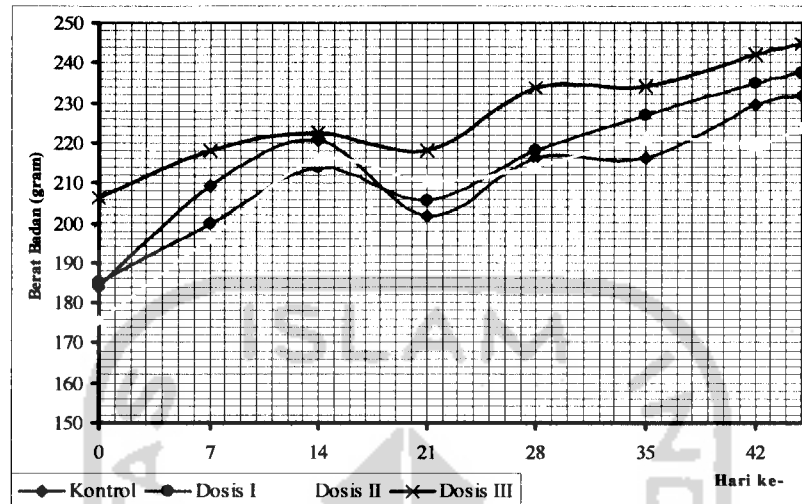
Hari ke-	n	Berat badan tikus jantan (gram) (Mean ± SE)			
		Kelompok			
		Kontrol	Dosis I	Dosis II	Dosis III
0	8	183,750 ± 6,461	185,000 ± 7,258	175,625 ± 6,369	206,250 ± 8,543
7	8	209,375 ± 6,083	200,000 ± 4,818	196,250 ± 8,438	218,125 ± 7,067
14	8	220,625 ± 6,299	213,750 ± 5,650	215,625 ± 8,152	222,500 ± 7,380
21	8	201,875 ± 3,889	205,625 ± 6,508	210,625 ± 6,299	218,250 ± 10,464
28	8	216,250 ± 4,304	218,200 ± 6,925	213,750 ± 4,701	233,525 ± 9,282
35	8	216,250 ± 6,250	226,875 ± 8,180	221,250 ± 5,650	234,088 ± 10,168
42	8	229,375 ± 5,503	234,763 ± 8,252	219,750 ± 5,747	242,150 ± 9,952
45	8	231,663 ± 6,412	237,375 ± 8,527	223,700 ± 6,339	244,563 ± 10,585

Keterangan : Kontrol : Aquadest 12,5 ml/kgBB  
 Dosis I : Extra Joss<sup>®</sup> 1,512 g/kgBB  
 Dosis II : Extra Joss<sup>®</sup> 2,898 g/kgBB  
 Dosis III : Extra Joss<sup>®</sup> 5,556 g/kgBB

Pengamatan berat badan tikus jantan akibat pemberian Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari semakin meningkat, hal ini kemungkinan disebabkan tikus masih berada pada masa pertumbuhan sehingga tikus jantan yang digunakan dalam penelitian ini belum mempunyai berat badan yang stabil atau masih mengalami kenaikan berat badan. Kenaikan berat badan tikus dalam masa pertumbuhan secara normal adalah 5 gram/hari.

Berat badan tikus akibat pemberian Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari, setelah diuji statistik dengan *One-Way ANOVA* dengan taraf kepercayaan 95%, menunjukkan perbedaan tidak bermakna ( $p > 0,05$ ). Hal ini berarti perlakuan ketiga peringkat dosis Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari tidak mempengaruhi berat badan tikus dan tidak menimbulkan efek toksik yang berupa penghambatan perkembangan berat badan tikus.

Grafik berat badan tikus jantan akibat pemberian Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari dapat dilihat pada gambar 8.



Gambar 8. Grafik berat badan tikus jantan akibat pemberian Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari

### 3. Pemeriksaan hematologi

Pemeriksaan darah berguna dalam mendiagnosa suatu penyakit karena kebanyakan penyakit dapat menyebabkan terjadinya perubahan-perubahan hematologi. Pemeriksaan hematologi meliputi RBC, WBC, Hb, PCV dan diferensiasi leukosit yang dilakukan pada awal yaitu pada hari ke-0, hari ke-30 dan akhir masa uji yaitu pada hari ke-45.

#### a. *Red Blood Cell* (Eritrosit / Sel Darah Merah)

Sel darah merah merupakan sel darah yang jumlahnya terbanyak di dalam tubuh yang berfungsi membawa oksigen dari paru-paru dan mengantarkannya ke seluruh jaringan tubuh. Perubahan jumlah RBC pada tikus jantan akibat pemberian Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari setelah diuji statistik *Univariate* berdasarkan variabel bebas lamanya pemejanaan menunjukkan perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ) yaitu antara hari ke-0 dengan hari ke-30 dan ke-45 dimana jumlah RBC mengalami penurunan. Akan tetapi antara hari ke-30 dengan hari ke-45 jumlah RBC mengalami kenaikan. Penurunan jumlah RBC dapat mengakibatkan tubuh kekurangan oksigen (hipoksia). Peningkatan jumlah RBC dapat mengakibatkan peningkatan viskositas dan volume darah. Pada perubahan jumlah RBC akibat pemberian Extra Joss<sup>®</sup> berdasarkan variabel bebas dosis



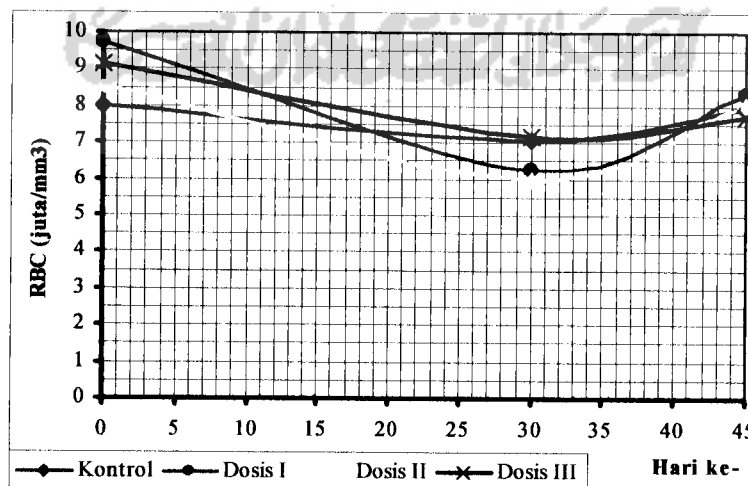
menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ( $p>0,05$ ). Interaksi antara variabel bebas lamanya pemejanan dengan variabel bebas dosis menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ( $p>0,05$ ). Hal ini menunjukkan tidak terdapat interaksi antara kedua variabel bebas tersebut, yang berarti jumlah RBC ini hanya dipengaruhi oleh lamanya pemejanan, dimana semakin lama pemberian Extra Joss<sup>®</sup> maka akan mempengaruhi jumlah RBC.

Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa pemberian ketiga peringkat dosis Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari dapat mempengaruhi jumlah RBC namun perubahan ini bukan merupakan efek toksik Extra Joss<sup>®</sup> karena masih dalam kisaran harga normal RBC (8,15-9,75 juta/mm<sup>3</sup>). Gambaran pemeriksaan RBC pada tikus jantan akibat pemberian Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari dapat dilihat pada tabel IV dan gambar 9.

Tabel IV. Gambaran RBC (juta/mm<sup>3</sup>) pada tikus jantan akibat pemberian Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari

Komponen	Kelompok	n	Mean $\pm$ SE hari ke-		
			0	30	45
RBC (juta/mm <sup>3</sup> )	Kontrol	8	7,980 $\pm$ 0,831	7,041 $\pm$ 0,146	7,918 $\pm$ 0,403
	Dosis I	8	9,708 $\pm$ 0,428	6,234 $\pm$ 0,545	8,335 $\pm$ 0,277
	Dosis II	8	8,544 $\pm$ 0,583	5,983 $\pm$ 0,264	8,050 $\pm$ 0,317
	Dosis III	8	9,144 $\pm$ 0,849	7,184 $\pm$ 0,434	7,735 $\pm$ 0,227

Keterangan : Kontrol : Aquadest 12,5 ml/kgBB  
 Dosis I : Extra Joss<sup>®</sup> 1,512 g/kgBB  
 Dosis II : Extra Joss<sup>®</sup> 2,898 g/kgBB  
 Dosis III : Extra Joss<sup>®</sup> 5,556 g/kgBB



Gambar 9. Grafik gambaran RBC pada tikus jantan akibat pemberian Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari

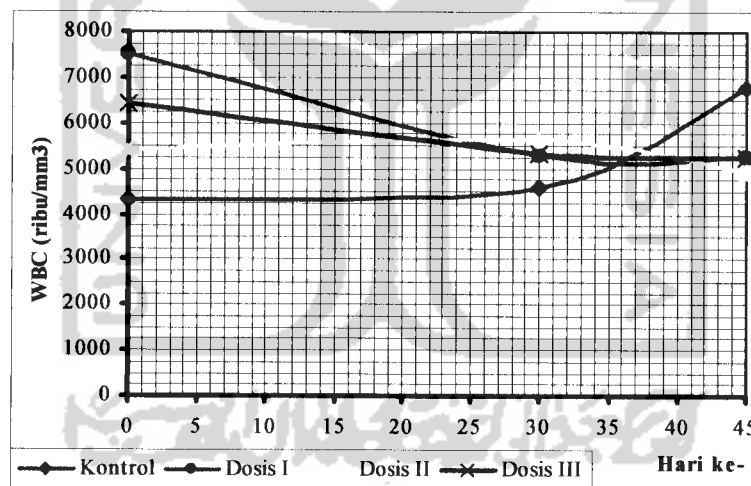
b. *White Blood Cell* (Leukosit / Sel Darah Putih)

Sel darah putih mempunyai fungsi fisiologis normal sebagai fagositosis dan produksi antibodi untuk pertahanan tubuh terhadap benda asing. Gambaran pemeriksaan WBC pada tikus jantan akibat pemberian Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari dapat dilihat pada tabel V dan gambar 10.

Tabel V. Gambaran WBC (ribu/mm<sup>3</sup>) pada tikus jantan akibat pemberian Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari

Komponen	Kelompok	n	Mean ± SE hari ke-		
			0	30	45
WBC (ribu/mm <sup>3</sup> )	Kontrol	8	4,306 ± 0,451	4,588 ± 0,416	6,781 ± 0,479
	Dosis I	8	7,531 ± 0,692	5,300 ± 0,662	5,231 ± 0,731
	Dosis II	8	5,406 ± 0,415	5,631 ± 0,495	4,938 ± 0,392
	Dosis III	8	6,431 ± 1,085	5,344 ± 0,689	5,238 ± 0,775

Keterangan : Kontrol : Aquadest 12,5 ml/kgBB  
 Dosis I : Extra Joss<sup>®</sup> 1,512 g/kgBB  
 Dosis II : Extra Joss<sup>®</sup> 2,898 g/kgBB  
 Dosis III : Extra Joss<sup>®</sup> 5,556 g/kgBB



Gambar 10. Grafik gambaran WBC pada tikus jantan akibat pemberian Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari

Perubahan jumlah WBC pada tikus jantan akibat pemberian Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari setelah diuji statistik *Univariate* berdasarkan variabel bebas lamanya pemejanan dan variabel bebas dosis menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ( $p > 0,05$ ) bila dibandingkan dengan kelompok kontrol. Interaksi antara variabel bebas lamanya pemejanan dengan variabel bebas dosis terdapat perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ). Hal ini menunjukkan adanya interaksi antara

kedua variabel bebas tersebut, maka lamanya pemejanaan dan semakin tinggi peringkat dosis akan mempengaruhi jumlah WBC.

Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa pemberian ketiga peringkat dosis Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari dapat mempengaruhi jumlah WBC namun perubahan ini bukan merupakan efek toksik Extra Joss<sup>®</sup> karena perubahan harga WBC tersebut tidak berbeda bermakna bila dibandingkan dengan kelompok kontrol.

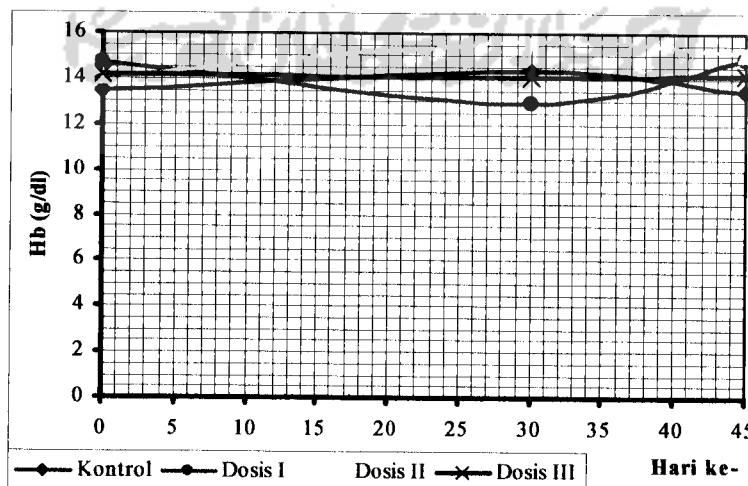
### c. Hemoglobin (Hb)

Hemoglobin berfungsi mengangkut oksigen dan karbondioksida serta mempertahankan pH normal melalui serangkaian dapar intraselular. Gambaran pemeriksaan Hb pada tikus jantan akibat pemberian Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari dapat dilihat pada tabel VI dan gambar 11.

Tabel VI. Gambaran Hb (g/dl) pada tikus jantan akibat pemberian Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari

Komponen	Kelompok	n	Mean $\pm$ SE hari ke-		
			0	30	45
Hb (g/dl)	Kontrol	8	13,488 $\pm$ 0,489	14,363 $\pm$ 0,451	13,425 $\pm$ 0,403
	Dosis I	8	14,700 $\pm$ 0,318	12,950 $\pm$ 0,379	14,900 $\pm$ 0,290
	Dosis II	8	14,063 $\pm$ 0,369	15,688 $\pm$ 0,500	15,125 $\pm$ 0,819
	Dosis III	8	14,125 $\pm$ 0,556	14,050 $\pm$ 0,346	14,175 $\pm$ 0,404

Keterangan : Kontrol : Aquadest 12,5 ml/kgBB  
 Dosis I : Extra Joss<sup>®</sup> 1,512 g/kgBB  
 Dosis II : Extra Joss<sup>®</sup> 2,898 g/kgBB  
 Dosis III : Extra Joss<sup>®</sup> 5,556 g/kgBB



Gambar 11. Grafik gambaran Hb pada tikus jantan akibat pemberian Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari

Perubahan jumlah Hb pada tikus jantan akibat pemberian Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari setelah diuji statistik *Univariate* berdasarkan variabel bebas lamanya pemejanan menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ( $p > 0,05$ ). Pada perubahan jumlah Hb akibat pemberian Extra Joss<sup>®</sup> berdasarkan variabel bebas dosis menunjukkan perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ) antara kelompok kontrol dengan dosis II dimana jumlah Hb mengalami kenaikan. Interaksi antara variabel bebas lamanya pemejanan dengan variabel bebas dosis terdapat perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ). Hal ini menunjukkan adanya interaksi antara kedua variabel bebas tersebut, maka lamanya pemejanan dan semakin tinggi peringkat dosis akan mempengaruhi jumlah Hb.

Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa pemberian ketiga peringkat dosis Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari dapat mempengaruhi jumlah Hb namun perubahan ini bukan merupakan efek toksik Extra Joss<sup>®</sup> karena masih dalam kisaran harga normal Hb (13,4-15,8 g/dl).

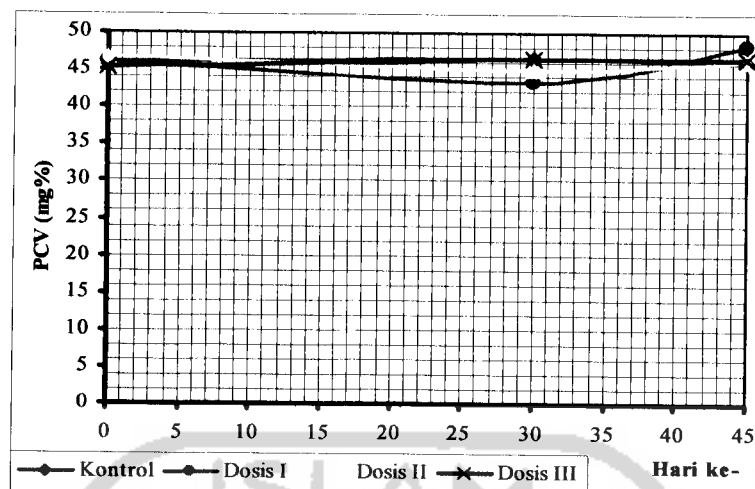
d. *Packed Cell Volume* (Volume Hematokrit)

Gambaran pemeriksaan PCV pada tikus jantan akibat pemberian Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari dapat dilihat pada tabel VII dan gambar 12.

Tabel VII. Gambaran PCV (mg%) pada tikus jantan akibat pemberian Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari

Komponen	Kelompok	n	Mean $\pm$ SE hari ke-		
			0	30	45
PCV (mg%)	Kontrol	8	46,124 $\pm$ 1,060	46,500 $\pm$ 0,267	46,000 $\pm$ 0,824
	Dosis I	8	46,000 $\pm$ 1,658	43,375 $\pm$ 0,706	48,250 $\pm$ 0,726
	Dosis II	8	46,750 $\pm$ 1,398	45,125 $\pm$ 0,743	46,375 $\pm$ 0,680
	Dosis III	8	45,375 $\pm$ 1,335	46,500 $\pm$ 0,707	46,500 $\pm$ 0,655

Keterangan : Kontrol : Aquadest 12,5 ml/kgBB  
 Dosis I : Extra Joss<sup>®</sup> 1,512 g/kgBB  
 Dosis II : Extra Joss<sup>®</sup> 2,898 g/kgBB  
 Dosis III : Extra Joss<sup>®</sup> 5,556 g/kgBB



Gambar 12. Grafik gambaran PCV pada tikus jantan akibat pemberian Extra Joss® selama 45 hari

Perubahan harga PCV pada tikus jantan akibat pemberian Extra Joss® selama 45 hari setelah diuji statistik *Univariate* berdasarkan variabel bebas lamanya pemejanan dan variabel bebas dosis menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ( $p > 0,05$ ). Interaksi antara variabel bebas lamanya pemejanan dengan variabel bebas dosis menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ( $p > 0,05$ ). Hal ini menunjukkan tidak adanya interaksi antara kedua variabel bebas tersebut, yang berarti semakin lamanya pemejanan dan semakin tinggi peringkat dosis tidak akan mempengaruhi jumlah PCV.

Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa pemberian ketiga peringkat dosis Extra Joss® selama 45 hari tidak mempengaruhi harga PCV sehingga perubahan ini bukan merupakan efek toksik Extra Joss® karena harga PCV tersebut masih dalam kisaran harga normalnya (44,4-50,4 mg%).

#### e. Diferensiasi leukosit

Pemeriksaan Diferensiasi leukosit meliputi banyaknya neutrofil, limfosit, monosit, eosinofil dan basofil.

##### 1) Neutrofil muda

Perubahan jumlah neutrofil muda pada tikus jantan akibat pemberian Extra Joss® selama 45 hari berdasarkan variabel bebas lamanya pemejanan dan variabel bebas dosis tidak menunjukkan perbedaan. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa pemberian ketiga peringkat dosis Extra Joss® secara oral selama 45 hari tidak mempengaruhi jumlah neutrofil muda sehingga perubahan ini bukan

merupakan efek toksik Extra Joss<sup>®</sup> karena harga neutrofil muda tersebut masih dalam kisaran harga normalnya (0,00 %). Gambaran pemeriksaan neutrofil muda pada tikus jantan akibat pemberian Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari dapat dilihat pada tabel VIII.

Tabel VIII. Gambaran neutrofil muda (%) pada tikus jantan akibat pemberian Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari

Komponen	Kelompok	n	Mean ± SE hari ke-		
			0	30	45
Neutrofil muda (%)	Kontrol	8	0,000 ± 0,000	0,000 ± 0,000	0,000 ± 0,000
	Dosis I	8	0,000 ± 0,000	0,000 ± 0,000	0,000 ± 0,000
	Dosis II	8	0,000 ± 0,000	0,000 ± 0,000	0,000 ± 0,000
	Dosis III	8	0,000 ± 0,000	0,000 ± 0,000	0,000 ± 0,000

Keterangan : Kontrol : Aquadest 12,5 ml/kgBB  
 Dosis I : Extra Joss<sup>®</sup> 1,512 g/kgBB  
 Dosis II : Extra Joss<sup>®</sup> 2,898 g/kgBB  
 Dosis III : Extra Joss<sup>®</sup> 5,556 g/kgBB

## 2) Neutrofil tersegmentasi

Neutrofil membantu melindungi tubuh melawan infeksi bakteri dan jamur serta mencerna benda asing sisa-sisa peradangan. Ada 2 jenis neutrofil, yaitu neutrofil berbentuk pita (*band, imatur*) dan neutrofil tersegmentasi (*matur, matang*).

Perubahan jumlah neutrofil tersegmentasi pada tikus jantan akibat pemberian Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari setelah diuji statistik *Univariate* berdasarkan variabel bebas lamanya pemejanaan menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ( $p > 0,05$ ). Pada perubahan harga neutrofil tersegmentasi akibat pemberian Extra Joss<sup>®</sup> berdasarkan variabel bebas dosis menunjukkan perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ) antara kelompok kontrol dengan semua peringkat dosis dimana harga neutrofil tersegmentasi mengalami kenaikan. Kenaikan jumlah neutrofil ini disebabkan oleh adanya infeksi bakteri. Interaksi antara variabel bebas lamanya pemejanaan dengan variabel bebas dosis terdapat perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ). Hal ini menunjukkan adanya interaksi antara kedua variabel bebas tersebut, maka lamanya pemejanaan dan semakin tinggi peringkat dosis akan mempengaruhi jumlah neutrofil tersegmentasi.

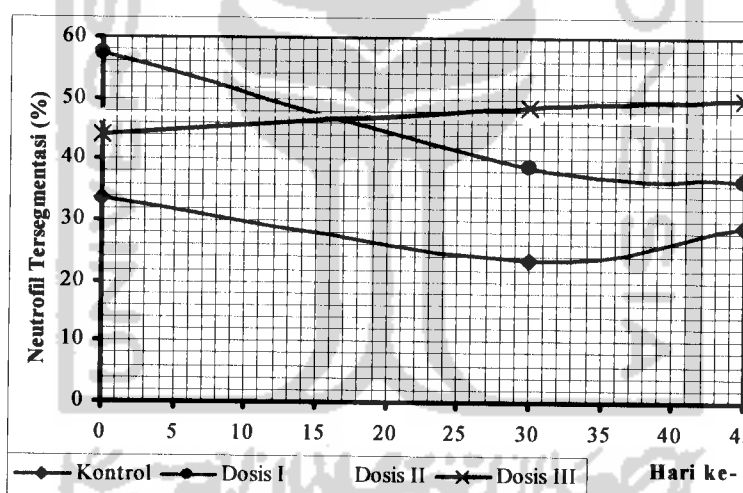
Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa pemberian ketiga peringkat dosis Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari dapat mempengaruhi jumlah neutrofil

tersegmentasi namun perubahan ini bukan merupakan efek toksik Extra Joss<sup>®</sup> karena masih dalam kisaran harga normal neutrofil tersegmentasi (6,20-42,6 %). Gambaran pemeriksaan neutrofil tersegmentasi pada tikus jantan akibat pemberian Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari dapat dilihat pada tabel IX dan gambar 13.

Tabel IX. Gambaran neutrofil tersegmentasi (%) pada tikus jantan akibat pemberian Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari

Komponen	Kelompok	n	Mean $\pm$ SE hari ke-		
			0	30	45
Neutrofil tersegmentasi (%)	Kontrol	8	33,625 $\pm$ 3,343	23,500 $\pm$ 2,625	29,000 $\pm$ 4,289
	Dosis I	8	57,500 $\pm$ 5,155	38,875 $\pm$ 3,067	36,500 $\pm$ 3,428
	Dosis II	8	47,125 $\pm$ 5,595	46,875 $\pm$ 4,600	45,500 $\pm$ 1,680
	Dosis III	8	44,000 $\pm$ 6,816	48,750 $\pm$ 2,226	49,750 $\pm$ 3,936

Keterangan : Kontrol : Aquadest 12,5 ml/kgBB  
 Dosis I : Extra Joss<sup>®</sup> 1,512 g/kgBB  
 Dosis II : Extra Joss<sup>®</sup> 2,898 g/kgBB  
 Dosis III : Extra Joss<sup>®</sup> 5,556 g/kgBB



Gambar 13. Grafik gambaran neutrofil tersegmentasi pada tikus jantan akibat pemberian Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari

### 3) Eosinofil

Eosinofil berperan dalam respon alergi, membunuh parasit dan merusak sel-sel kanker. Perubahan jumlah eosinofil pada tikus jantan akibat pemberian Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari setelah diuji statistik *Univariate* berdasarkan variabel bebas hari menunjukkan perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ) yaitu antara hari ke-0 dan hari ke-30 dengan hari ke-45 dimana jumlah eosinofil mengalami kenaikan. Kenaikan pada jumlah eosinofil ini biasanya disebabkan oleh adanya parasit.

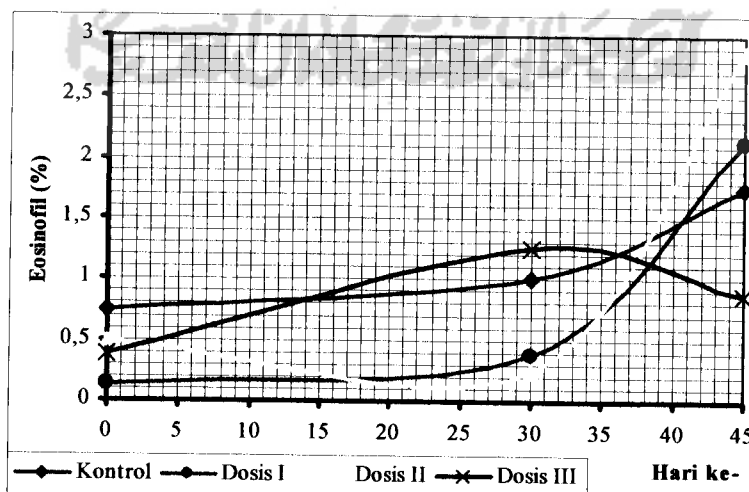
Pada perubahan jumlah eosinofil akibat pemberian Extra Joss<sup>®</sup> berdasarkan variabel bebas dosis menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ( $p>0,05$ ). Interaksi antara variabel bebas lamanya pemejanan dengan variabel bebas dosis terdapat perbedaan yang bermakna ( $p<0,05$ ). Hal ini menunjukkan adanya interaksi antara kedua variabel bebas tersebut, maka lamanya pemejanan dan semakin tinggi peringkat dosis akan mempengaruhi jumlah eosinofil.

Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa pemberian ketiga peringkat dosis Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari dapat mempengaruhi jumlah eosinofil namun perubahan ini bukan merupakan efek toksik Extra Joss<sup>®</sup> karena masih dalam kisaran harga normal eosinofil (0,09-0,63 %). Gambaran pemeriksaan eosinofil pada tikus jantan akibat pemberian Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari dapat dilihat pada tabel X dan gambar 14.

Tabel X. Gambaran eosinofil (%) pada tikus jantan akibat pemberian Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari

Komponen	Kelompok	n	Mean $\pm$ SE hari ke-		
			0	30	45
Eosinofil (%)	Kontrol	8	0,750 $\pm$ 0,412	1,000 $\pm$ 0,267	1,750 $\pm$ 0,620
	Dosis I	8	0,125 $\pm$ 0,125	0,375 $\pm$ 0,375	2,125 $\pm$ 0,479
	Dosis II	8	0,500 $\pm$ 0,378	0,250 $\pm$ 0,164	2,875 $\pm$ 0,639
	Dosis III	8	0,375 $\pm$ 0,263	1,250 $\pm$ 0,648	0,875 $\pm$ 0,479

Keterangan : Kontrol : Aquadest 12,5 ml/kgBB  
 Dosis I : Extra Joss<sup>®</sup> 1,512 g/kgBB  
 Dosis II : Extra Joss<sup>®</sup> 2,898 g/kgBB  
 Dosis III : Extra Joss<sup>®</sup> 5,556 g/kgBB



Gambar 14. Grafik gambaran eosinofil pada tikus jantan akibat pemberian Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari



## 4) Basofil

Perubahan jumlah basofil pada tikus jantan akibat pemberian Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari berdasarkan variabel bebas lamanya pemejanan dan variabel bebas dosis tidak menunjukkan perbedaan. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa pemberian ketiga peringkat dosis Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari tidak mempengaruhi jumlah basofil sehingga perubahan ini bukan merupakan efek toksik Extra Joss<sup>®</sup> karena harga basofil tersebut masih dalam kisaran harga normalnya (0,00 %). Gambaran pemeriksaan basofil pada tikus jantan akibat pemberian Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari dapat dilihat pada tabel XI.

Tabel XI. Gambaran basofil (%) pada tikus jantan akibat pemberian Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari

Komponen	Kelompok	n	Mean ± SE hari ke-		
			0	30	45
Basofil (%)	Kontrol	8	0,000 ± 0,000	0,000 ± 0,000	0,000 ± 0,000
	Dosis I	8	0,000 ± 0,000	0,000 ± 0,000	0,000 ± 0,000
	Dosis II	8	0,000 ± 0,000	0,000 ± 0,000	0,000 ± 0,000
	Dosis III	8	0,000 ± 0,000	0,000 ± 0,000	0,000 ± 0,000

Keterangan : Kontrol : Aquadest 12,5 ml/kgBB  
 Dosis I : Extra Joss<sup>®</sup> 1,512 g/kgBB  
 Dosis II : Extra Joss<sup>®</sup> 2,898 g/kgBB  
 Dosis III : Extra Joss<sup>®</sup> 5,556 g/kgBB

## 5) Limfosit

Limfosit memiliki 2 jenis utama, yaitu limfosit T (memberikan perlindungan terhadap infeksi virus dan menemukan serta merusak beberapa sel kanker) dan limfosit B (membentuk sel-sel yang menghasilkan antibodi atau sel plasma). Perubahan jumlah limfosit pada tikus jantan akibat pemberian Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari setelah diuji statistik *Univariate* berdasarkan variabel bebas lamanya pemejanan menunjukkan perbedaan yang bermakna ( $p > 0,05$ ) antara hari ke-0 dengan hari ke-30 dimana jumlah limfosit mengalami kenaikan. Kenaikan jumlah limfosit ini disebabkan oleh adanya infeksi virus.

Pada perubahan harga limfosit akibat pemberian Extra Joss<sup>®</sup> berdasarkan variabel bebas dosis menunjukkan perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ) antara kelompok kontrol dengan semua peringkat dosis dimana harga limfosit mengalami penurunan. Interaksi antara variabel bebas lamanya pemejanan dengan variabel bebas dosis terdapat perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ). Hal ini

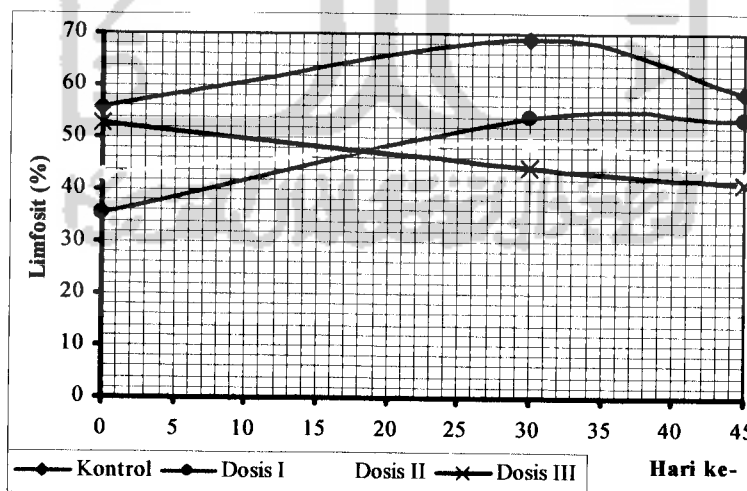
menunjukkan adanya interaksi antara kedua variabel bebas tersebut, maka lamanya pemejanan dan semakin tinggi peringkat dosis akan mempengaruhi jumlah limfosit.

Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa pemberian ketiga peringkat dosis Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari dapat mempengaruhi jumlah limfosit namun perubahan ini bukan merupakan efek toksik Extra Joss<sup>®</sup> karena masih dalam kisaran harga normal limfosit (57,6-83,2 %). Gambaran pemeriksaan limfosit pada tikus jantan akibat pemberian Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari dapat dilihat pada tabel XII dan gambar 15.

Tabel XII. Gambaran limfosit (%) pada tikus jantan akibat pemberian Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari

Komponen	Kelompok	n	Mean $\pm$ SE hari ke-		
			0	30	45
Limfosit (%)	Kontrol	8	55,750 $\pm$ 3,654	68,750 $\pm$ 2,297	58,375 $\pm$ 4,621
	Dosis I	8	35,250 $\pm$ 5,147	53,875 $\pm$ 3,430	53,625 $\pm$ 4,123
	Dosis II	8	43,250 $\pm$ 4,628	49,375 $\pm$ 4,551	42,250 $\pm$ 2,389
	Dosis III	8	52,625 $\pm$ 3,223	44,125 $\pm$ 3,578	41,250 $\pm$ 3,668

Keterangan : Kontrol : Aquadest 12,5 ml/kgBB  
 Dosis I : Extra Joss<sup>®</sup> 1,512 g/kgBB  
 Dosis II : Extra Joss<sup>®</sup> 2,898 g/kgBB  
 Dosis III : Extra Joss<sup>®</sup> 5,556 g/kgBB



Gambar 15. Grafik gambaran limfosit pada tikus jantan akibat pemberian Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari

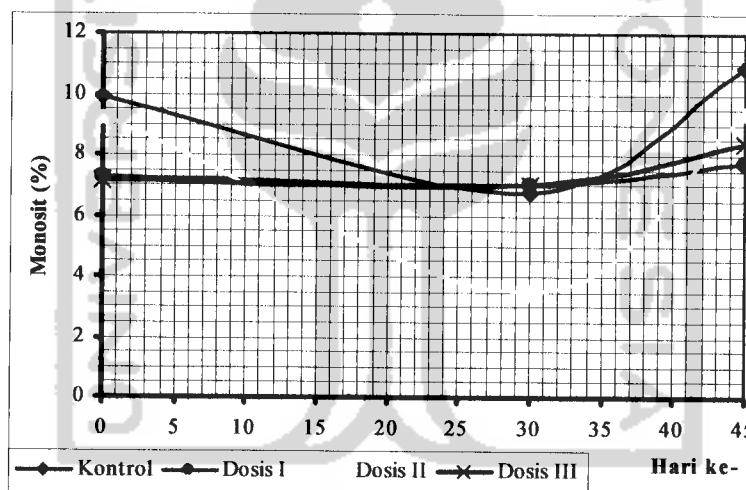
## 6) Monosit

Gambaran pemeriksaan monosit pada tikus jantan akibat pemberian Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari dapat dilihat pada tabel XIII dan gambar 16.

Tabel XIII. Gambaran monosit (%) pada tikus jantan akibat pemberian Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari

Komponen	Kelompok	n	Mean $\pm$ SE hari ke-		
			0	30	45
Monosit (%)	Kontrol	8	9,875 $\pm$ 1,540	6,750 $\pm$ 1,623	10,875 $\pm$ 1,043
	Dosis I	8	7,250 $\pm$ 1,666	7,000 $\pm$ 0,886	7,750 $\pm$ 1,810
	Dosis II	8	9,250 $\pm$ 1,790	3,500 $\pm$ 0,681	9,375 $\pm$ 1,668
	Dosis III	8	7,125 $\pm$ 1,481	7,000 $\pm$ 1,711	8,375 $\pm$ 1,463

Keterangan : Kontrol : Aquadest 12,5 ml/kgBB  
 Dosis I : Extra Joss<sup>®</sup> 1,512 g/kgBB  
 Dosis II : Extra Joss<sup>®</sup> 2,898 g/kgBB  
 Dosis III : Extra Joss<sup>®</sup> 5,556 g/kgBB



Gambar 16. Grafik gambaran monosit pada tikus jantan akibat pemberian Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari

Perubahan jumlah monosit pada tikus jantan akibat pemberian Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari setelah diuji statistik *Univariate* berdasarkan variabel bebas lamanya pemejangan menunjukkan perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ) yaitu antara hari ke-30 dengan hari ke-45 dimana jumlah monosit mengalami kenaikan. Kenaikan jumlah monosit ini disebabkan oleh adanya peradangan atau infeksi yang bersifat kronis. Pada perubahan jumlah monosit akibat pemberian Extra Joss<sup>®</sup> berdasarkan variabel bebas dosis menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ( $p > 0,05$ ). Interaksi antara variabel bebas lamanya pemejangan dengan variabel bebas dosis menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ( $p > 0,05$ ). Hal

ini menunjukkan tidak adanya interaksi antara kedua variabel bebas tersebut, maka semakin lamanya pemejanan dan semakin tinggi peringkat dosis tidak akan mempengaruhi jumlah monosit.

Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa pemberian ketiga peringkat dosis Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari dapat mempengaruhi jumlah monosit namun perubahan ini bukan merupakan efek toksik Extra Joss<sup>®</sup> karena perubahan harga monosit tersebut tidak berbeda bermakna bila dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Nilai signifikansi pemeriksaan hematologi tikus jantan akibat pemberian Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari berdasarkan variabel bebas lamanya pemejanan dan variabel bebas dosis serta interaksi antara variabel bebas lamanya pemejanan dan dosis dapat dilihat pada tabel XIV, XV dan XVI.

Tabel XIV. Signifikansi pemeriksaan hematologi tikus jantan akibat pemberian Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari berdasarkan variabel bebas lamanya pemejanan

Komponen	Nilai signifikansi	Keterangan
RBC	0,000	Berbeda signifikan
WBC	0,301	Berbeda tidak signifikan
Hb	0,636	Berbeda tidak signifikan
PCV	0,129	Berbeda tidak signifikan
Neutrofil Muda	-	Tidak berbeda
Neutrofil Tersegmentasi	0,083	Berbeda tidak signifikan
Eosinofil	0,000	Berbeda signifikan
Basofil	-	Tidak berbeda
Limfosit	0,027	Berbeda signifikan
Monosit	0,014	Berbeda signifikan

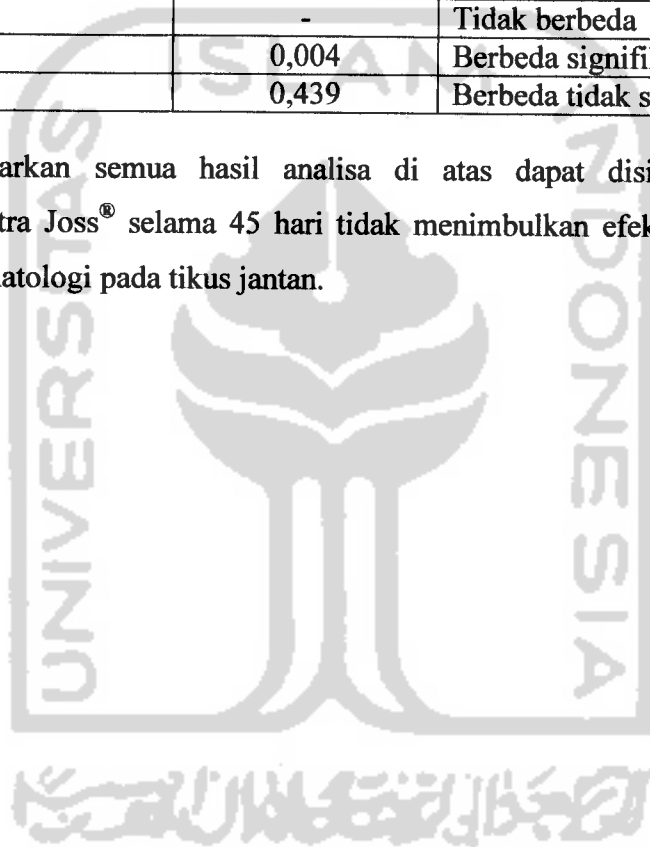
Tabel XV. Signifikansi pemeriksaan hematologi tikus jantan akibat pemberian Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari berdasarkan variabel bebas dosis

Komponen	Nilai signifikansi	Keterangan
RBC	0,417	Berbeda tidak signifikan
WBC	0,414	Berbeda tidak signifikan
Hb	0,018	Berbeda signifikan
PCV	0,979	Berbeda tidak signifikan
Neutrofil Muda	-	Tidak berbeda
Neutrofil Tersegmentasi	0,000	Berbeda signifikan
Eosinofil	0,625	Berbeda tidak signifikan
Basofil	-	Tidak berbeda
Limfosit	0,000	Berbeda signifikan
Monosit	0,372	Berbeda tidak signifikan

Tabel XVI. Signifikansi pemeriksaan hematologi tikus jantan akibat pemberian Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari berdasarkan variabel bebas lamanya pemejanaan\*dosis

Komponen	Nilai signifikansi	Keterangan
RBC	0,178	Berbeda tidak signifikan
WBC	0,011	Berbeda signifikan
Hb	0,008	Berbeda signifikan
PCV	0,103	Berbeda tidak signifikan
Neutrofil Muda	-	Tidak berbeda
Neutrofil Tersegmentasi	0,034	Berbeda signifikan
Eosinofil	0,043	Berbeda signifikan
Basofil	-	Tidak berbeda
Limfosit	0,004	Berbeda signifikan
Monosit	0,439	Berbeda tidak signifikan

Berdasarkan semua hasil analisa di atas dapat disimpulkan bahwa pemberian Extra Joss<sup>®</sup> selama 45 hari tidak menimbulkan efek toksik terhadap gambaran hematologi pada tikus jantan.



## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **A. Kesimpulan**

1. Pemberian Extra Joss<sup>®</sup> dosis 1,512; 2,898 dan 5,556 g/kgBB selama 45 hari tidak menimbulkan gejala toksik pada tikus jantan.
2. Pemberian Extra Joss<sup>®</sup> dosis 1,512; 2,898 dan 5,556 g/kgBB selama 45 hari tidak mempengaruhi perkembangan berat badan tikus jantan.
3. Pemberian Extra Joss<sup>®</sup> dosis 1,512; 2,898 dan 5,556 g/kgBB selama 45 hari tidak menimbulkan efek toksik terhadap gambaran hematologi pada tikus jantan.
4. Semakin lamanya pemejanan dan semakin tinggi peringkat dosis Extra Joss<sup>®</sup> dapat mempengaruhi gambaran hematologi pada tikus jantan.

#### **B. Saran**

1. Perlu dilakukan uji ketoksikan khusus berupa uji potensiasi untuk mendapatkan informasi yang lebih jauh tentang keamanan Extra Joss<sup>®</sup> apabila digunakan dengan senyawa lain.
2. Perlu dilakukan uji toksisitas pada produk-produk suplemen makanan yang lain.

## DAFTAR PUSTAKA

- Anonim, 2002, *Ginseng*, <http://www.chinese-herbs.org/ginseng> (diakses 04 Juni 2005).
- Anonim, 2003a, *Suplemen Makanan dan Klaim Kesehatan*, <http://www.republika.co.id/koran.asp> (diakses 27 Mei 2005).
- Anonim, 2003b, *Inositol*, [http://www.nutritionfocus.com/nutrition\\_supplementation/vitamins/inositol](http://www.nutritionfocus.com/nutrition_supplementation/vitamins/inositol) (diakses 21 Mei 2005).
- Anonim, 2004a, *Ketentuan Pokok Pengawasan Suplemen Makanan*, [www.pom.go.id/public/hukum\\_perundangan/pdf/final\\_keputusan\\_tampiran.pdf](http://www.pom.go.id/public/hukum_perundangan/pdf/final_keputusan_tampiran.pdf) (diakses 27 Mei 2005).
- Anonim, 2004b, *Taurine Supplement Information*, <http://www.bodybuildingforyou.com/Taurine/TaurineSupplementInformation-L-TaurineBenefits.htm> (diakses 21 Mei 2005).
- Anonim, 2005a, *EXTRA JOSS*, <http://www.extrajoss.com/xti/textabout2.txt> (diakses 26 Mei 2005).
- Anonim, 2005b, *Taurin, Riboflavin, Vitamin B3, Vitamin B6, Kafein, Aspartam, Asam Sitrat*, <http://en.wikipedia.org/wiki> (diakses 04 Agustus 2005).
- Anonim, 2005c, *All About Royal Jelly*, <http://www.draperbee.com/catalog/page6.htm> (diakses 04 Juni 2005).
- Anonim, 2005d, *Aspartam*, <http://www.info-sehat.com/nutri.php> (diakses 13 Juli 2005).
- Anonim, 2005e, *Nicotinamide (Vitamin B3)*, <http://www.greatvista-chemicals.com> (diakses 21 Mei 2005).
- Corwin, E. J., 2000, *Buku Saku Patofisiologi*, diterjemahkan oleh Brahm U. Pedit, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, 54.
- Darmansjah, I., 2001, *Cermati Klaim Suplemen Makanan*, <http://www.iwandarmansjah.web.id/popular.php?id=47> (diakses 27 Mei 2005).
- Dean, L. B., 2005, *Blood Groups and Red Cell Antigens*, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov> (diakses 23 Januari 2006).
- Donatus, I. A., 1990, *Toksikologi Pangan*, Edisi I, PAU Pangan dan Gizi, Universitas Gadjah Mada, Jogjakarta, 107, 125-131, 142-152, 163-172.

- Donatus, I. A., 2005, *Toksikologi Dasar*, Edisi 2, Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi Bagian Farmakologi dan Farmasi Klinik Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, 4, 113-114.
- Hodgson, E., and Levi, P. E., 2000, *A Text Book Of Modern Toxicology*, The Mc Graw Hill Companies, Singapore, 298.
- Kiefer, D., and Pantuso, T., 2003, *Panax Ginseng*, [http://www.aafp.org/afp/american\\_family\\_physician.htm](http://www.aafp.org/afp/american_family_physician.htm) (diakses 04 Juni 2005).
- Limited, C. C., 1999, *Anatomi Fisiologi Sistem Pernafasan dan Sistem Kardiovaskular*, Edisi 2, diterjemahkan oleh Andy Santosa Agustinus, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, 51-53, 67-68.
- Loomis, T. A., 1978, *Toksikologi Dasar*, Edisi Ketiga, diterjemahkan oleh Imono Argo Donatus, IKIP Semarang Press, Semarang, 3, 225-226, 233-238.
- Lu, F. C., 1995, *Toksikologi Dasar, Asas, Organ Sasaran dan Penilaian Risiko*, Edisi II, diterjemahkan oleh Edi, N., Zunilda, S.B., Iwan, D., Universitas Indonesia Press, Jakarta, 46-48, 85-98.
- Lunggana, I. M., 2002, *Suplemen Minuman, Isi Sama Klaim Beda*, <http://www.kompas.com/kompas-cetak/0208/19/dikbud/supl40.htm> (diakses 03 Mei 2006).
- Marlinda, I., 2001, *"Bahaya" Minuman Berenergi*, <http://www.majalahintisari.com> (diakses 04 Agustus 2005).
- Mitruka, B. M., and Rawnsley, H. M., 1981, *Clinical Biochemical and Hematological Reference Values in Normal Experimental Animals and Normal Humans*, 2<sup>nd</sup> edition, Year Book Medical Publishers Inc., East Wacker Drive Chicago, 33-35, 43-46, 50-51, 67.
- Mutschler, E., 1991, *Dinamika Obat*, Edisi V, diterjemahkan oleh Mathilda B. Widiyanto dan Anna Setiadi Ranti, Penerbit ITB, Bandung, 403-404, 603-604.
- Paget, G. E., 1970, *Methods in Toxicology*, Blackwell Scientific Publications, Oxford and Edinburgh, 53.
- Palupi, D. H., dan Hidayat, T., 2005, *Pertaruhan "Berbahaya" Bintang Toedjoe*, [http://www.swa.co.id/swamajalah/praktik/details.php\\_p1-13](http://www.swa.co.id/swamajalah/praktik/details.php_p1-13) (diakses 27 Mei 2005).
- Price, S. A., and Wilson, L. M., 1994, *Patofisiologi*, diterjemahkan oleh Peter Anugerah, edisi IV, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, 223-261.



Sunaryo, R., 1995, Perangsang Susunan Saraf Pusat, di Ganiswarna, S. G., *Farmakologi dan Terapi*, Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran UI, Jakarta, 226-227, 229.

Tjay, T. H., dan Rahardja, K., 2002, *Obat-obat Penting, Khasiat, Penggunaan, dan Efek-efek Sampingnya*, Edisi V, P.T. Elex Media Komputindo kelompok Gramedia, Jakarta, 253, 710, 804-805.

Walujani, A., 2003, *Mengawasi Suplemen, Melindungi Konsumen*, <http://www.kompas-cetak/0305/11/fokus/306422.htm> (diakses 07 Juni 2005).



## Lampiran 1. Surat keterangan hewan uji

**PENGEMBANGAN HEWAN PERCOBAAN MANDIRI ( PHPM )  
KENTINGAN RT.04 RW.09 SINDUMARTANI NGEPLAK  
SLEMAN JOGJAKARTA  
Telp.: 081 578 043 110**

**SURAT KETERANGAN**

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : **Sumarna**

selaku koordinator Pengembangan Hewan Percobaan Mandiri ( PHPM )  
menerangkan bahwa yang digunakan pada penelitian :

Judul : EFEK TOKSIK EXTRA JOSS<sup>®</sup> TERHADAP  
GAMBARAN HEMATOLOGI PADA TIKUS  
JANTAN

Peneliti : Prasetya Anang Baja, dkk ( 4 orang )

Institusi : Jurusan Farmasi Fakultas MIPA UH

NIM : 02613011

merupakan hewan uji dengan spesifikasi :

Tikus Galur : Wistar

Umur : 2-3 bulan

Keterangan : Sehat

Jenis kelamin : Jantan

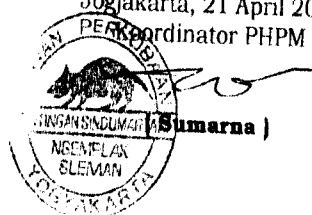
Jumlah : 40 ekor

Asal usul hewan : Unit Pengembangan Hewan Percobaan  
( UPHP ) UGM Jogjakarta

yang pengelolaannya telah disesuaikan dengan standar baku  
penelitian. Demikian surat keterangan ini dibuat untuk dapat  
digunakan sebaik-baiknya.

Jogjakarta, 21 April 2005

Koordinator PHPM



Lampiran 2. Perhitungan dosis pemberian dan peringkat dosis masing-masing kelompok tikus

1 sachet Extra Joss<sup>®</sup> = 4 gram

Dosis maksimal terapi manusia = 3 sachet perhari  
 = 3 x 4 gram  
 = 12 gram

Angka konversi untuk tikus dengan berat badan rata-rata 200 gram adalah 0,018

Jadi dosis terendah untuk tikus adalah =  $\frac{70 \text{ kg}}{50 \text{ kg}} \times 0,018 \times 12 \text{ gram}$   
 = 0,3024 gram/200 gBB  
 = 1,512 gram/kgBB

Batas kelarutan 1 sachet Extra Joss<sup>®</sup> berisi 4 gram adalah 9 ml.

Perhitungan stock =  $\frac{4 \text{ gram}}{9 \text{ ml}}$   
 = 0,444 g/ml

Volume pemberian maksimal adalah 5 ml untuk berat tikus 100 gram namun karena terdapat kesulitan dalam teknik pemberian secara oral maka digunakan volume pemberian maksimal 5 ml untuk berat tikus 200 gram.

Dosis tertinggi berdasarkan batas kelarutan dari Extra Joss<sup>®</sup> untuk tikus adalah

= stock x  $\frac{1}{2}$  volume pemberian maksimal  
 = 0,444 g/ml x 2,5 ml  
 = 1,111 g/200 gBB  
 = 5,556 g/kgBB

Bila peringkat dosis terendah dan tertinggi sudah ditemukan, selanjutnya peringkat dosis antaranya ditetapkan berdasarkan faktor interval atau kelipatan tetap. Faktor kelipatan tetap yang diperoleh adalah 1,92 maka dapat dikelompokkan peringkat dosis pemberian pada hewan uji, yaitu sebagai berikut :

Kontrol : Aquadest 12,5 ml/kgBB  
 Dosis I : Extra Joss<sup>®</sup> 1,512 g/kgBB  
 Dosis II : Extra Joss<sup>®</sup> 2,898 g/kgBB  
 Dosis III : Extra Joss<sup>®</sup> 5,556 g/kgBB

Lampiran 3a. Hasil pengamatan gejala klinis tikus jantan kelompok kontrol

Pengamatan		Gejala/perilaku	Hari ke- (+/-)															
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10						
SSP dan Somatomotor	Perilaku	Perubahan sikap	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
		Vokalisasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Gelisah	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Sedasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Gerakan	Kedutan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Tremor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Ataksia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Katatonnia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Paralisis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Konvulsi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Keterpaksaan gerak	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Kereaktifan terhadap rangsang	Keberangasan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Kepasifan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Anestesia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Hiperestesia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Refleks serebral dan spinal	Lemah	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	Tidak ada	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Tonus otot	Kekakuan, kelembekan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Sistem Syaraf Otonom	Ukuran pupil	Miosis, midriasis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	Sekresi	Salivasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Lakrimasi		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Pernafasan	Lubang hidung	Mengeluarkan kotoran	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Sifat dan laju nafas	Bradipnea	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Dispnea	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Pernafasan <i>Cheyne-Stokes</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Pernafasan <i>Kussmaul</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Kardiovaskular	Palpitasi daerah kardiak	Getaran	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Bradikardia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Aritmia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Denyut kuat/lemah	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Saluran Cerna	Peristiwa perut	Diare	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Konstipasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Bentuk abdomen	Flatulen, kontraksi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Konsistensi tinja dan warna	Tidak berbentuk	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Hitam atau coklat		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Genitourinasi	Vulva, kelenjar mammae	Bengkak	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Penis	Prolap	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Daerah perineal	Kotor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Kulit dan Bulu	Warna, tekanan, keutuhan	Kemerahan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Kelembekan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Pelepuhan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Piloereksi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Membran Mukosa	Konjungtiva, mulut	Mengeluarkan mukus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Kongesti	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Perdarahan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Sianosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Kekuningan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mata	Kelopak mata	Ptosia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Bola mata	Eksoftalmus, nistagmus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Transparansi	Buram	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Lain-lain	Suhu rektum	Subnormal, meningkat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Tempat penyuntikan	Bengkak	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Kondisi umum	Sikap abnormal, kurus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Keterangan : + = menunjukkan gejala klinis

- = tidak menunjukkan gejala klinis

Lampiran 3a. (lanjutan)

Pengamatan		Gejala/perilaku	Hari ke- (+/-)																			
			11	12	13	14	15	16	17	18	19	20										
SSP dan Somatomotor	Perilaku	Perubahan sikap	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
		Vokalisasi	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
		Gelisah	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
		Sedasi	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
	Gerakan	Kedutan	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
		Tremor	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
		Ataksia	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
		Katatonia	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
		Paralisis	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
		Konvulsi	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
		Keterpaksaan gerak	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
	Kereaktifan terhadap rangsang	Keberangasan	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
		Kepasifan	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
		Anestesia	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
		Hiperestesia	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
Refleks serebral dan spinal	Lemah	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
	Tidak ada	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
Tonus otot	Kekakuan, kelembekan	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
Sistem Syaraf Otonom	Ukuran pupil	Miosis, midriasis	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
	Sekresi	Salivasi	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
Lakrimasi		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
Pernafasan	Lubang hidung	Mengeluarkan kotoran	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
	Sifat dan laju nafas	Bradipnea	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
		Dispnea	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
		Pernafasan <i>Cheyne-Stokes</i>	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
		Pernafasan <i>Kussmaul</i>	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
Kardiovaskular	Palpitasi daerah kardiak	Getaran	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
		Bradikardia	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
		Aritmia	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
		Denyut kuat/lemah	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
Saluran Cerna	Peristiwa perut	Diare	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
		Konstipasi	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
	Bentuk abdomen	Flatulen, kontraksi	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
	Konsistensi tinja dan warna	Tidak berbentuk	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Hitam atau coklat		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
Genitourinasi	Vulva, kelenjar mammae	Bengkak	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
		Penis	Prolap	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	Daerah perineal	Kotor	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
Kulit dan Bulu	Warna, tekanan, keutuhan	Kemerahan	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
		Kelembekan	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
		Pelepuhan	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
		Piloereksi	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Membran Mukosa	Konjungtiva, mulut	Mengeluarkan mukus	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
		Kongesti	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
		Perdarahan	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
		Sianosis	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
		Kekuningan	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Mata	Kelopak mata	Ptosia	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
	Bola mata	Eksoftalmus, nistagmus	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
	Transparansi	Buram	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
Lain-lain	Suhu rektum	Subnormal, meningkat	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
	Tempat penyuntikan	Bengkak	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
	Kondisi umum	Sikap abnormal, kurus	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	

Keterangan : + = menunjukkan gejala klinis

- = tidak menunjukkan gejala klinis

Lampiran 3a. (lanjutan)

Pengamatan		Gejala/perilaku	Hari ke- (+/-)													
			21	22	23	24	25	26	27	28	29	30				
SSP dan Somatomotor	Perilaku	Perubahan sikap	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Vokalisasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Gelisah	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Sedasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Gerakan	Kedutan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Tremor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Ataksia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Katatonnia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Paralisis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Konvulsi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Keterpaksaan gerak	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Kereaktifan terhadap rangsang	Keberangasan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Kepasifan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Anestesia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Hiperestesia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Refleks serebral dan spinal	Lemah	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tidak ada		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Tonus otot	Kekakuan, kelembekan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Sistem Syaraf Otonom	Ukuran pupil	Miosis, midriasis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Salivasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Sekresi	Lakrimasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pernafasan	Lubang hidung	Mengeluarkan kotoran	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Bradipnea	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Sifat dan laju nafas	Dispnea	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Pernafasan <i>Cheyne-Stokes</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Pernafasan <i>Kussmaul</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kardiovaskular	Palpitasi daerah kardiak	Getaran	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Bradikardia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Aritmia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Denyut kuat/lemah	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Saluran Cerna	Peristiwa perut	Diare	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Konstipasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Bentuk abdomen	Flatulen, kontraksi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Konsistensi tinja dan warna	Tidak berbentuk	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Hitam atau coklat		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Genitourinasi	Vulva, kelenjar mammae	Bengkak	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Penis	Prolap	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Daerah perineal	Kotor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kulit dan Bulu	Warna, tekanan, keutuhan	Kemerahan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Kelembekan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Pelepuhan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Piloereksi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Membran Mukosa	Konjungtiva, mulut	Mengeluarkan mukus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Kongesti	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Perdarahan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Sianosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Kekuningan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mata	Kelopak mata	Ptosia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Bola mata	Eksoftalmus, nistagmus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Transparansi	Buram	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lain-lain	Suhu rektum	Subnormal, meningkat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Tempat penyuntikan	Bengkak	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Kondisi umum	Sikap abnormal, kurus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Keterangan : + = menunjukkan gejala klinis

- = tidak menunjukkan gejala klinis

## Lampiran 3a. (lanjutan)

Pengamatan		Gejala/perilaku	Hari ke- (+/-)													
			31	32	33	34	35	36	37	38	39	40				
SSP dan Somatomotor	Perilaku	Perubahan sikap	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
		Vokalisasi	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
		Gelisah	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
		Sedasi	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	Gerakan	Kedutan	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
		Tremor	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
		Ataksia	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
		Katatonnia	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
		Paralisis	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
		Konvulsi	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
		Keterpaksaan gerak	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	Kereaktifan terhadap rangsang	Keberangasan	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
		Kepasifan	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
		Anestesia	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
		Hiperestesia	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Refleks serebral dan spinal	Lemah	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
	Tidak ada	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
Tonus otot	Kekakuan, kelembekan	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
Sistem Syaraf Otonom	Ukuran pupil	Miosis, midriasis	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
	Sekresi	Salivasi	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
Lakrimasi		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
Pernafasan	Lubang hidung	Mengeluarkan kotoran	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
	Sifat dan laju nafas	Bradipnea	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
		Dispnea	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
		Pernafasan <i>Cheyne-Stokes</i>	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
Pernafasan <i>Kussmaul</i>	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
Kardiovaskular	Palpitasi daerah kardiak	Getaran	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
		Bradikardia	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
		Aritmia	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
		Denyut kuat/lemah	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
Saluran Cerna	Peristiwa perut	Diare	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
		Konstipasi	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
	Bentuk abdomen	Flatulen, kontraksi	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
	Konsistensi tinja dan warna	Tidak berbentuk	.	+	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
Hitam atau coklat		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
Genitourinasi	Vulva, kelenjar mammae	Bengkak	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
		Penis	Prolap	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
	Daerah perineal	Kotor	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
Kulit dan Bulu	Warna, tekanan, keutuhan	Kemerahan	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
		Kelembekan	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
		Pelepuhan	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
		Piloereksi	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
Membran Mukosa	Konjungtiva, mulut	Mengeluarkan mukus	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
		Kongesti	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.			
		Perdarahan	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.			
		Sianosis	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.			
		Kekuningan	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.			
Mata	Kelopak mata	Ptosia	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.			
	Bola mata	Eksoftalmus, nistagmus	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.				
	Transparansi	Buram	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.				
Lain-lain	Suhu rektum	Subnormal, meningkat	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.				
	Tempat penyuntikan	Bengkak	.	.	.	.	.	.	.	.	.					
	Kondisi umum	Sikap abnormal, kurus	.	.	.	.	.	.	.	.	.					

Keterangan : + = menunjukkan gejala klinis

- = tidak menunjukkan gejala klinis

Lampiran 3a. (lanjutan)

Pengamatan		Gejala/perilaku	Hari ke- (+/-)				
			41	42	43	44	45
SSP dan Somatomotor	Perilaku	Perubahan sikap	-	-	-	-	-
		Vokalisasi	-	-	-	-	-
		Gelisah	-	-	-	-	-
		Sedasi	-	-	-	-	-
	Gerakan	Kedutan	-	-	-	-	-
		Tremor	-	-	-	-	-
		Ataksia	-	-	-	-	-
		Katatonnia	-	-	-	-	-
		Paralisis	-	-	-	-	-
		Konvulsi	-	-	-	-	-
		Keterpaksaan gerak	-	-	-	-	-
		Keberangasan	-	-	-	-	-
	Kereaktifan terhadap rangsang	Kepasifan	-	-	-	-	-
		Anestesia	-	-	-	-	-
		Hiperestesia	-	-	-	-	-
		Refleks serebral dan spinal	Lemah	-	-	-	-
	Tidak ada	-	-	-	-		
Tonus otot	Kekakuan, kelembekan	-	-	-	-		
Sistem Syaraf Otonom	Ukuran pupil	Miosis, midriasis	-	-	-	-	
	Sekresi	Salivasi	-	-	-	-	
		Lakrimasi	-	-	-	-	
Pernafasan	Lubang hidung	Mengeluarkan kotoran	-	-	-	-	
	Sifat dan laju nafas	Bradipnea	-	-	-	-	
		Dispnea	-	-	-	-	
		Pernafasan <i>Cheyne-Stokes</i>	-	-	-	-	
	Pernafasan <i>Kussmaul</i>	-	-	-	-		
Kardiovaskular	Palpitasi daerah kardiak	Getaran	-	-	-	-	
		Bradikardia	-	-	-	-	
		Aritmia	-	-	-	-	
		Denyut kuat/lemah	-	-	-	-	
Saluran Cerna	Peristiwa perut	Diare	-	-	-	-	
		Konstipasi	-	-	-	-	
	Bentuk abdomen	Flatulen, kontraksi	-	-	-	-	
	Konsistensi tinja dan warna	Tidak berbentuk	-	-	-	-	
	Hitam atau coklat	-	-	+	-	+	
Genitourinasi	Vulva, kelenjar mammae	Bengkak	-	-	-	-	
		Penis	Prolap	-	-	-	-
	Daerah perineal	Kotor	-	-	-	-	
Kulit dan Bulu	Warna, tekanan, keutuhan	Kemerahan	-	-	-	-	
		Kelembekan	-	-	-	-	
		Pelepuhan	-	-	-	-	
		Piloereksi	-	-	-	-	
Membran Mukosa	Konjungtiva, mulut	Mengeluarkan mukus	-	-	-	-	
		Kongesti	-	-	-	-	
		Perdarahan	-	-	-	-	
		Sianosis	-	-	-	-	
		Kekuningan	-	-	-	-	
Mata	Kelopak mata	Ptosia	-	-	-	-	
	Bola mata	Eksoftalmus, nistagmus	-	-	-	-	
	Transparansi	Buram	-	-	-	-	
Lain-lain	Suhu rektum	Subnormal, meningkat	-	-	-	-	
	Tempat penyuntikan	Bengkak	-	-	-	-	
	Kondisi umum	Sikap abnormal, kurus	-	-	-	-	

Keterangan : + = menunjukkan gejala klinis

- = tidak menunjukkan gejala klinis



Lampiran 3b. Hasil pengamatan gejala klinis tikus jantan kelompok dosis I

Pengamatan		Gejala/perilaku	Hari ke- (+/-)											
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
SSP dan Somatomotor	Perilaku	Perubahan sikap	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Vokalisasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Gelisah	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Sedasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Gerakan	Kedutan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Tremor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Ataksia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Katatonian	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Paralisis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Konvulsi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Keterpaksaan gerak	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Kereaktifan terhadap rangsang	Keberangasan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Kepasifan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Anestesia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Hiperestesia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Refleks serebral dan spinal	Lemah	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Tidak ada	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Tonus otot	Kekakuan, kelembekan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Sistem Syaraf Otonom	Ukuran pupil	Miosis, midriasis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Sekresi	Salivasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Lakrimasi		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Pernafasan	Lubang hidung	Mengeluarkan kotoran	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Sifat dan laju nafas	Bradipnea	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Dispnea	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Pernafasan <i>Cheyne-Stokes</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Pernafasan <i>Kussmaul</i>		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Kardiovaskular	Palpitasi daerah kardiak	Getaran	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Bradikardia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Aritmia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Denyut kuat/lemah	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Saluran Cerna	Peristiwa perut	Diare	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Konstipasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Bentuk abdomen	Flatulen, kontraksi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Konsistensi tinja dan warna	Tidak berbentuk	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-
Hitam atau coklat		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Genitourinasi	Vulva, kelenjar mammae	Bengkak	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Penis	Prolap	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Daerah perineal	Kotor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Kulit dan Bulu	Warna, tekanan, keutuhan	Kemerahan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Kelembekan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Pelepuhan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Piloereksi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Membran Mukosa	Konjungtiva, mulut	Mengeluarkan mukus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Kongesti	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Perdarahan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Sianosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Kekuningan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Mata	Kelopak mata	Ptosias	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Bola mata	Eksoftalmus, nistagmus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Transparansi	Buram	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Lain-lain	Suhu rektum	Subnormal, meningkat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Tempat penyuntikan	Bengkak	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Kondisi umum	Sikap abnormal, kurus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Keterangan : + = menunjukkan gejala klinis  
 - = tidak menunjukkan gejala klinis

## Lampiran 3b. (lanjutan)

Pengamatan		Gejala/perilaku	Hari ke- (+/-)																			
			11	12	13	14	15	16	17	18	19	20										
SSP dan Somatomotor	Perilaku	Perubahan sikap	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Vokalisasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Gelisah	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Sedasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Gerakan	Kedutan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Tremor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Ataksia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Katatonnia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Paralisis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Konvulsi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Keterpaksaan gerak	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Kereaktifan terhadap rangsang	Keberangasan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Kepasifan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Anestesia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Hiperestesia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Refleks serebral dan spinal	Lemah	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Tidak ada	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Tonus otot	Kekakuan, kelembekan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Sistem Syaraf Otonom	Ukuran pupil	Miosis, midriasis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Sekresi	Salivasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Pernafasan		Lubang hidung	Mengeluarkan kotoran	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Bradipnea		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Sifat dan laju nafas	Dispnea	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Pernafasan <i>Cheyne-Stokes</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Pernafasan <i>Kussmaul</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Kardiovaskular	Palpitasi daerah kardiak	Getaran	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Bradikardia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Aritmia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Denyut kuat/lemah	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Saluran Cerna	Peristiwa perut	Diare	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Konstipasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Bentuk abdomen	Flatulen, kontraksi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Gemitourinasi	Vulva, kelenjar mammae	Tidak berbentuk	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Hitam atau coklat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kulit dan Bulu	Warna, tekanan, keutuhan	Bengkak	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Prolap	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Kotor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Membran Mukosa	Konjungtiva, mulut	Kemerahan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Kelembekan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Pelepuhan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Piloereksi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Mengeluarkan mukus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mata	Kelopak mata	Kongesti	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Perdarahan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Sianosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lain-lain	Tempat penyuntikan	Kekuningan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Ptosia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Eksoftalmus, nistagmus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kondisi umum	Sikap abnormal, kurus	Buram	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Subnormal, meningkat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Keterangan : + = menunjukkan gejala klinis

- = tidak menunjukkan gejala klinis

## Lampiran 3b. (lanjutan)

Pengamatan		Gejala/perilaku	Hari ke- (+/-)											
			21	22	23	24	25	26	27	28	29	30		
SSP dan Somatomotor	Perilaku	Perubahan sikap	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Vokalisasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Gelisah	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Sedasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Gerakan	Kedutan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Tremor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Ataksia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Katatonnia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Paralisis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Konvulsi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Keterpaksaan gerak	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Kereaktifan terhadap rangsang	Keberangasan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Kepasifan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Anestesia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Hiperestesia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Refleks serebral dan spinal	Lemah	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	
	Tidak ada	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Tonus otot	Kekakuan, kelembekan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Sistem Syaraf Otonom	Ukuran pupil	Miosis, midriasis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Sekresi	Salivasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Lakrimasi		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Pernafasan	Lubang hidung	Mengeluarkan kotoran	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Bradipnea	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Sifat dan laju nafas	Dispnea	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Pernafasan <i>Cheyne-Stokes</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Pernafasan <i>Kussmaul</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Kardiovaskular	Palpitasi daerah kardiak	Getaran	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Bradikardia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Aritmia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Denyut kuat/lemah	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Saluran Cerna	Peristiwa perut	Diare	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Konstipasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Bentuk abdomen	Flatulen, kontraksi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Konsistensi tinja dan warna	Tidak berbentuk	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Genitourinasi	Vulva, kelenjar mamac	Hitam atau coklat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Bengkak	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Penis	Prolap	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Kulit dan Bulu	Daerah perineal	Kotor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Warna, tekanan, keutuhan	Kemerahan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			Kelembekan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			Pelepuhan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Piloereksi	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Membran Mukosa	Konjungtiva, mulut	Mengeluarkan mukus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Kongesti	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Perdarahan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Sianosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Kekuningan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Mata	Kelopak mata	Ptosia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Bola mata	Eksoftalmus, nistagmus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Transparansi	Buram	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Lain-lain	Suhu rektum	Subnormal, meningkat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Tempat penyuntikan	Bengkak	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Kondisi umum	Sikap abnormal, kurus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Keterangan : + = menunjukkan gejala klinis

- = tidak menunjukkan gejala klinis

## Lampiran 3b. (lanjutan)

Pengamatan		Gejala/perilaku	Hari ke- (+ / -)													
			31	32	33	34	35	36	37	38	39	40				
SSP dan Somatomotor	Perilaku	Perubahan sikap	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
		Vokalisasi	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
		Gelisah	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
		Sedasi	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	Gerakan	Kedutan	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
		Tremor	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
		Ataksia	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
		Katatonía	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
		Paralisis	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
		Konvulsi	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
		Keterpaksaan gerak	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	Kereaktifan terhadap rangsang	Keberangasan	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
		Kepasifan	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
		Anestesia	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
		Hiperestesia	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	Refleks serebral dan spinal	Lemah	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Tidak ada		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
Tonus otot	Kekakuan, kelembekan	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
Sistem Syaraf Otonom	Ukuran pupil	Miosis, midriasis	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
	Sekresi	Salivasi	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
Lakrimasi		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
Pernafasan	Lubang hidung	Mengeluarkan kotoran	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
		Bradipnea	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
	Sifat dan laju nafas	Dispnea	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
		Pernafasan <i>Cheyne-Stokes</i>	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
		Pernafasan <i>Kussmaul</i>	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
Kardiovaskular	Palpitasi daerah kardiak	Getaran	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
		Bradikardia	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
		Aritmia	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
		Denyut kuat/lemah	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
Saluran Cerna	Peristiwa perut	Diare	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
		Konstipasi	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
	Bentuk abdomen	Flatulen, kontraksi	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
	Konsistensi tinja dan warna	Tidak berbentuk	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
Hitam atau coklat		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
Genitourinasi	Vulva, kelenjar mamac	Bengkak	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
		Penis	Prolap	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
	Daerah perineal	Kotor	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
Kulit dan Bulu	Warna, tekanan, keutuhan	Kemerahan	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
		Kelembekan	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
		Pelepuhan	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
		Piloereksi	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
Membran Mukosa	Konjungtiva, mulut	Mengeluarkan mukus	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
		Kongesti	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
		Perdarahan	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
		Sianosis	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
		Kekuningan	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
Mata	Kelopak mata	Ptosís	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.			
	Bola mata	Eksoftalmus, nistagmus	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.			
	Transparansi	Buram	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.			
Lain-lain	Suhu rektum	Subnormal, meningkat	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.			
	Tempat penyuntikan	Bengkak	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.			
	Kondisi umum	Sikap abnormal, kurus	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.			

Keterangan : + = menunjukkan gejala klinis  
 - = tidak menunjukkan gejala klinis

## Lampiran 3b. (lanjutan)

Pengamatan		Gejala/perilaku	Hari ke- ( + / - )				
			41	42	43	44	45
SSP dan Somatomotor	Perilaku	Perubahan sikap	-	-	-	-	-
		Vokalisasi	-	-	-	-	-
		Gelisah	-	-	-	-	-
		Sedasi	-	-	-	-	-
	Gerakan	Kedutan	-	-	-	-	-
		Tremor	-	-	-	-	-
		Ataksia	-	-	-	-	-
		Katatonía	-	-	-	-	-
		Paralisis	-	-	-	-	-
		Konvulsi	-	-	-	-	-
		Keterpaksaan gerak	-	-	-	-	-
	Kereaktifan terhadap rangsang	Keberangasan	-	-	-	-	-
		Kepasifan	-	-	-	-	-
		Anestesia	-	-	-	-	-
		Hiperestesia	-	-	-	-	-
Refleks serebral dan spinal	Lemah	-	-	-	-	-	
	Tidak ada	-	-	-	-	-	
Tonus otot	Kekakuan, kelembekan	-	-	-	-	-	
Sistem Syaraf Otonom	Ukuran pupil	Miosis, midriasis	-	-	-	-	
	Sekresi	Salivasi	-	-	-	-	
Lakrimasi		-	-	-	-	-	
Pernafasan	Lubang hidung	Mengeluarkan kotoran	-	-	-	-	
	Sifat dan laju nafas	Bradipnea	-	-	-	-	
		Dispnea	-	-	-	-	
		Pernafasan <i>Cheyne-Stokes</i>	-	-	-	-	
		Pernafasan <i>Kussmaul</i>	-	-	-	-	
Kardiovaskular	Palpitasi daerah kardiak	Getaran	-	-	-	-	
		Bradikardia	-	-	-	-	
		Aritmia	-	-	-	-	
		Denyut kuat/lemah	-	-	-	-	
Saluran Cerna	Peristiwa perut	Diare	-	-	-	-	
		Konstipasi	-	-	-	-	
	Bentuk abdomen	Flatulen, kontraksi	-	-	-	-	
	Konsistensi tinja dan warna	Tidak berbentuk	-	-	-	-	
Hitam atau coklat		-	-	-	-		
Genitourinasi	Vulva, kelenjar mammae	Bengkak	-	-	-	-	
		Penis	Prolap	-	-	-	-
	Daerah perineal	Kotor	-	-	-	-	
Kulit dan Bulu	Warna, tekanan, keutuhan	Kemerahan	-	-	-	-	
		Kelembekan	-	-	-	-	
		Pelepuhan	-	-	-	-	
		Piloereksi	-	-	-	-	
Membran Mukosa	Konjungtiva, mulut	Mengeluarkan mukus	-	-	-	-	
		Kongesti	-	-	-	-	
		Perdarahan	-	-	-	-	
		Sianosis	-	-	-	-	
		Kekuningan	-	-	-	-	
Mata	Kelopak mata	Ptosís	-	-	-	-	
	Bola mata	Eksoftalmus, nistagmus	-	-	-	-	
	Transparansi	Buram	-	-	-	-	
Lain-lain	Suhu rektum	Subnormal, meningkat	-	-	-	-	
	Tempat penyuntikan	Bengkak	-	-	-	-	
	Kondisi umum	Sikap abnormal, kurus	-	-	-	-	

Keterangan : + = menunjukkan gejala klinis

- = tidak menunjukkan gejala klinis

Lampiran 3c. Hasil pengamatan gejala klinis tikus jantan kelompok dosis II

Pengamatan		Gejala/perilaku	Hari ke- (+/-)											
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
SSP dan Somatomotor	Perilaku	Perubahan sikap	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Vokalisasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Gelisah	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Sedasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Gerakan	Kedutan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Tremor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Ataksia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Katatonnia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Paralisis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Konvulsi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Keterpaksaan gerak	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Kereaktifan terhadap rangsang	Keberangasan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Kepasifan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Anestesia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Hiperestesia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Refleks serebral dan spinal	Lemah	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Tidak ada	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Tonus otot	Kekakuan, kelembekan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Sistem Syaraf Otonom	Ukuran pupil	Miosis, midriasis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Sekresi	Salivasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lakrimasi		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Pernafasan	Lubang hidung	Mengeluarkan kotoran	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Bradipnea	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Sifat dan laju nafas	Dispnea	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Pernafasan <i>Cheyne-Stokes</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Pernafasan <i>Kussmaul</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Kardiovaskular	Palpitasi daerah kardiak	Getaran	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Bradikardia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Aritmia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Denyut kuat/lemah	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Saluran Cerna	Peristiwa perut	Diare	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Konstipasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Bentuk abdomen	Flatulen, kontraksi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Konsistensi tinja dan warna	Tidak berbentuk	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-
Hitam atau coklat		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Genitourinasi	Vulva, kelenjar mammae	Bengkak	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Penis	Prolap	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Daerah perineal	Kotor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Kulit dan Bulu	Warna, tekanan, keutuhan	Kemerahan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Kelembekan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Pelepuhan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Piloereksi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Membran Mukosa	Konjungtiva, mulut	Mengeluarkan mukus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Kongesti	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Perdarahan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Sianosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Kekuningan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Mata	Kelopak mata	Ptosia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Bola mata	Eksoftalmus, nistagmus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Transparansi	Buram	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Lain-lain	Suhu rektum	Subnormal, meningkat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Tempat penyuntikan	Bengkak	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Kondisi umum	Sikap abnormal, kurus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Keterangan : + = menunjukkan gejala klinis  
 - = tidak menunjukkan gejala klinis

## Lampiran 3c. (lanjutan)

Pengamatan		Gejala/perilaku	Hari ke- (+ / -)																				
			11	12	13	14	15	16	17	18	19	20											
SSP dan Somatomotor	Perilaku	Perubahan sikap	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
		Vokalisasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Gelisah	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Sedasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Gerakan	Kedutan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Tremor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Ataksia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Katatonía	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Paralisis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Konvulsi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Keterpaksaan gerak	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Kereaktifan terhadap rangsang	Keberangasan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Kepasifan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Anestesia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Hiperestesia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Refleks serebral dan spinal	Lemah	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Tidak ada	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Tonus otot	Kekakuan, kelembekan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Sistem Syaraf Otonom	Ukuran pupil	Miosis, midriasis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Sekresi	Salivasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Lakrimasi		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Pernafasan	Lubang hidung	Mengeluarkan kotoran	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Sifat dan laju nafas	Bradipnea	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Dispnea	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Pernafasan <i>Cheyne-Stokes</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Pernafasan <i>Kussmaul</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Kardiovaskular	Palpitasi daerah kardiak	Getaran	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Bradikardia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Aritmia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Denyut kuat/lemah	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Saluran Cerna	Peristiwa perut	Diare	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Konstipasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Bentuk abdomen	Flatulen, kontraksi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Konsistensi tinja dan warna	Tidak berbentuk	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hitam atau coklat		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Genitourinasi	Vulva, kelenjar mamæ	Bengkak	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Penis	Prolap	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Daerah perineal	Kotor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Kulit dan Bulu	Warna, tekanan, keutuhan	Kemerahan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Kelembekan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Pelepuhan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Piloereksi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Membran Mukosa	Konjungtiva, mulut	Mengeluarkan mukus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Kongesti	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Perdarahan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Sianosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mata	Kelopak mata	Ptosís	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Bola mata	Eksoftalmus, nistagmus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Transparansi	Buram	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lain-lain	Suhu rektum	Subnormal, meningkat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Tempat penyuntikan	Bengkak	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Kondisi umum	Sikap abnormal, kurus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Keterangan : + = menunjukkan gejala klinis

- = tidak menunjukkan gejala klinis

## Lampiran 3c. (lanjutan)

Pengamatan		Gejala/perilaku	Hari ke- (+ / -)											
			21	22	23	24	25	26	27	28	29	30		
SSP dan Somatomotor	Perilaku	Perubahan sikap	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Vokalisasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Gelisah	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Sedasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Gerakan	Kedutan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Tremor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Ataksia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Katatonnia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Paralisis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Konvulsi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Keterpaksaan gerak	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Kereaktifan terhadap rangsang	Keberangasan	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Kepasifan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Anestesia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Hiperestesia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Refleks serebral dan spinal	Lemah	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Tidak ada	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Tonus otot	Kekakuan, kelembekan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Sistem Syaraf Otonom	Ukuran pupil	Miosis, midriasis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Sekresi	Salivasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Lakrimasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Pernafasan	Lubang hidung	Mengeluarkan kotoran	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Sifat dan laju nafas	Bradipnea	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Dispnea	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Pernafasan <i>Cheyne-Stokes</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Pernafasan <i>Kussmaul</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Kardiovaskular	Palpitasi daerah kardiak	Getaran	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Bradikardia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Aritmia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Denyut kuat/lemah	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Saluran Cerna	Peristiwa perut	Diare	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Konstipasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Bentuk abdomen	Flatulen, kontraksi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Konsistensi tinja dan warna	Tidak berbentuk	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Hitam atau coklat		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Genitourinasi	Vulva, kelenjar mammae	Bengkak	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Penis	Prolap	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Daerah perineal	Kotor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Kulit dan Bulu	Warna, tekanan, kecutuhan	Kemerahan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Kelembekan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Pelepuhan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Piloereksi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Membran Mukosa	Konjungtiva, mulut	Mengeluarkan mukus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Kongesti	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Perdarahan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Sianosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mata	Kelopak mata	Ptosia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Bola mata	Eksoftalmus, nistagmus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Transparansi	Buram	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lain-lain	Suhu rektum	Subnormal, meningkat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Tempat penyuntikan	Bengkak	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Kondisi umum	Sikap abnormal, kurus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Keterangan : + = menunjukkan gejala klinis

- = tidak menunjukkan gejala klinis



## Lampiran 3c. (lanjutan)

Pengamatan		Gejala/perilaku	Hari ke- (+ / -)												
			31	32	33	34	35	36	37	38	39	40			
SSP dan Somatomotor	Perilaku	Perubahan sikap	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Vokalisasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Gelisah	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Sedasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Gerakan	Kedutan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Tremor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Ataksia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Katatonnia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Paralisis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Konvulsi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Keterpaksaan gerak	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Kereaktifan terhadap rangsang	Keberangasan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Kepasifan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Anestesia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Hiperestesia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Refleks serebral dan spinal	Lemah	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tidak ada		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Tonus otot	Kekakuan, kelembekan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Sistem Syaraf Otonom	Ukuran pupil	Miosis, midriasis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Sekresi	Salivasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Lakrimasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Pernafasan	Lubang hidung	Mengeluarkan kotoran	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Sifat dan laju nafas	Bradipnea	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Dispnea	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Pernafasan <i>Cheyne-Stokes</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Pernafasan <i>Kussmaul</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Kardiovaskular	Palpitasi daerah kardiak	Getaran	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Bradikardia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Aritmia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Denyut kuat/lemah	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Saluran Cerna	Peristiwa perut	Diare	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Konstipasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Bentuk abdomen	Flatulen, kontraksi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Konsistensi tinja dan warna	Tidak berbentuk	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Genitourinasi	Daerah perineal	Bengkak	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Prolap	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Kotor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Kulit dan Bulu	Warna, tekanan, keutuhan	Kemerahan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Kelembekan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Pelepuhan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Piloereksi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Membran Mukosa	Konjungtiva, mulut	Mengeluarkan mukus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Kongesti	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Perdarahan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Sianosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Kekuningan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Mata	Kelopak mata	Ptosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Bola mata	Eksoftalmus, nistagmus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Transparansi	Buram	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Lain-lain	Suhu rektum	Subnormal, meningkat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Tempat penyuntikan	Bengkak	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Kondisi umum	Sikap abnormal, kurus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Keterangan : + = menunjukkan gejala klinis  
 - = tidak menunjukkan gejala klinis

## Lampiran 3c. (lanjutan)

Pengamatan		Gejala/perilaku	Hari ke- ( + / - )				
			41	42	43	44	45
SSP dan Somatomotor	Perilaku	Perubahan sikap	-	-	-	-	-
		Vokalisasi	-	-	-	-	-
		Gelisah	-	-	-	-	-
		Sedasi	-	-	-	-	-
	Gerakan	Kedutan	-	-	-	-	-
		Tremor	-	-	-	-	-
		Ataksia	-	-	-	-	-
		Katatonia	-	-	-	-	-
		Paralisis	-	-	-	-	-
		Konvulsi	-	-	-	-	-
		Keterpaksaan gerak	-	-	-	-	-
		Keberangasan	-	-	+	-	-
	Kereaktifan terhadap rangsang	Kepasifan	-	-	-	-	-
		Anestesia	-	-	-	-	-
		Hiperestesia	-	-	-	-	-
		Refleks serebral dan spinal	Lemah	-	-	-	-
	Tidak ada	-	-	-	-		
Tonus otot	Kekakuan, kelembekan	-	-	-	-		
Sistem Syaraf Otonom	Ukuran pupil	Miosis, midriasis	-	-	-	-	
	Sekresi	Salivasi	-	-	-	-	
		Lakrimasi	-	-	-	-	
Pernafasan	Lubang hidung	Mengeluarkan kotoran	-	-	-	-	
	Sifat dan laju nafas	Bradipnea	-	-	-	-	
		Dispnea	-	-	-	-	
		Pernafasan <i>Cheyne-Stokes</i>	-	-	-	-	
		Pernafasan <i>Kussmaul</i>	-	-	-	-	
Kardiovaskular	Palpitasi daerah kardiak	Getaran	-	-	-	-	
		Bradikardia	-	-	-	-	
		Aritmia	-	-	-	-	
		Denyut kuat/lemah	-	-	-	-	
Saluran Cerna	Peristiwa perut	Diare	-	-	-	-	
		Konstipasi	-	-	-	-	
	Bentuk abdomen	Flatulen, kontraksi	-	-	-	-	
	Konsistensi tinja dan warna	Tidak berbentuk	-	-	-	+	
	Hitam atau coklat	-	-	-	-		
Genitourinasi	Vulva, kelenjar mammae	Bengkak	-	-	-	-	
	Penis	Prolap	-	-	-	-	
	Daerah perineal	Kotor	-	-	-	-	
Kulit dan Bulu	Warna, tekanan, keutuhan	Kemerahan	-	-	-	-	
		Kelembekan	-	-	-	-	
		Pelepuhan	-	-	-	-	
		Piloereksi	-	-	-	-	
Membran Mukosa	Konjungtiva, mulut	Mengeluarkan mukus	-	-	-	-	
		Kongesti	-	-	-	-	
		Perdarahan	-	-	-	-	
		Sianosis	-	-	-	-	
		Kekuningan	-	-	-	-	
Mata	Kelopak mata	Ptoisis	-	-	-	-	
	Bola mata	Eksoftalmus, nistagmus	-	-	-	-	
	Transparansi	Buram	-	-	-	-	
Lain-lain	Suhu rektum	Subnormal, meningkat	-	-	-	-	
	Tempat penyuntikan	Bengkak	-	-	-	-	
	Kondisi umum	Sikap abnormal, kurus	-	-	-	-	

Keterangan : + = menunjukkan gejala klinis

- = tidak menunjukkan gejala klinis

Lampiran 3d. Hasil pengamatan gejala klinis tikus jantan kelompok dosis III

Pengamatan		Gejala/perilaku	Hari ke- (+ / -)											
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
SSP dan Somatomotor	Perilaku	Perubahan sikap	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Vokalisasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Gelisah	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Sedasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Gerakan	Kedutan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Tremor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Ataksia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Katatonnia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Paralisis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Konvulsi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Kereaktifan terhadap rangsang	Keterpaksaan gerak	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Keberangasan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Kepasifan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Anestesia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Refleks serebral dan spinal	Hiperestesia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lemah		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Tonus otot	Tidak ada	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Kekakuan, kelembakan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Sistem Syaraf Otonom	Ukuran pupil	Miosis, midriasis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Sekresi	Salivasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Lakrimasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pernafasan	Lubang hidung	Mengeluarkan kotoran	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Bradipnea	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Sifat dan laju nafas	Dispnea	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Pernafasan <i>Cheyne-Stokes</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Pernafasan <i>Kussmaul</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kardiovaskular	Palpitasi daerah kardiak	Getaran	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Bradikardia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Aritmia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Denyut kuat/lemah	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Saluran Cerna	Peristiwa perut	Diare	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Konstipasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Bentuk abdomen	Flatulen, kontraksi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Konsistensi tinja dan warna	Tidak berbentuk	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-
Hitam atau coklat		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Genitourinasi	Vulva, kelenjar mammae	Bengkak	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Prolap	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Daerah perineal	Kotor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kulit dan Bulu	Warna, tekanan, keutuhan	Kemerahan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Kelembakan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Pelepuhan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Piloereksi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Membran Mukosa	Konjungtiva, mulut	Mengeluarkan mukus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Kongesti	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Perdarahan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Sianosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Kekuningan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mata	Kelopak mata	Ptosisis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Bola mata	Eksoftalmus, nistagmus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Transparansi	Buram	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lain-lain	Suhu rektum	Subnormal, meningkat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Tempat penyuntikan	Bengkak	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Kondisi umum	Sikap abnormal, kurus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Keterangan : + = menunjukkan gejala klinis  
 - = tidak menunjukkan gejala klinis

## Lampiran 3d. (lanjutan)

Pengamatan		Gejala/perilaku	Hari ke- (+/-)																				
			11	12	13	14	15	16	17	18	19	20											
SSP dan Somatomotor	Perilaku	Perubahan sikap	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
		Vokalisasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Gelisah	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Sedasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Gerakan	Kedutan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Tremor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Ataksia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Katatonnia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Paralisis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Konvulsi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Keterpaksaan gerak	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Keberangasan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Kereaktifan terhadap rangsang	Kepasifan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Anestesia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Hiperestesia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Refleks serebral dan spinal	Lemah	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Tidak ada	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Tonus otot	Kekakuan, kelembekan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Sistem Syaraf Otonom	Ukuran pupil	Miosis, midriasis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Sekresi	Salivasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Lakrimasi		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Pernafasan	Lubang hidung	Mengeluarkan kotoran	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Sifat dan laju nafas	Bradipnea	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Dispnea	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Pernafasan <i>Cheyne-Stokes</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Pernafasan <i>Kussmaul</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Kardiovaskular	Palpitasi daerah kardiak	Getaran	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Bradikardia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Aritmia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Denyut kuat/lemah	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Saluran Cerna	Peristiwa perut	Diare	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Konstipasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Bentuk abdomen	Flatulen, kontraksi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Konsistensi tinja dan warna	Tidak berbentuk	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	
	Hitam atau coklat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Genitourinasi	Vulva, kelenjar mamac	Bengkak	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Penis	Prolap	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Daerah perineal	Kotor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Kulit dan Bulu	Warna, tekanan, keutuhan	Kemerahan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Kelembekan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Pelepuhan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Piloereksi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Membran Mukosa	Konjungtiva, mulut	Mengeluarkan mukus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Kongesti	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Perdarahan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Sianosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Kekuningan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mata	Kelopak mata	Ptosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Bola mata	Eksoftalmus, nistagmus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Transparansi	Buram	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Lain-lain	Suhu rektum	Subnormal, meningkat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Tempat penyuntikan	Bengkak	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Kondisi umum	Sikap abnormal, kurus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Keterangan : + = menunjukkan gejala klinis  
- = tidak menunjukkan gejala klinis

## Lampiran 3d. (lanjutan)

Pengamatan		Gejala/perilaku	Hari ke- (+ / -)											
			21	22	23	24	25	26	27	28	29	30		
SSP dan Somatomotor	Perilaku	Perubahan sikap	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Vokalisasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Gelisah	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Sedasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Gerakan	Kedutan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Tremor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Ataksia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Katatonia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Paralisis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Konvulsi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Keterpaksaan gerak	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Kereaktifan terhadap rangsang	Keberangasan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Kepasifan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Anestesia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Refleks serebral dan spinal	Hiperestesia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Lemah	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tidak ada	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Tonus otot	Kekakuan, kelembekan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Sistem Syaraf Otonom	Ukuran pupil	Miosis, midriasis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Sekresi	Salivasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Lakrimasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pernafasan	Lubang hidung	Mengeluarkan kotoran	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Sifat dan laju nafas	Bradipnea	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Dispnea	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Pernafasan <i>Cheyne-Stokes</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Pernafasan <i>Kussmaul</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kardiovaskular	Palpitasi daerah kardiak	Getaran	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Bradikardia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Aritmia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Denyut kuat/lemah	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Saluran Cerna	Peristiwa perut	Diare	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Konstipasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Bentuk abdomen	Flatulen, kontraksi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Konsistensi tinja dan warna	Tidak berbentuk	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Hitam atau coklat		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Genitourinasi	Vulva, kelenjar mammae	Bengkak	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Penis	Prolap	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Daerah perineal	Kotor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Kulit dan Bulu	Warna, tekanan, keutuhan	Kemerahan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Kelembekan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Pelepuhan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Piloereksi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Membran Mukosa	Konjungtiva, mulut	Mengeluarkan mukus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Kongesti	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Perdarahan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Sianosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Kekuningan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mata	Kelopak mata	Ptosias	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Bola mata	Eksoftalmus, nistagmus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Transparansi	Buram	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Lain-lain	Suhu rektum	Subnormal, meningkat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Tempat penyuntikan	Bengkak	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Kondisi umum	Sikap abnormal, kurus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Keterangan : + = menunjukkan gejala klinis  
 - = tidak menunjukkan gejala klinis

## Lampiran 3d. (lanjutan)

Pengamatan		Gejala/perilaku	Hari ke- (+/-)												
			31	32	33	34	35	36	37	38	39	40			
SSP dan Somatomotor	Perilaku	Perubahan sikap	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Vokalisasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Gelisah	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Sedasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Gerakan	Kedutan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Tremor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Ataksia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Katatonnia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Paralisis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Konvulsi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Keterpaksaan gerak	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Keberangasan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Kereaktifan terhadap rangsang	Kepasifan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Anestesia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Hiperestesia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Refleks serebral dan spinal	Lemah	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tidak ada	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Tonus otot	Kekakuan, kelembekan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Sistem Syaraf Otonom	Ukuran pupil	Miosis, midriasis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Salivasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Sekresi	Lakrimasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Pernafasan	Lubang hidung	Mengeluarkan kotoran	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Sifat dan laju nafas	Bradipnea	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Dispnea	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Pernafasan <i>Cheyne-Stokes</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Pernafasan <i>Kussmaul</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Kardiovaskular	Palpitasi daerah kardiak	Getaran	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Bradikardia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Aritmia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Denyut kuat/lemah	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Saluran Cerna	Peristiwa perut	Diare	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Konstipasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Bentuk abdomen	Flatulen, kontraksi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Konsistensi tinja dan warna	Tidak berbentuk	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	
Hitam atau coklat		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Genitourinasi	Vulva, kelenjar mammae	Bengkak	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Penis	Prolap	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Daerah perineal	Kotor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Kulit dan Bulu	Warna, tekanan, keutuhan	Kemerahan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Kelembekan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Pelepuhan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Piloereksi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Membran Mukosa	Konjungtiva, mulut	Mengeluarkan mukus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Kongesti	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Perdarahan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Sianosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Kekuningan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Mata	Kelopak mata	Ptosia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Bola mata	Eksoftalmus, nistagmus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Transparansi	Buram	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Lain-lain	Suhu rektum	Subnormal, meningkat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Tempat penyuntikan	Bengkak	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Kondisi umum	Sikap abnormal, kurus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		

Keterangan : + = menunjukkan gejala klinis

- = tidak menunjukkan gejala klinis

## Lampiran 3d. (lanjutan)

Pengamatan		Gejala/perilaku	Hari ke- (+/-)				
			41	42	43	44	45
SSP dan Somatomotor	Perilaku	Perubahan sikap	-	-	-	-	-
		Vokalisasi	-	-	-	-	-
		Gelisah	-	-	-	-	-
		Sedasi	-	-	-	-	-
	Gerakan	Kedutan	-	-	-	-	-
		Tremor	-	-	-	-	-
		Ataksia	-	-	-	-	-
		Katatonnia	-	-	-	-	-
		Paralisis	-	-	-	-	-
		Konvulsi	-	-	-	-	-
		Keterpaksaan gerak	-	-	-	-	-
		Keberangasan	-	-	-	-	-
	Kereaktifan terhadap rangsang	Kepasifan	-	-	-	-	-
		Anestesia	-	-	-	-	-
		Hiperestesia	-	-	-	-	-
		Refleks serebral dan spinal	Lemah	-	-	-	-
	Tidak ada	-	-	-	-	-	
Tonus otot	Kekakuan, kelembekan	-	-	-	-	-	
Sistem Syaraf Otonom	Ukuran pupil	Miosis, midriasis	-	-	-	-	
	Sekresi	Salivasi	-	-	-	-	
		Lakrimasi	-	-	-	-	-
Pernafasan	Lubang hidung	Mengeluarkan kotoran	-	-	-	-	
	Sifat dan laju nafas	Bradipnea	-	-	-	-	
		Dispnea	-	-	-	-	
		Pernafasan <i>Cheyne-Stokes</i>	-	-	-	-	
		Pernafasan <i>Kussmaul</i>	-	-	-	-	
Kardiovaskular	Palpitasi daerah kardiak	Getaran	-	-	-	-	
		Bradikardia	-	-	-	-	
		Aritmia	-	-	-	-	
		Denyut kuat/lemah	-	-	-	-	
Saluran Cerna	Peristiwa perut	Diare	-	-	-	-	
		Konstipasi	-	-	-	-	
	Bentuk abdomen	Flatulen, kontraksi	-	-	-	-	
	Konsistensi tinja dan warna	Tidak berbentuk	+	+	-	+	-
	Hitam atau coklat	-	-	-	-	-	
Genitourinasi	Vulva, kelenjar mameae	Bengkak	-	-	-	-	
	Penis	Prolap	-	-	-	-	
	Daerah perineal	Kotor	-	-	-	-	
Kulit dan Bulu	Warna, tekanan, keutuhan	Kemerahan	-	-	-	-	
		Kelembekan	-	-	-	-	
		Pelepuhan	-	-	-	-	
		Piloereksi	-	-	-	-	
Membran Mukosa	Konjungtiva, mulut	Mengeluarkan mukus	-	-	-	-	
		Kongesti	-	-	-	-	
		Perdarahan	-	-	-	-	
		Sianosis	-	-	-	-	
		Kekuningan	-	-	-	-	
Mata	Kelopak mata	Ptoisis	-	-	-	-	
	Bola mata	Eksoftalmus, nistagmus	-	-	-	-	
	Transparansi	Buram	-	-	-	-	
Lain-lain	Suhu rektum	Subnormal, meningkat	-	-	-	-	
	Tempat penyuntikan	Bengkak	-	-	-	-	
	Kondisi umum	Sikap abnormal, kurus	-	-	-	-	

Keterangan : + = menunjukkan gejala klinis

- = tidak menunjukkan gejala klinis

Lampiran 4 Berat badan tikus jantan selama 45 hari

Kelompok	No	Berat Badan Hari Ke-														
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Kontrol Aquadest 12,5 ml/kgBB	1	165	175	185	190	190	190	195	195	200	190	190	190	190	195	190
	2	190	185	190	210	200	200	205	205	210	215	210	220	220	230	225
	3	190	190	200	210	215	210	220	225	230	235	230	225	230	235	230
	4	170	170	185	185	190	200	200	210	205	210	200	200	205	210	210
	5	205	220	225	230	230	230	235	235	235	240	225	230	240	235	230
	6	210	210	215	230	230	230	230	225	230	235	225	230	240	245	235
	7	160	165	175	185	190	185	190	195	200	200	200	200	205	205	205
	8	180	185	190	200	200	205	205	205	205	205	200	205	215	210	200
Dosis I Larutan Extra Joss <sup>®</sup> 1,512 g/kgBB	1	185	190	190	205	200	200	205	210	210	210	220	225	220	220	220
	2	165	165	180	190	180	180	190	195	185	190	195	200	210	205	200
	3	170	170	175	185	180	170	175	175	170	175	175	175	180	185	175
	4	180	175	190	200	190	195	195	195	195	195	200	200	200	205	205
	5	190	195	200	200	200	200	210	210	210	205	210	215	220	225	230
	6	190	195	195	200	200	210	205	210	205	210	210	220	220	220	215
	7	230	230	230	220	220	225	220	225	225	230	225	225	230	235	230
	8	170	165	180	190	185	185	200	200	195	195	200	200	210	210	200
Dosis II Larutan Extra Joss <sup>®</sup> 2,898 g/kgBB	1	170	175	175	185	190	195	200	200	195	200	200	210	210	220	215
	2	185	190	190	200	200	200	200	205	205	210	210	215	220	230	230
	3	180	180	175	180	175	170	170	175	175	170	175	180	185	200	190
	4	150	150	165	175	185	170	175	180	180	180	175	180	185	195	190
	5	180	195	195	205	210	205	210	205	205	210	210	215	220	230	230
	6	150	160	160	165	170	160	165	165	165	165	155	165	175	175	175
	7	200	205	205	220	220	220	225	225	225	225	225	230	235	235	240
	8	190	195	205	215	220	220	225	225	230	230	230	230	235	240	235
Dosis III Larutan Extra Joss <sup>®</sup> 5,556 g/kgBB	1	205	210	210	225	210	215	210	210	225	225	220	230	215	205	205
	2	195	190	195	200	190	190	200	195	200	210	225	200	215	205	215
	3	185	195	210	220	220	220	220	225	225	235	230	235	240	235	240
	4	195	190	200	210	200	200	200	200	205	210	200	200	205	200	200
	5	220	215	215	215	215	215	220	215	200	210	200	215	210	205	210
	6	200	200	215	220	225	225	230	225	230	235	230	235	240	230	230
	7	190	200	200	205	200	200	205	205	205	215	205	210	220	220	225
	8	260	255	255	260	255	250	260	265	265	265	255	270	270	260	270



## Lampiran 4. (lanjutan)

Kelompok	No	Berat Badan Hari Ke-														
		16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Kontrol Aquadest 12,5 ml/kgBB	1	180	170	175	185	185	185	185	190	195	225	195	195	195	200	200
	2	220	215	215	225	215	220	220	220	220	200	220	220	225	230	225
	3	210	205	205	210	205	200	200	205	210	175	215	220	220	220	225
	4	200	205	210	210	200	205	200	205	210	205	210	205	210	210	210
	5	220	220	210	215	210	205	210	215	215	230	220	225	230	225	225
	6	230	225	225	215	215	210	220	215	220	180	230	225	230	235	240
	7	200	200	200	205	205	200	200	205	205	195	215	200	210	215	215
	8	195	190	185	190	190	190	190	195	195	195	200	205	210	215	215
Dosis I Larutan Extra Joss® 1,512 g/kgBB	1	215	215	215	225	215	220	225	225	220	225	225	225	235	235	230
	2	200	195	195	200	190	185	200	200	200	210	205	205	200	215	205
	3	170	170	165	180	170	195	175	180	180	250	185	180	190	190	190
	4	195	200	200	200	190	195	200	205	205	195	205	210	215	220	215
	5	225	215	215	215	220	215	220	230	220	215	225	230	230	230	240
	6	215	210	200	210	200	205	210	210	215	225	215	215	215	225	220
	7	235	225	226,9	230	237	240	237,5	243	243,7	241	247,2	244	250,6	251,5	253,6
	8	195	185	185	190	180	190	200	200	190	200	205	205	210	220	215
Dosis II Larutan Extra Joss® 2,898 g/kgBB	1	210	210	210	210	200	205	210	220	210	210	205	215	210	220	215
	2	230	225	225	215	215	205	210	215	205	210	215	220	220	220	220
	3	180	185	185	185	185	195	200	205	200	200	195	200	205	200	205
	4	190	200	200	185	185	220	200	200	195	200	200	205	210	210	210
	5	220	220	220	215	215	220	220	210	205	205	215	220	220	220	220
	6	180	180	180	165	175	180	180	185	175	175	180	185	190	185	195
	7	240	240	235	230	230	235	230	230	230	230	235	240	235	235	235
	8	225	225	225	225	220	225	215	210	205	215	215	220	220	230	225
Dosis III Larutan Extra Joss® 5,556 g/kgBB	1	200	205	205	215	210	200	205	210	215	225	215	220	225	230	225
	2	210	215	200	205	205	235	210	205	205	210	210	215	220	225	215
	3	230	235	235	240	240	235	240	250	250	250	245	245	255	260	250
	4	195	200	190	180	170	170	175	180	180	195	185	200	200	205	200
	5	215	210	198,5	204,5	210	211	211,5	213,7	211,6	209,8	218	220,7	221,6	220,2	222,1
	6	220	225	210	215	200	205	200	210	220	225	220	220	230	235	235
	7	210	210	205	220	215	220	215	220	220	225	220	230	230	230	230
	8	270	265	251	259,7	268	270	267,5	274,4	274,8	273	284,1	284,2	286,6	287,7	292,8

## Lampiran 4. (lanjutan)

No	Kelompok	Berat Badan Hari Ke-														
		31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45
Kontrol Aquadest 12,5 ml/kgBB	1	195	195	200	200	195	195	185	195	184,5	182,3	193	198	193,8	195	197
	2	230	225	235	230	230	230	225	225	218,5	214,5	228	231	231,8	234	234,2
	3	220	230	235	235	230	230	240	240	231	233,5	246	248	246,2	249	252,2
	4	215	210	220	215	215	215	220	220	209,7	208,7	223	226	223,6	225	224,6
	5	230	230	235	235	235	235	235	235	226,7	226,5	239	243	240,2	244	248
	6	230	230	235	240	185	235	240	230	229	224	238	240	243	247	247,8
	7	215	220	225	225	220	225	220	220	213	206,5	218	223	221	226	225
	8	210	215	220	215	220	215	220	220	213	215	221	226	222,1	221	224,5
Dosis I Larutan Extra Joss® 1,512 g/kgBB	1	230	220	225	235	230	235	230	225	227	235,5	239	234	232,6	234	235,1
	2	240	205	240	240	205	240	205	208	206,8	205,8	211	214	209,6	216	217,9
	3	195	190	195	200	200	200	200	200	197	201	204	206	205	206	203,3
	4	215	220	215	225	225	225	230	230	222,5	228	231	224	226,2	231	229
	5	245	250	250	260	245	265	265	250	262	264	271	273	269,6	271	273
	6	220	215	225	225	225	230	225	230	230,7	232,2	233	240	238,8	244	242,9
	7	255,6	250,5	258,6	254,6	265	268	266	262,4	266,5	268,2	263,5	264,1	269,8	263,2	270
	8	200	195	200	205	210	205	215	200	213,1	212,5	218	222	222,2	244	227,8
Dosis II Larutan Extra Joss® 2,895 g/kgBB	1	215	220	225	225	225	225	230	235	225	225	227	230	228	234,8	234,3
	2	225	225	230	225	230	225	225	225	227,1	232	225	230	236	233,4	231,4
	3	200	205	210	210	210	210	205	208	208,5	205	200	205	205,3	208,7	206
	4	205	200	215	215	215	210	210	210	210	203,9	205	209	211,7	211,7	211
	5	215	215	220	225	225	230	220	220	218,5	219	221	225	228,4	230,4	230,4
	6	180	185	190	185	190	190	190	185	186,6	186,3	189	191	188,4	192,3	193,7
	7	215	215	220	235	240	240	240	235	234,1	232,2	237	237	238,3	235,6	239,8
	8	230	225	235	235	235	235	230	230	228	233,5	236	239	246,5	249,8	244
Dosis III Larutan Extra Joss® 5,556 g/kgBB	1	220	220	235	225	220	225	230	220	211,7	218,5	225	223	224,3	227,5	228,1
	2	215	210	220	215	205	215	215	220	208,8	211,5	216	218	216,4	219	220,5
	3	240	240	250	245	250	245	250	240	241,7	240,5	245	253	249,5	253,6	253
	4	205	205	210	210	205	215	215	220	214,6	215	217	221	221	226,3	222,5
	5	220,5	223	223,5	221,2	228,5	231,5	235	232,8	237,6	233,6	239	236,2	233	237,1	238,5
	6	235	230	245	230	235	235	235	230	218,6	216,5	231	236	231,5	240,5	235,8
	7	230	225	235	235	235	235	185	235	218,5	229,8	234	245	237,4	241,9	244,6
	8	295,5	296,2	291	287,8	294,2	299,5	306,6	300,5	310,5	311,4	306	305	300,4	302,8	313,5

Lampiran 5a. Pemeriksaan RBC pada tikus jantan selama 45 hari

Kelompok	No	RBC (juta/ml)		
		Hari 0	Hari 30	Hari 45
Kontrol Aquadest 12,5 ml/kgBB	1	5,52	6,75	9,83
	2	6,31	6,84	7,85
	3	5,88	7,15	7,91
	4	9,18	7,58	8,28
	5	6,59	7,21	8,61
	6	12,29	7,17	8,12
	7	8,25	6,26	6,32
	8	9,82	7,37	6,42
Dosis I Larutan Extra Joss <sup>®</sup> 1,512 g/kgBB	1	11,00	6,82	9,79
	2	8,75	5,42	8,78
	3	10,63	6,06	7,44
	4	7,34	5,94	8,47
	5	9,36	5,03	8,05
	6	10,10	5,79	7,75
	7	9,81	9,76	7,61
	8	10,67	5,05	8,79
Dosis II Larutan Extra Joss <sup>®</sup> 2,898 g/kgBB	1	6,59	5,56	8,42
	2	8,75	6,45	6,94
	3	9,82	5,05	9,90
	4	7,34	5,44	8,07
	5	9,18	6,34	7,97
	6	6,31	6,79	7,14
	7	11,00	6,99	7,93
	8	9,36	5,24	8,03
Dosis III Larutan Extra Joss <sup>®</sup> 5,556 g/kgBB	1	5,88	6,75	6,92
	2	12,29	7,78	7,70
	3	9,81	5,67	8,27
	4	5,52	6,76	8,03
	5	8,25	8,22	7,91
	6	10,67	7,31	6,78
	7	10,10	5,72	7,59
	8	10,63	9,26	8,68

Lampiran 5b. Pemeriksaan WBC pada tikus jantan selama 45 hari

Kelompok	No	WBC (ribu/ml)		
		Hari 0	Hari 30	Hari 45
Kontrol Aquadest 12,5 ml/kgBB	1	5,65	5,35	6,10
	2	4,40	6,10	7,40
	3	2,20	5,50	7,95
	4	4,35	4,25	4,40
	5	6,10	3,75	7,80
	6	3,40	5,50	8,00
	7	4,90	3,30	7,30
	8	3,45	2,95	5,30
Dosis I Larutan Extra Joss <sup>®</sup> 1,512 g/kgBB	1	6,50	3,80	7,70
	2	6,10	7,60	8,10
	3	8,80	2,45	4,00
	4	5,75	4,00	3,00
	5	6,60	5,40	4,35
	6	10,50	6,45	2,85
	7	10,10	7,70	5,00
	8	5,90	5,00	6,85
Dosis II Larutan Extra Joss <sup>®</sup> 2,898 g/kgBB	1	6,10	5,80	5,15
	2	6,10	6,30	4,40
	3	3,45	4,30	3,20
	4	5,75	3,15	4,45
	5	4,35	6,80	5,75
	6	4,40	5,40	7,00
	7	6,50	7,60	4,95
	8	6,60	5,70	4,60
Dosis III Larutan Extra Joss <sup>®</sup> 5,556 g/kgBB	1	2,20	6,60	5,50
	2	3,40	5,70	5,30
	3	10,10	7,55	7,30
	4	5,65	2,05	3,95
	5	4,90	7,65	2,90
	6	5,90	3,75	9,45
	7	10,50	5,25	3,60
	8	8,80	4,20	3,90

Lampiran 5c. Pemeriksaan Hb pada tikus jantan selama 45 hari

Kelompok	No	Hb (g/dl)		
		Hari 0	Hari 30	Hari 45
Kontrol Aquadest 12,5 ml/kgBB	1	11,9	13,0	12,0
	2	14,6	12,3	13,0
	3	12,3	15,0	12,8
	4	14,6	15,0	13,0
	5	12,3	15,0	13,4
	6	13,4	13,4	13,2
	7	15,8	15,8	15,8
	8	13,0	15,4	14,2
Dosis I Larutan Extra Joss <sup>®</sup> 1,512 g/kgBB	1	13,8	13,8	13,8
	2	13,8	12,3	14,6
	3	13,4	13,4	13,8
	4	15,4	12,3	15,4
	5	15,0	11,6	15,0
	6	15,8	12,6	16,2
	7	15,0	12,6	15,0
	8	15,4	15,0	15,4
Dosis II Larutan Extra Joss <sup>®</sup> 2,898 g/kgBB	1	12,3	16,2	17,2
	2	13,8	18,1	19,6
	3	13,0	16,1	13,6
	4	15,4	15,5	13,4
	5	14,6	16,6	14,2
	6	14,6	13,4	13,4
	7	13,8	14,6	16,2
	8	15,0	15,0	13,4
Dosis III Larutan Extra Joss <sup>®</sup> 5,556 g/kgBB	1	12,3	12,6	15,8
	2	13,4	14,2	12,2
	3	15,0	15,0	13,4
	4	11,9	15,0	15,0
	5	15,8	14,6	13,4
	6	15,4	14,6	14,2
	7	15,8	13,8	15,0
	8	13,4	12,6	14,4

Lampiran 5d. Pemeriksaan PCV pada tikus jantan selama 45 hari

Kelompok	No	PCV (%)		
		Hari 0	Hari 30	Hari 45
Kontrol Aquadest 12,5 ml/kgBB	1	42	46	45
	2	49	47	49
	3	43	48	47
	4	50	46	47
	5	44	46	46
	6	46	47	46
	7	49	46	47
	8	46	46	41
Dosis I Larutan Extra Joss <sup>®</sup> 1,512 g/kgBB	1	52	42	49
	2	49	42	46
	3	48	43	47
	4	44	42	47
	5	40	44	51
	6	46	43	46
	7	39	48	49
	8	50	43	51
Dosis II Larutan Extra Joss <sup>®</sup> 2,898 g/kgBB	1	44	44	49
	2	49	47	48
	3	46	43	46
	4	44	46	46
	5	50	49	48
	6	49	45	43
	7	52	44	45
	8	40	43	46
Dosis III Larutan Extra Joss <sup>®</sup> 5,556 g/kgBB	1	43	49	48
	2	46	45	44
	3	39	45	47
	4	42	45	48
	5	49	46	46
	6	50	45	44
	7	46	50	46
	8	48	47	49

Lampiran 5e. Pemeriksaan *neutrophil band* pada tikus jantan selama 45 hari

Kelompok	No	Neutrophil Band (%)		
		Hari 0	Hari 30	Hari 45
Kontrol Aquadest 12,5 ml/kgBB	1	0	0	0
	2	0	0	0
	3	0	0	0
	4	0	0	0
	5	0	0	0
	6	0	0	0
	7	0	0	0
	8	0	0	0
Dosis I Larutan Extra Joss <sup>®</sup> 1,512 g/kgBB	1	0	0	0
	2	0	0	0
	3	0	0	0
	4	0	0	0
	5	0	0	0
	6	0	0	0
	7	0	0	0
	8	0	0	0
Dosis II Larutan Extra Joss <sup>®</sup> 2,898 g/kgBB	1	0	0	0
	2	0	0	0
	3	0	0	0
	4	0	0	0
	5	0	0	0
	6	0	0	0
	7	0	0	0
	8	0	0	0
Dosis III Larutan Extra Joss <sup>®</sup> 5,556 g/kgBB	1	0	0	0
	2	0	0	0
	3	0	0	0
	4	0	0	0
	5	0	0	0
	6	0	0	0
	7	0	0	0
	8	0	0	0

Lampiran 5f. Pemeriksaan *neutrophil segmen* pada tikus jantan selama 45 hari

Kelompok	No	Neutrophil Segmen (%)		
		Hari 0	Hari 30	Hari 45
Kontrol Aquadest 12,5 ml/kgBB	1	26	15	21
	2	48	28	52
	3	42	29	39
	4	31	30	24
	5	32	31	33
	6	30	12	27
	7	19	25	13
	8	41	18	23
Dosis I Larutan Extra Joss <sup>®</sup> 1,512 g/kgBB	1	35	28	31
	2	62	45	46
	3	64	50	21
	4	76	40	46
	5	52	47	39
	6	65	41	40
	7	38	33	44
	8	68	27	25
Dosis II Larutan Extra Joss <sup>®</sup> 2,898 g/kgBB	1	32	52	42
	2	62	41	45
	3	41	64	55
	4	76	54	42
	5	31	42	45
	6	48	21	50
	7	35	45	41
	8	52	56	44
Dosis III Larutan Extra Joss <sup>®</sup> 5,556 g/kgBB	1	42	53	56
	2	30	44	59
	3	38	48	48
	4	26	58	27
	5	19	52	63
	6	68	40	48
	7	65	42	53
	8	64	53	44



Lampiran 5g. Pemeriksaan eosinofil pada tikus jantan selama 45 hari

Kelompok	No	Eosinofil (%)		
		Hari 0	Hari 30	Hari 45
Kontrol Aquadest 12,5 ml/kgBB	1	0	1	0
	2	0	0	2
	3	1	2	4
	4	3	2	1
	5	0	1	0
	6	2	1	4
	7	0	0	0
	8	0	1	3
Dosis I Larutan Extra Joss® 1,512 g/kgBB	1	1	0	3
	2	0	0	4
	3	0	0	0
	4	0	0	1
	5	0	0	3
	6	0	0	2
	7	0	3	3
	8	0	0	1
Dosis II Larutan Extra Joss® 2,898 g/kgBB	1	0	0	0
	2	0	0	1
	3	0	0	3
	4	0	1	6
	5	3	1	3
	6	0	0	3
	7	1	0	3
	8	0	0	4
Dosis III Larutan Extra Joss® 5,556 g/kgBB	1	1	0	0
	2	2	2	1
	3	0	0	0
	4	0	0	0
	5	0	4	3
	6	0	0	0
	7	0	0	0
	8	0	4	3

Lampiran 5h. Pemeriksaan basofil pada tikus jantan selama 45 hari

Kelompok	No	Basofil (%)		
		Hari 0	Hari 30	Hari 45
Kontrol Aquadest 12,5 ml/kgBB	1	0	0	0
	2	0	0	0
	3	0	0	0
	4	0	0	0
	5	0	0	0
	6	0	0	0
	7	0	0	0
	8	0	0	0
Dosis I Larutan Extra Joss <sup>®</sup> 1,512 g/kgBB	1	0	0	0
	2	0	0	0
	3	0	0	0
	4	0	0	0
	5	0	0	0
	6	0	0	0
	7	0	0	0
	8	0	0	0
Dosis II Larutan Extra Joss <sup>®</sup> 2,898 g/kgBB	1	0	0	0
	2	0	0	0
	3	0	0	0
	4	0	0	0
	5	0	0	0
	6	0	0	0
	7	0	0	0
	8	0	0	0
Dosis III Larutan Extra Joss <sup>®</sup> 5,556 g/kgBB	1	0	0	0
	2	0	0	0
	3	0	0	0
	4	0	0	0
	5	0	0	0
	6	0	0	0
	7	0	0	0
	8	0	0	0

Lampiran 5i. Pemeriksaan limfosit pada tikus jantan selama 45 hari

Kelompok	No	Limfosit (%)		
		Hari 0	Hari 30	Hari 45
Kontrol Aquadest 12,5 ml/kgBB	1	66	68	70
	2	45	65	37
	3	51	63	47
	4	53	65	59
	5	60	66	57
	6	61	80	57
	7	70	65	80
	8	40	78	60
Dosis I Larutan Extra Joss <sup>®</sup> 1,512 g/kgBB	1	53	64	63
	2	32	50	44
	3	19	42	69
	4	19	51	52
	5	44	47	51
	6	30	50	41
	7	57	55	41
	8	28	72	68
Dosis II Larutan Extra Joss <sup>®</sup> 2,898 g/kgBB	1	60	41	46
	2	32	56	52
	3	40	34	31
	4	19	41	43
	5	53	52	49
	6	45	75	37
	7	53	54	40
	8	44	42	40
Dosis III Larutan Extra Joss <sup>®</sup> 5,556 g/kgBB	1	51	42	37
	2	61	51	33
	3	57	59	49
	4	66	31	61
	5	57	32	27
	6	44	45	38
	7	45	54	42
	8	40	39	43

Lampiran 5j. Pemeriksaan monosit pada tikus jantan selama 45 hari

Kelompok	No	Monosit (%)		
		Hari 0	Hari 30	Hari 45
Kontrol Aquadest 12,5 ml/kgBB	1	8	16	9
	2	7	7	9
	3	6	6	10
	4	13	3	16
	5	8	2	10
	6	7	7	12
	7	11	10	7
	8	19	3	14
Dosis I Larutan Extra Joss® 1,512 g/kgBB	1	12	8	3
	2	6	5	6
	3	17	8	10
	4	5	9	1
	5	4	6	7
	6	5	9	17
	7	5	9	12
	8	4	2	6
Dosis II Larutan Extra Joss® 2,898 g/kgBB	1	8	7	12
	2	6	3	2
	3	19	2	11
	4	5	4	9
	5	13	5	3
	6	7	4	10
	7	12	1	16
	8	4	2	12
Dosis III Larutan Extra Joss® 5,556 g/kgBB	1	6	4	7
	2	7	3	7
	3	5	3	3
	4	8	11	12
	5	5	12	7
	6	4	15	16
	7	5	4	5
	8	17	4	10

Lampiran 6. Analisis statistik *One-Way ANOVA* berat badan**Berat Badan****NPar Tests****Descriptive Statistics**

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Berat Badan	32	216,4617	16,48080	175,63	244,56
Kelompok	32	2,5000	1,13592	1,00	4,00

**One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test**

		Berat Badan	Kelompok
N		32	32
Normal Parameters a,b	Mean	216,4617	2,5000
	Std. Deviation	16,48080	1,13592
Most Extreme Differences	Absolute	,122	,170
	Positive	,066	,170
	Negative	-,122	-,170
Kolmogorov-Smirnov Z		,691	,962
Asymp. Sig. (2-tailed)		,726	,313

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

**Oneway****Descriptives****Berat Badan**

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Kontrol	8	213,6453	15,51420	5,48510	200,6751	226,6155	183,75	231,66
Dosis I	8	215,1984	17,95467	6,34793	200,1880	230,2089	185,00	237,38
Dosis II	8	209,5719	16,14508	5,70815	196,0742	223,0695	175,63	223,70
Dosis III	8	227,4313	13,28493	4,69693	216,3248	238,5377	206,25	244,56
Total	32	216,4617	16,48080	2,91342	210,5198	222,4037	175,63	244,56

**Test of Homogeneity of Variances****Berat Badan**

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
,179	3	28	,910

**ANOVA****Berat Badan**

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1418,629	3	472,876	1,891	,154
Within Groups	7001,494	28	250,053		
Total	8420,122	31			

Lampiran 7a. Analisis statistik *Univariate* RBC**RBC****NPar Tests****Descriptive Statistics**

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
RBC	96	7,82115	1,677536	5,030	12,290
Hari	96	2,00000	,820783	1,000	3,000
Kelompok	96	2,50000	1,123903	1,000	4,000

**One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test**

		RBC	Hari	Kelompok
N		96	96	96
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	7,82115	2,00000	2,50000
	Std. Deviation	1,677536	,820783	1,123903
Most Extreme Differences	Absolute	,069	,222	,172
	Positive	,069	,222	,172
	Negative	-,064	-,222	-,172
Kolmogorov-Smirnov Z		,679	2,173	1,683
Asymp. Sig. (2-tailed)		,746	,000	,007

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

**Univariate Analysis of Variance****Between-Subjects Factors**

	Value Label	N	
Hari	1,000	Hari Ke-0	32
	2,000	Hari Ke-30	32
	3,000	Hari Ke-45	32
Kelompok	1,000	Kontrol	24
	2,000	Dosis I	24
	3,000	Dosis II	24
	4,000	Dosis III	24

### Descriptive Statistics

Dependent Variable: RBC

Hari	Kelompok	Mean	Std. Deviation	N
Hari Ke-0	Kontrol	7,98000	2,349991	8
	Dosis I	9,70750	1,210381	8
	Dosis II	8,54375	1,648869	8
	Dosis III	9,14375	2,401725	8
	Total	8,84375	1,981355	32
Hari Ke-30	Kontrol	7,04125	,412464	8
	Dosis I	6,23375	1,540129	8
	Dosis II	5,98250	,747104	8
	Dosis III	7,18375	1,228110	8
	Total	6,61031	1,145309	32
Hari Ke-45	Kontrol	7,91750	1,140723	8
	Dosis I	8,33500	,782888	8
	Dosis II	8,05000	,897711	8
	Dosis III	7,73500	,643140	8
	Total	8,00938	,870057	32
Total	Kontrol	7,64625	1,523223	24
	Dosis I	8,09208	1,866471	24
	Dosis II	7,52542	1,589668	24
	Dosis III	8,02083	1,746773	24
	Total	7,82115	1,677536	96

### Levene's Test of Equality of Error Variances<sup>a</sup>

Dependent Variable: RBC

F	df1	df2	Sig.
3,777	11	84	,000

Tests the null hypothesis that the error variance of the dependent variable is equal across groups.

a. Design: Intercept+Hari+Kelompok+Hari \* Kelompok

### Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: RBC

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	104,825 <sup>a</sup>	11	9,530	4,926	,000
Intercept	5872,351	1	5872,351	3035,231	,000
Hari	81,513	2	40,756	21,066	,000
Kelompok	5,552	3	1,851	,957	,417
Hari * Kelompok	17,760	6	2,960	1,530	,178
Error	162,517	84	1,935		
Total	6139,693	96			
Corrected Total	267,342	95			

a. R Squared = ,392 (Adjusted R Squared = ,312)

## Post Hoc Tests

### Hari

#### Multiple Comparisons

Dependent Variable: RBC

Tukey HSD

(I) Hari	(J) Hari	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Hari Ke-0	Hari Ke-30	2,23344*	,347736	,000	1,40375	3,06312
	Hari Ke-45	,83437*	,347736	,048	,00469	1,66406
Hari Ke-30	Hari Ke-0	-2,23344*	,347736	,000	-3,06312	-1,40375
	Hari Ke-45	-1,39906*	,347736	,000	-2,22875	-,56938
Hari Ke-45	Hari Ke-0	-,83437*	,347736	,048	-1,66406	-,00469
	Hari Ke-30	1,39906*	,347736	,000	,56938	2,22875

Based on observed means.

\*. The mean difference is significant at the ,05 level.

### Homogeneous Subsets

RBC

Tukey HSD<sup>a,b</sup>

Hari	N	Subset		
		1	2	3
Hari Ke-30	32	6,61031		
Hari Ke-45	32		8,00938	
Hari Ke-0	32			8,84375
Sig.		1,000	1,000	1,000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

Based on Type III Sum of Squares

The error term is Mean Square(Error) = 1,935.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 32,000.

b. Alpha = ,05.



Lampiran 7b. Analisis statistik *Univariate* WBC**WBC****NPar Tests****Descriptive Statistics**

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
WBC	96	5,56042	1,915627	2,050	10,500
Hari	96	2,00000	,820783	1,000	3,000
Kelompok	96	2,50000	1,123903	1,000	4,000

**One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test**

		WBC	Hari	Kelompok
N		96	96	96
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	5,56042	2,00000	2,50000
	Std. Deviation	1,915627	,820783	1,123903
Most Extreme Differences	Absolute	,077	,222	,172
	Positive	,077	,222	,172
	Negative	-,037	-,222	-,172
Kolmogorov-Smirnov Z		,750	2,173	1,683
Asymp. Sig. (2-tailed)		,626	,000	,007

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

**Univariate Analysis of Variance****Between-Subjects Factors**

	Value Label	N	
Hari	1,000	Hari Ke-0	32
	2,000	Hari Ke-30	32
	3,000	Hari Ke-45	32
Kelompok	1,000	Kontrol	24
	2,000	Dosis I	24
	3,000	Dosis II	24
	4,000	Dosis III	24

### Descriptive Statistics

Dependent Variable: WBC

Hari	Kelompok	Mean	Std. Deviation	N
Hari Ke-0	Kontrol	4,30625	1,274877	8
	Dosis I	7,53125	1,957939	8
	Dosis II	5,40625	1,174563	8
	Dosis III	6,43125	3,069544	8
	Total	5,91875	2,269210	32
Hari Ke-30	Kontrol	4,58750	1,176481	8
	Dosis I	5,30000	1,872165	8
	Dosis II	5,63125	1,399219	8
	Dosis III	5,34375	1,949256	8
	Total	5,21562	1,598913	32
Hari Ke-45	Kontrol	6,78125	1,355923	8
	Dosis I	5,23125	2,068115	8
	Dosis II	4,93750	1,109617	8
	Dosis III	5,23750	2,192968	8
	Total	5,54688	1,812276	32
Total	Kontrol	5,22500	1,659164	24
	Dosis I	6,02083	2,174002	24
	Dosis II	5,32500	1,215569	24
	Dosis III	5,67083	2,406509	24
	Total	5,56042	1,915627	96

### Levene's Test of Equality of Error Variances<sup>a</sup>

Dependent Variable: WBC

F	df1	df2	Sig.
2,332	11	84	,015

Tests the null hypothesis that the error variance of the dependent variable is equal across groups.

a. Design: Intercept+Hari+Kelompok+Hari \* Kelompok

### Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: WBC

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	75,173 <sup>a</sup>	11	6,834	2,099	,029
Intercept	2968,150	1	2968,150	911,803	,000
Hari	7,919	2	3,959	1,216	,301
Kelompok	9,410	3	3,137	,964	,414
Hari * Kelompok	57,844	6	9,641	2,962	,011
Error	273,441	84	3,255		
Total	3316,765	96			
Corrected Total	348,615	95			

a. R Squared = ,216 (Adjusted R Squared = ,113)

Lampiran 7c. Analisis statistik *Univariate* Hb**Hb****NPar Tests****Descriptive Statistics**

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Hb	96	14,25417	1,439584	11,600	19,600
Hari	96	2,00000	,820783	1,000	3,000
Kelompok	96	2,50000	1,123903	1,000	4,000

**One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test**

		Hb	Hari	Kelompok
N		96	96	96
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	14,25417	2,00000	2,50000
	Std. Deviation	1,439584	,820783	1,123903
Most Extreme Differences	Absolute	,099	,222	,172
	Positive	,099	,222	,172
	Negative	-,094	-,222	-,172
Kolmogorov-Smirnov Z		,965	2,173	1,683
Asymp. Sig. (2-tailed)		,309	,000	,007

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

**Univariate Analysis of Variance****Between-Subjects Factors**

	Value Label	N	
Hari	1,000	Hari Ke-0	32
	2,000	Hari Ke-30	32
	3,000	Hari Ke-45	32
Kelompok	1,000	Kontrol	24
	2,000	Dosis I	24
	3,000	Dosis II	24
	4,000	Dosis III	24

### Descriptive Statistics

Dependent Variable: Hb

Hari	Kelompok	Mean	Std. Deviation	N
Hari Ke-0	Kontrol	13,48750	1,384029	8
	Dosis I	14,70000	,900793	8
	Dosis II	14,06250	1,043261	8
	Dosis III	14,12500	1,573667	8
	Total	14,09375	1,269223	32
Hari Ke-30	Kontrol	14,36250	1,276085	8
	Dosis I	12,95000	1,071714	8
	Dosis II	15,68750	1,414655	8
	Dosis III	14,05000	,978337	8
	Total	14,26250	1,509272	32
Hari Ke-45	Kontrol	13,42500	1,138608	8
	Dosis I	14,90000	,821149	8
	Dosis II	15,12500	2,317480	8
	Dosis III	14,17500	1,143616	8
	Total	14,40625	1,552924	32
Total	Kontrol	13,75833	1,290068	24
	Dosis I	14,18333	1,265827	24
	Dosis II	14,95833	1,746031	24
	Dosis III	14,11667	1,202413	24
	Total	14,25417	1,439584	96

### Levene's Test of Equality of Error Variances<sup>a</sup>

Dependent Variable: Hb

F	df1	df2	Sig.
2,256	11	84	,018

Tests the null hypothesis that the error variance of the dependent variable is equal across groups.

a. Design: Intercept+Hari+Kelompok+Hari \* Kelompok

### Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: Hb

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	52,143 <sup>a</sup>	11	4,740	2,751	,004
Intercept	19505,402	1	19505,402	11320,370	,000
Hari	1,566	2	,783	,454	,636
Kelompok	18,375	3	6,125	3,555	,018
Hari * Kelompok	32,202	6	5,367	3,115	,008
Error	144,735	84	1,723		
Total	19702,280	96			
Corrected Total	196,878	95			

a. R Squared = ,265 (Adjusted R Squared = ,169)

## Post Hoc Tests

### Kelompok

#### Multiple Comparisons

Dependent Variable: Hb

Tukey HSD

(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Kontrol	Dosis I	-,42500	,378928	,677	-1,41825	,56825
	Dosis II	-1,20000*	,378928	,011	-2,19325	-,20675
	Dosis III	-,35833	,378928	,780	-1,35158	,63492
Dosis I	Kontrol	,42500	,378928	,677	-,56825	1,41825
	Dosis II	-,77500	,378928	,180	-1,76825	,21825
	Dosis III	,06667	,378928	,998	-,92658	1,05992
Dosis II	Kontrol	1,20000*	,378928	,011	,20675	2,19325
	Dosis I	,77500	,378928	,180	-,21825	1,76825
	Dosis III	,84167	,378928	,126	-,15158	1,83492
Dosis III	Kontrol	,35833	,378928	,780	-,63492	1,35158
	Dosis I	-,06667	,378928	,998	-1,05992	,92658
	Dosis II	-,84167	,378928	,126	-1,83492	,15158

Based on observed means.

\*. The mean difference is significant at the ,05 level.

### Homogeneous Subsets

Hb

Tukey HSD<sup>a,b</sup>

Kelompok	N	Subset	
		1	2
Kontrol	24	13,75833	
Dosis III	24	14,11667	14,11667
Dosis I	24	14,18333	14,18333
Dosis II	24		14,95833
Sig.		,677	,126

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

Based on Type III Sum of Squares

The error term is Mean Square(Error) = 1,723.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 24,000.

b. Alpha = ,05.

Lampiran 7d. Analisis statistik *Univariate PCV***PCV****NPar Tests****Descriptive Statistics**

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
PCV	96	46,07292	2,810674	39,000	52,000
Hari	96	2,00000	,820783	1,000	3,000
Kelompok	96	2,50000	1,123903	1,000	4,000

**One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test**

		PCV	Hari	Kelompok
N		96	96	96
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	46,07292	2,00000	2,50000
	Std. Deviation	2,810674	,820783	1,123903
Most Extreme Differences	Absolute	,135	,222	,172
	Positive	,094	,222	,172
	Negative	-,135	-,222	-,172
Kolmogorov-Smirnov Z		1,327	2,173	1,683
Asymp. Sig. (2-tailed)		,059	,000	,007

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

**Univariate Analysis of Variance****Between-Subjects Factors**

	Value Label	N	
Hari	1,000	Hari Ke-0	32
	2,000	Hari Ke-30	32
	3,000	Hari Ke-45	32
Kelompok	1,000	Kontrol	24
	2,000	Dosis I	24
	3,000	Dosis II	24
	4,000	Dosis III	24

### Descriptive Statistics

Dependent Variable: PCV

Hari	Kelompok	Mean	Std. Deviation	N
Hari Ke-0	Kontrol	46,12500	2,997022	8
	Dosis I	46,00000	4,690416	8
	Dosis II	46,75000	3,955105	8
	Dosis III	45,37500	3,777282	8
	Total	46,06250	3,741119	32
Hari Ke-30	Kontrol	46,50000	,755929	8
	Dosis I	43,37500	1,995531	8
	Dosis II	45,12500	2,100170	8
	Dosis III	46,50000	2,000000	8
	Total	45,37500	2,151519	32
Hari Ke-45	Kontrol	46,00000	2,329929	8
	Dosis I	48,25000	2,052873	8
	Dosis II	46,37500	1,922610	8
	Dosis III	46,50000	1,851640	8
	Total	46,78125	2,136237	32
Total	Kontrol	46,20833	2,146365	24
	Dosis I	45,87500	3,651236	24
	Dosis II	46,08333	2,780627	24
	Dosis III	46,12500	2,626164	24
	Total	46,07292	2,810674	96

### Levene's Test of Equality of Error Variances<sup>a</sup>

Dependent Variable: PCV

F	df1	df2	Sig.
3,166	11	84	,001

Tests the null hypothesis that the error variance of the dependent variable is equal across groups.

a. Design: Intercept+Hari+Kelompok+Hari \* Kelompok

### Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: PCV

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	116,115 <sup>a</sup>	11	10,556	1,398	,189
Intercept	203780,510	1	203780,510	26983,350	,000
Hari	31,646	2	15,823	2,095	,129
Kelompok	1,448	3	,483	,064	,979
Hari * Kelompok	83,021	6	13,837	1,832	,103
Error	634,375	84	7,552		
Total	204531,000	96			
Corrected Total	750,490	95			

a. R Squared = ,155 (Adjusted R Squared = ,044)

Lampiran 7e. Analisis statistik *Univariate neutrophil segmen***Neutrophil Segmen****NPar Tests****Descriptive Statistics**

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Neutrophil Segmen	96	41,75000	14,444085	12,000	76,000
Hari	96	2,00000	,820783	1,000	3,000
Kelompok	96	2,50000	1,123903	1,000	4,000

**One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test**

		Neutrophil Segmen	Hari	Kelompok
N		96	96	96
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	41,75000	2,00000	2,50000
	Std. Deviation	14,444085	,820783	1,123903
Most Extreme Differences	Absolute	,063	,222	,172
	Positive	,063	,222	,172
	Negative	-,056	-,222	-,172
Kolmogorov-Smirnov Z		,620	2,173	1,683
Asymp. Sig. (2-tailed)		,836	,000	,007

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

**Univariate Analysis of Variance****Between-Subjects Factors**

		Value Label	N
Hari	1,000	Hari Ke-0	32
	2,000	Hari Ke-30	32
	3,000	Hari Ke-45	32
Kelompok	1,000	Kontrol	24
	2,000	Dosis I	24
	3,000	Dosis II	24
	4,000	Dosis III	24



### Descriptive Statistics

Dependent Variable: Neutrophil Segmen

Hari	Kelompok	Mean	Std. Deviation	N
Hari Ke-0	Kontrol	33,62500	9,455724	8
	Dosis I	57,50000	14,579830	8
	Dosis II	47,12500	15,824371	8
	Dosis III	44,00000	19,279893	8
	Total	45,56250	16,836860	32
Hari Ke-30	Kontrol	23,50000	7,425824	8
	Dosis I	38,87500	8,675705	8
	Dosis II	46,87500	13,010298	8
	Dosis III	48,75000	6,296257	8
	Total	39,50000	13,375471	32
Hari Ke-45	Kontrol	29,00000	12,130246	8
	Dosis I	36,50000	9,695360	8
	Dosis II	45,50000	4,750940	8
	Dosis III	49,75000	11,132321	8
	Total	40,18750	12,418606	32
Total	Kontrol	28,70833	10,327166	24
	Dosis I	44,29167	14,429677	24
	Dosis II	46,50000	11,624562	24
	Dosis III	47,50000	13,018382	24
	Total	41,75000	14,444085	96

### Levene's Test of Equality of Error Variances<sup>a</sup>

Dependent Variable: Neutrophil Segmen

F	df1	df2	Sig.
2,558	11	84	,008

Tests the null hypothesis that the error variance of the dependent variable is equal across groups.

a. Design: Intercept+Hari+Kelompok+Hari \* Kelompok

### Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: Neutrophil Segmen

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	8262,500 <sup>a</sup>	11	751,136	5,459	,000
Intercept	167334,000	1	167334,000	1216,185	,000
Hari	705,250	2	352,625	2,563	,083
Kelompok	5572,083	3	1857,361	13,499	,000
Hari * Kelompok	1985,167	6	330,861	2,405	,034
Error	11557,500	84	137,589		
Total	187154,000	96			
Corrected Total	19820,000	95			

a. R Squared = ,417 (Adjusted R Squared = ,341)

## Post Hoc Tests

### Kelompok

#### Multiple Comparisons

Dependent Variable: Neutrophil Segmen

Tukey HSD

(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Kontrol	Dosis I	-15,58333*	3,386115	,000	-24,45906	-6,70760
	Dosis II	-17,79167*	3,386115	,000	-26,66740	-8,91594
	Dosis III	-18,79167*	3,386115	,000	-27,66740	-9,91594
Dosis I	Kontrol	15,58333*	3,386115	,000	6,70760	24,45906
	Dosis II	-2,20833	3,386115	,915	-11,08406	6,66740
	Dosis III	-3,20833	3,386115	,779	-12,08406	5,66740
Dosis II	Kontrol	17,79167*	3,386115	,000	8,91594	26,66740
	Dosis I	2,20833	3,386115	,915	-6,66740	11,08406
	Dosis III	-1,00000	3,386115	,991	-9,87573	7,87573
Dosis III	Kontrol	18,79167*	3,386115	,000	9,91594	27,66740
	Dosis I	3,20833	3,386115	,779	-5,66740	12,08406
	Dosis II	1,00000	3,386115	,991	-7,87573	9,87573

Based on observed means.

\*. The mean difference is significant at the ,05 level.

### Homogeneous Subsets

#### Neutrophil Segmen

Tukey HSD<sup>a,b</sup>

Kelompok	N	Subset	
		1	2
Kontrol	24	28,70833	
Dosis I	24		44,29167
Dosis II	24		46,50000
Dosis III	24		47,50000
Sig.		1,000	,779

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

Based on Type III Sum of Squares

The error term is Mean Square(Error) = 137,589.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 24,000.

b. Alpha = ,05.

Lampiran 7f. Analisis statistik *Univariate eosinophil****Eosinophil*****NPar Tests****Descriptive Statistics**

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Eosinophil	96	1,02083	1,421483	,000	6,000
Hari	96	2,00000	,820783	1,000	3,000
Kelompok	96	2,50000	1,123903	1,000	4,000

**One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test**

		Eosinophil	Hari	Kelompok
N		96	96	96
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	1,02083	2,00000	2,50000
	Std. Deviation	1,421483	,820783	1,123903
Most Extreme Differences	Absolute	,326	,222	,172
	Positive	,326	,222	,172
	Negative	-,236	-,222	-,172
Kolmogorov-Smirnov Z		3,196	2,173	1,683
Asymp. Sig. (2-tailed)		,000	,000	,007

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

**Univariate Analysis of Variance****Between-Subjects Factors**

	Value Label	N	
Hari	1,000	Hari Ke-0	32
	2,000	Hari Ke-30	32
	3,000	Hari Ke-45	32
Kelompok	1,000	Kontrol	24
	2,000	Dosis I	24
	3,000	Dosis II	24
	4,000	Dosis III	24

### Descriptive Statistics

Dependent Variable: Eosinophil

Hari	Kelompok	Mean	Std. Deviation	N
Hari Ke-0	Kontrol	,75000	1,164965	8
	Dosis I	,12500	,353553	8
	Dosis II	,50000	1,069045	8
	Dosis III	,37500	,744024	8
	Total	,43750	,877588	32
Hari Ke-30	Kontrol	1,00000	,755929	8
	Dosis I	,37500	1,060660	8
	Dosis II	,25000	,462910	8
	Dosis III	1,25000	1,832251	8
	Total	,71875	1,170453	32
Hari Ke-45	Kontrol	1,75000	1,752549	8
	Dosis I	2,12500	1,356203	8
	Dosis II	2,87500	1,807722	8
	Dosis III	,87500	1,356203	8
	Total	1,90625	1,672537	32
Total	Kontrol	1,16667	1,307725	24
	Dosis I	,87500	1,329024	24
	Dosis II	1,20833	1,693444	24
	Dosis III	,83333	1,372610	24
	Total	1,02083	1,421483	96

### Levene's Test of Equality of Error Variances<sup>a</sup>

Dependent Variable: Eosinophil

F	df1	df2	Sig.
3,164	11	84	,001

Tests the null hypothesis that the error variance of the dependent variable is equal across groups.

a. Design: Intercept+Hari+Kelompok+Hari \* Kelompok

### Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: Eosinophil

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	62,708 <sup>a</sup>	11	5,701	3,705	,000
Intercept	100,042	1	100,042	65,017	,000
Hari	38,896	2	19,448	12,639	,000
Kelompok	2,708	3	,903	,587	,625
Hari * Kelompok	21,104	6	3,517	2,286	,043
Error	129,250	84	1,539		
Total	292,000	96			
Corrected Total	191,958	95			

a. R Squared = ,327 (Adjusted R Squared = ,239)

## Post Hoc Tests

### Hari

#### Multiple Comparisons

Dependent Variable: Eosinophil

Tukey HSD

(I) Hari	(J) Hari	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Hari Ke-0	Hari Ke-30	-,28125	,310110	,637	-1,02116	,45866
	Hari Ke-45	-1,46875*	,310110	,000	-2,20866	-,72884
Hari Ke-30	Hari Ke-0	,28125	,310110	,637	-,45866	1,02116
	Hari Ke-45	-1,18750*	,310110	,001	-1,92741	-,44759
Hari Ke-45	Hari Ke-0	1,46875*	,310110	,000	,72884	2,20866
	Hari Ke-30	1,18750*	,310110	,001	,44759	1,92741

Based on observed means.

\*. The mean difference is significant at the ,05 level.

### Homogeneous Subsets

#### Eosinophil

Tukey HSD<sup>a,b</sup>

Hari	N	Subset	
		1	2
Hari Ke-0	32	,43750	
Hari Ke-30	32	,71875	
Hari Ke-45	32		1,90625
Sig.		,637	1,000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

Based on Type III Sum of Squares

The error term is Mean Square(Error) = 1,539.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 32,000.

b. Alpha = ,05.

Lampiran 7g. Analisis statistik *Univariate lymphocytes****Lymphocytes*****NPar Tests****Descriptive Statistics**

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Lymphocytes	96	49,87500	13,556315	19,000	80,000
Hari	96	2,00000	,820783	1,000	3,000
Kelompok	96	2,50000	1,123903	1,000	4,000

**One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test**

		Lymphocytes	Hari	Kelompok
N		96	96	96
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	49,87500	2,00000	2,50000
	Std. Deviation	13,556315	,820783	1,123903
Most Extreme Differences	Absolute	,068	,222	,172
	Positive	,068	,222	,172
	Negative	-,046	-,222	-,172
Kolmogorov-Smirnov Z		,662	2,173	1,683
Asymp. Sig. (2-tailed)		,774	,000	,007

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

**Univariate Analysis of Variance****Between-Subjects Factors**

	Value Label	N	
Hari	1,000	Hari Ke-0	32
	2,000	Hari Ke-30	32
	3,000	Hari Ke-45	32
Kelompok	1,000	Kontrol	24
	2,000	Dosis I	24
	3,000	Dosis II	24
	4,000	Dosis III	24

### Descriptive Statistics

Dependent Variable: Lymphocytes

Hari	Kelompok	Mean	Std. Deviation	N
Hari Ke-0	Kontrol	55,75000	10,333717	8
	Dosis I	35,25000	14,557767	8
	Dosis II	43,25000	13,090345	8
	Dosis III	52,62500	9,117291	8
	Total	46,71875	14,018960	32
Hari Ke-30	Kontrol	68,75000	6,497252	8
	Dosis I	53,87500	9,701804	8
	Dosis II	49,37500	12,872312	8
	Dosis III	44,12500	10,119818	8
	Total	54,03125	13,347670	32
Hari Ke-45	Kontrol	58,37500	13,070550	8
	Dosis I	53,62500	11,661138	8
	Dosis II	42,25000	6,755950	8
	Dosis III	41,25000	10,375108	8
	Total	48,87500	12,622944	32
Total	Kontrol	60,95833	11,411204	24
	Dosis I	47,58333	14,625519	24
	Dosis II	44,95833	11,261628	24
	Dosis III	46,00000	10,656698	24
	Total	49,87500	13,556315	96

### Levene's Test of Equality of Error Variances<sup>a</sup>

Dependent Variable: Lymphocytes

F	df1	df2	Sig.
,841	11	84	,600

Tests the null hypothesis that the error variance of the dependent variable is equal across groups.

a. Design: Intercept+Hari+Kelompok+Hari \* Kelompok

### Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: Lymphocytes

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	7394,250 <sup>a</sup>	11	672,205	5,610	,000
Intercept	238801,500	1	238801,500	1993,127	,000
Hari	903,562	2	451,781	3,771	,027
Kelompok	4014,750	3	1338,250	11,170	,000
Hari * Kelompok	2475,938	6	412,656	3,444	,004
Error	10064,250	84	119,812		
Total	256260,000	96			
Corrected Total	17458,500	95			

a. R Squared = ,424 (Adjusted R Squared = ,348)

## Post Hoc Tests

### Hari

#### Multiple Comparisons

Dependent Variable: Lymphocytes

Tukey HSD

(I) Hari	(J) Hari	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Hari Ke-0	Hari Ke-30	-7,31250*	2,736472	,024	-13,84161	-,78339
	Hari Ke-45	-2,15625	2,736472	,711	-8,68536	4,37286
Hari Ke-30	Hari Ke-0	7,31250*	2,736472	,024	,78339	13,84161
	Hari Ke-45	5,15625	2,736472	,150	-1,37286	11,68536
Hari Ke-45	Hari Ke-0	2,15625	2,736472	,711	-4,37286	8,68536
	Hari Ke-30	-5,15625	2,736472	,150	-11,68536	1,37286

Based on observed means.

\*. The mean difference is significant at the ,05 level.

### Homogeneous Subsets

#### Lymphocytes

Tukey HSD<sup>a,b</sup>

Hari	N	Subset	
		1	2
Hari Ke-0	32	46,71875	
Hari Ke-45	32	48,87500	48,87500
Hari Ke-30	32		54,03125
Sig.		,711	,150

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

Based on Type III Sum of Squares

The error term is Mean Square(Error) = 119,812.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 32,000.

b. Alpha = ,05.



## Kelompok

### Multiple Comparisons

Dependent Variable: Lymphocytes

Tukey HSD

(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Kontrol	Dosis I	13,37500*	3,159806	,000	5,09247	21,65753
	Dosis II	16,00000*	3,159806	,000	7,71747	24,28253
	Dosis III	14,95833*	3,159806	,000	6,67581	23,24086
Dosis I	Kontrol	-13,37500*	3,159806	,000	-21,65753	-5,09247
	Dosis II	2,62500	3,159806	,840	-5,65753	10,90753
	Dosis III	1,58333	3,159806	,959	-6,69919	9,86586
Dosis II	Kontrol	-16,00000*	3,159806	,000	-24,28253	-7,71747
	Dosis I	-2,62500	3,159806	,840	-10,90753	5,65753
	Dosis III	-1,04167	3,159806	,988	-9,32419	7,24086
Dosis III	Kontrol	-14,95833*	3,159806	,000	-23,24086	-6,67581
	Dosis I	-1,58333	3,159806	,959	-9,86586	6,69919
	Dosis II	1,04167	3,159806	,988	-7,24086	9,32419

Based on observed means.

\*. The mean difference is significant at the ,05 level.

## Homogeneous Subsets

### Lymphocytes

Tukey HSD<sup>a,b</sup>

Kelompok	N	Subset	
		1	2
Dosis II	24	44,95833	
Dosis III	24	46,00000	
Dosis I	24	47,58333	
Kontrol	24		60,95833
Sig.		,840	1,000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

Based on Type III Sum of Squares

The error term is Mean Square(Error) = 119,812.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 24,000.

b. Alpha = ,05.

Lampiran 7h. Analisis statistik *Univariate monocytes***Monocytes****NPar Tests****Descriptive Statistics**

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Monocytes	96	7,84375	4,370543	1,000	19,000
Hari	96	2,00000	,820783	1,000	3,000
Kelompok	96	2,50000	1,123903	1,000	4,000

**One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test**

		Monocytes	Hari	Kelompok
N		96	96	96
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	7,84375	2,00000	2,50000
	Std. Deviation	4,370543	,820783	1,123903
Most Extreme Differences	Absolute	,139	,222	,172
	Positive	,139	,222	,172
	Negative	-,070	-,222	-,172
Kolmogorov-Smirnov Z		1,362	2,173	1,683
Asymp. Sig. (2-tailed)		,049	,000	,007

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

**Univariate Analysis of Variance****Between-Subjects Factors**

	Value Label	N	
Hari	1,000	Hari Ke-0	32
	2,000	Hari Ke-30	32
	3,000	Hari Ke-45	32
Kelompok	1,000	Kontrol	24
	2,000	Dosis I	24
	3,000	Dosis II	24
	4,000	Dosis III	24

### Descriptive Statistics

Dependent Variable: Monocytes

Hari	Kelompok	Mean	Std. Deviation	N
Hari Ke-0	Kontrol	9,87500	4,356850	8
	Dosis I	7,25000	4,713203	8
	Dosis II	9,25000	5,063878	8
	Dosis III	7,12500	4,189698	8
	Total	8,37500	4,534812	32
Hari Ke-30	Kontrol	6,75000	4,590363	8
	Dosis I	7,00000	2,507133	8
	Dosis II	3,50000	1,927248	8
	Dosis III	7,00000	4,840307	8
	Total	6,06250	3,817933	32
Hari Ke-45	Kontrol	10,87500	2,948971	8
	Dosis I	7,75000	5,119989	8
	Dosis II	9,37500	4,718883	8
	Dosis III	8,37500	4,138236	8
	Total	9,09375	4,268107	32
Total	Kontrol	9,16667	4,249467	24
	Dosis I	7,33333	4,093119	24
	Dosis II	7,37500	4,852722	24
	Dosis III	7,50000	4,252876	24
	Total	7,84375	4,370543	96

### Levene's Test of Equality of Error Variances<sup>a</sup>

Dependent Variable: Monocytes

F	df1	df2	Sig.
1,021	11	84	,436

Tests the null hypothesis that the error variance of the dependent variable is equal across groups.

a. Design: Intercept+Hari+Kelompok+Hari \* Kelompok

### Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: Monocytes

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	322,281 <sup>a</sup>	11	29,298	1,649	,100
Intercept	5906,344	1	5906,344	332,445	,000
Hari	160,562	2	80,281	4,519	,014
Kelompok	56,365	3	18,788	1,058	,372
Hari * Kelompok	105,354	6	17,559	,988	,439
Error	1492,375	84	17,766		
Total	7721,000	96			
Corrected Total	1814,656	95			

a. R Squared = ,178 (Adjusted R Squared = ,070)

## Post Hoc Tests

### Hari

#### Multiple Comparisons

Dependent Variable: Monocytes

Tukey HSD

(I) Hari	(J) Hari	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Hari Ke-0	Hari Ke-30	2,31250	1,053754	,078	-,20171	4,82671
	Hari Ke-45	-,71875	1,053754	,775	-3,23296	1,79546
Hari Ke-30	Hari Ke-0	-2,31250	1,053754	,078	-4,82671	,20171
	Hari Ke-45	-3,03125*	1,053754	,014	-5,54546	-,51704
Hari Ke-45	Hari Ke-0	,71875	1,053754	,775	-1,79546	3,23296
	Hari Ke-30	3,03125*	1,053754	,014	,51704	5,54546

Based on observed means.

\*. The mean difference is significant at the ,05 level.

### Homogeneous Subsets

#### Monocytes

Tukey HSD<sup>a,b</sup>

Hari	N	Subset	
		1	2
Hari Ke-30	32	6,06250	
Hari Ke-0	32	8,37500	8,37500
Hari Ke-45	32		9,09375
Sig.		,078	,775

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

Based on Type III Sum of Squares

The error term is Mean Square(Error) = 17,766.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 32,000.

b. Alpha = ,05.