

**PENGARUH PEMBERIAN PROBIOTIK TERHADAP
PROFIL LEUKOGRAM PADA TIKUS WISTAR
(*Rattus norvegicus*) BERKOLESTEROL TINGGI**

THE EFFECT OF PROBIOTIC ADMINISTRATION ON
LEUKOGRAM PROFILES IN WISTAR RATS (*Rattus
norvegicus*) WITH HIGH CHOLESTEROL

PUTRI AMALIA FEBRIANI SYAHRIR

C031 20 1020



PROGRAM STUDI KEDOKTERAN HEWAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024



**PENGARUH PEMBERIAN PROBIOTIK TERHADAP PROFIL
LEUKOGRAM PADA TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*)
BERKOLESTEROL TINGGI**

**THE EFFECT OF PROBIOTIC ADMINISTRATION ON LEUKOGRAM
PROFILES IN WISTAR RATS (*Rattus norvegicus*) WITH HIGH
CHOLESTEROL**

SKRIPSI

**untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi syarat-syarat untuk
mencapai gelar sarjana**

PUTRI AMALIA FEBRIANI SYAHRIR

C031 20 1020

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN HEWAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024



LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

**PENGARUH PEMBERIAN PROBIOTIK TERHADAP PROFIL
LEUKOGRAM PADA TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*)
BERKOLESTEROL TINGGI**

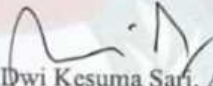
Disusun dan diajukan oleh

PUTRI AMALIA FEBRIANI SYAHRIR
C031201020

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Sarjana Program Studi Kedokteran Hewan Fakultas
Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal 31 Januari 2024
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama


dr. drh. Dwi Kesuma Sari, AP.Vet
NIP. 19730216 199903 2 001

Pembimbing Pendamping


drh. Rini Amriani, M.Biomed
NIDK. 8928550022

Mengetahui,

Wakil Dekan Bidang Akademik dan Kemahasiswaan
Fakultas Kedokteran


Prof. dr. Agus Salim Bukhari, M.Clin. Med., Ph.D., Sp.GK(K)
NIP. 19700821 199903 1 001

Ketua Program Studi Kedokteran
Hewan Fakultas Kedokteran

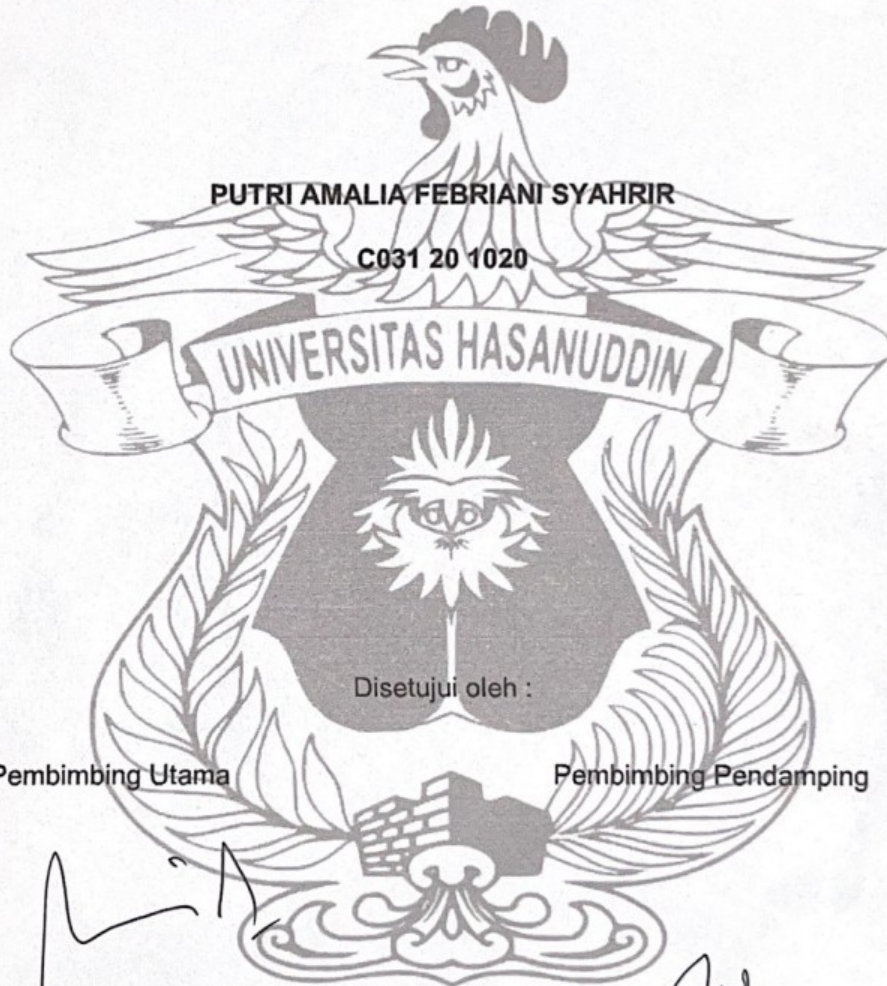

dr. drh. Dwi Kesuma Sari, AP.Vet
NIP. 19730216 199903 2 001



**PENGARUH PEMBERIAN PROBIOTIK TERHADAP PROFIL
LEUKOGRAM PADA TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*)
BERKOLESTEROL TINGGI**

PUTRI AMALIA FEBRIANI SYAHRIR

C031 20 1020



Disetujui oleh :

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

Dr. Drh. Dwi Kesuma Sari, AP.Vet

NIP. 19730216 199903 2 001

drh. Rini Amriani, M.Biomed

NIDK. 8928550022



Pada tanggal 30 Januari 2024

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini benar-benar adalah hasil karya saya sendiri, 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 disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa pernyataan saya ini tidak benar, maka skripsi dan gelar yang diperoleh batal demi hukum.

Makassar, 30 Januari 2024

Yang menyatakan



Putri Amalia Febriani Syahrir

C031 20 1020



UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah, tiada kata yang lebih patut diucapkan oleh seorang hamba yang beriman selain ucapan puji syukur kehadiran Allah swt, Tuhan Yang Maha Mengetahui, pemilik segala ilmu, karena atas petunjuk-Nya maka skripsi yang berjudul "**Pengaruh Pemberian Probiotik Terhadap Profil Leukogram pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Berkolesterol Tinggi**" dapat diselesaikan.

Dengan segala bakti penulis memberikan penghargaan setinggi-tingginya dan ucapan terima kasih kepada kedua orang tua yang sangat dicintai dan disayangi oleh penulis, ayahanda **Syahrir, SE.** dan ibunda **Suharni** yang tidak mengenal lelah dalam memberikan kasih sayang, selalu berusaha untuk membahagiakan penulis, tidak pernah lelah mendengarkan keluhan penulis, dan doa yang tidak pernah putus. Terima kasih telah memenuhi segala kebutuhan, menjadi tempat untuk pulang, dan memberikan kepercayaan penuh kepada penulis.

Untuk kakak-kakak penullis yang tersayang **Rika Andriani Syahrir** dan **Dwi Edwin Pramana Syahrir**, terima kasih telah memberikan contoh yang baik bagi penulis dan selalu berusaha menghibur penulis dengan lelucon yang terkadang tidak lucu sama sekali. Terima kasih telah mengawasi proses pendewasaan penulis.



ungguh banyak kendala yang penulis hadapi dalam rangka nan skripsi ini, namun berkat dukungan dan bantuan berbagai khirnya penulis dapat melewati kendala-kendala tersebut. Oleh

karena itu, penulis dengan tulus menghaturkan banyak terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc** selaku Rektor Universitas Hasanuddin,
2. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, SP.PD-KGH, Sp. GK**, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin,
3. **Dr. drh. Dwi Kesuma Sari, AP.Vet** selaku Ketua Program Studi Kedokteran Hewan Universitas Hasanuddin, selaku dosen pembimbing akademik dan pembimbing utama penulis yang sangat membantu penulis selama menempuh pendidikan hingga penyusunan skripsi selesai.
4. **drh. Rini Amriani, M.Biomed** selaku dosen pembimbing anggota yang dengan penuh kesabaran meluangkan waktunya, memberikan ilmu, saran, dan arahan untuk kebaikan skripsi penulis.
5. **drh. Rasdiyanah, M.Si** dan **Dr. drh. Fika Yuliza Purba, M.Sc** selaku dosen penguji yang telah meluangkan waktunya memberikan saran yang bermanfaat untuk perbaikan skripsi penulis.
6. **Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes.Sp.PD-KGH.,FINASIM.,Sp.GK.** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
7. Dosen pengajar yang telah banyak memberikan ilmu dan pengalaman kepada penulis selama menempuh pendidikan di kedokteran Hewan Universitas Hasanuddin.



8. Panitia seminar proposal, seminar hasil, dan seminar tutup skripsi penulis yang telah membantu mengatur dengan baik jalannya proses seminar.
9. Staf tata usaha Fakultas **Ibu Tuti** dan staf tata usaha Program Studi Kedokteran Hewan **Pak Heri**, **Ibu Ida**, dan **Ibu Ayu** yang selalu membantu penulis melengkapi berkas.
10. Teman-teman "**BASGOR ARIFIN**" **Aulia Shafwana**, **Daud Alkindy**, **Dayana Amalia Darsan**, **Fatimah Nur Illiyina**, **Firdhani Alwaali**, dan **Zahrotunnisa Aningpura** yang telah menghibur, membantu, mendengarkan keluh dan kesah, serta berjuang bersama penulis untuk *survive* di Kedokteran Hewan sejak awal perkuliahan hingga penulis berhasil menyusun skripsi ini.
11. Teman-teman penelitian **Puspita Mahardika**, **Nuzul Fajrullah**, dan **Achmad Akbar Syahrudin**, yang senantiasa berjuang bersama, menemani, dan saling bekerja sama menyelesaikan penelitian ini hingga penulisan skripsi ini selesai.
12. Teman-teman "**GOOD TIMES**" **Ningra**, **Aisca**, **Fasya**, **Hany**, **Nunu**, **Indah**, **Inna**, dan **Rini**, yang senantiasa menyemangati penulis untuk tetap bertahan, tempat berbagi cerita, dan selalu menjadi rumah untuk pulang.
13. Teman-teman "**KKNPK-63 DESA PITUE**" **Pute**, **Muti**, **Zalza**, **Utami**, **Iona**, **Leon**, dan **Akil** yang meskipun sibuk dengan perkuliahan



masing-masing tapi tidak pernah bosan untuk menghibur penulis dengan lelucon yang kadang tidak jelas.

14. Teman baru penulis **Reza Hardiansyah** yang telah membantu dan mengajar penulis dalam pengolahan data skripsi ini.
15. Sahabat "**A3**" **Awal** dan **Amar** yang menghibur penulis dengan cara mengganggu penulis dalam pengerjaan skripsi ini.
16. Teman-teman seperjuangan **CIONE** yang menjadi keluarga baru penulis dan telah memberikan banyak pengalaman serta canda dan tawa selama perkuliahan.
17. Semua pihak yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu yang turut menyumbangkan pikiran dan tenaga untuk penulis.

Penulis sadar bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna dan memiliki banyak kekurangan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran agar penulisan karya tulis berikutnya dapat lebih baik. Semoga karya ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan. Aamiin

Makassar, 30 Januari 2024

Putri Amalia Febriani Syahrir



ABSTRAK

PUTRI AMALIA FEBRIANI SYAHRIR. *Pengaruh Pemberian Probiotik Terhadap Profil Leukogram pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Berkolesterol Tinggi* (dibimbing oleh Dwi Kesuma Sari dan Rini Amriani).

Hiperkolesterolemia merupakan kondisi meningkatnya kolesterol dalam darah. Sebanyak 13% hewan kesayangan khususnya anjing dan kucing mengalami kasus hiperkolesterolemia akibat mengonsumsi makanan tinggi lemak. Probiotik seperti *Lactobacillus sp.* dan *Bacillus subtilis* efektif dalam menurunkan kelebihan kolesterol dalam darah dengan meningkatkan sistem imunitas tubuh, memperbaiki keseimbangan mikrobiota saluran pencernaan, dan mendekongjugasi asam empedu dengan enzim *Bile Salt Hydrolase* (BSH). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perubahan profil leukogram (total leukosit, limfosit, *mid*, dan granulosit) darah tikus yang diberi pakan *high fat* dan dilanjutkan dengan pemberian probiotik. Penelitian ini menggunakan 25 ekor tikus *Rattus norvegicus strain wistar*, dibagi dalam 5 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif (K-) yang hanya diberi pakan standar, kontrol positif (K+) yang diberi pakan *high fat*, kelompok perlakuan 1 (KP1) yang diberi pakan *high fat* dilanjutkan dengan *Lactobacillus sp.*, kelompok perlakuan 2 (KP2) yang diberi pakan *high fat* dilanjutkan dengan *Bacillus subtilis*, dan kelompok perlakuan 3 (KP3) yang diberi pakan *high fat* dilanjutkan dengan kombinasi *Lactobacillus sp.* dan *Bacillus subtilis*. Masing-masing perlakuan dilakukan selama 30 hari. Sampel darah diambil melalui *plexus retro-orbitalis* sebanyak 2 ml dan diperiksa menggunakan alat *hematology analyzer* Prokan PE-6800 Vet. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan aplikasi *Statistical Program for Social Science* (SPSS) dengan uji parametrik yaitu *T-test* dengan metode *Paired Samples Test*. Rata-rata total leukosit (limfosit, *mid*, granulosit) setelah perlakuan pertama pada K+, K-, KP1, KP2, dan KP3 berturut-turut yaitu $24,7 \times 10^3/\mu\text{l}$ (46,15%, 6,05%, 47,80%), $26,0 \times 10^3/\mu\text{l}$ (40,82%, 6,58%, 52,60%), $28,9 \times 10^3/\mu\text{l}$ (44,83%, 7,87%, 47,30%), $24,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ (41,13%, 7,07%, 51,80%), dan $36,8 \times 10^3/\mu\text{l}$ (43,63%, 7,33%, 49,03%). Rata-rata total leukosit (limfosit, *mid*, granulosit) setelah perlakuan kedua pada K+, K-, KP1, KP2, dan KP3 berturut-turut yaitu $14,9 \times 10^3/\mu\text{l}$ (64,43%, 7,67%, 27,90%), $20,1 \times 10^3/\mu\text{l}$ (66,64%, 9,38%, 23,98%), $19,1 \times 10^3/\mu\text{l}$ (57,53%, 10,50%, 31,97%), $25,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ (61,17%, 10,07%, 28,77%), dan $117,0 \times 10^3/\mu\text{l}$ (62,60%, 9,13%, 28,27%). Dari data tersebut dapat disimpulkan bahwa terjadi perubahan pada nilai profil leukogram saat pemberian pakan *high fat* yang dilanjutkan dengan pemberian suplemen probiotik. Perlakuan pada KP1 berpengaruh secara signifikan terhadap *mid*, dan perlakuan pada KP2 berpengaruh secara signifikan terhadap jumlah limfosit dan granulosit.



Kata Kunci: Kolesterol, Leukosit, Pakan *high fat*, Probiotik

ABSTRACT

PUTRI AMALIA FEBRIANI SYAHRIR. *Pengaruh Pemberian Probiotik Terhadap Profil Leukogram Pada Tikus Wistar (Rattus norvegicus) Berkolesterol Tinggi (dibimbing oleh Dwi Kesuma Sari dan Rini Amriani).*

Hypercholesterolemia is a condition of increased cholesterol in the blood. 13% of pet recorded, especially dogs and cats, experience cases of hypercholesterolemia due to eating high-fat foods. Probiotics such as Lactobacillus sp. and Bacillus subtilis are effective in reducing excess cholesterol in the blood by increasing the immune system, improving the balance of the digestive tract microbiota, and deconjugating bile acids with the enzyme Bile Salt Hydrolase (BSH). This study aims to determine changes in the leukogram profile (total leukocytes, lymphocytes, mids, and granulocytes) of the blood of rats fed with high-fat feed and followed by probiotic administration. This study used 25 Rattus norvegicus strain Wistar rats, divided into five groups, namely negative control group (K-) only given standard feed, positive control group (K+) with high fat feed, treatment group 1 (KP1) with high fat feed followed by Lactobacillus sp., treatment group 2 (KP2) with high fat followed by Bacillus subtilis, and treatment group 3 (KP3) with high fat followed by combination of Lactobacillus sp. and Bacillus subtilis. Each treatment held for 30 days. Blood samples were taken through the retro-orbital plexus as much as 2 ml and examined using the Prokan PE-6800 Vet hematology analyzer. The data obtained were analyzed using the Statistical Program for Social Science (SPSS) application with a parametric test, namely the T-test with the Paired Samples Test method. The average total leukocytes (lymphocytes, mids, granulocytes) after the first treatment in K+, K-, KP1, KP2, and KP3 were 24.7 x 103/ μ l (46.15%, 6.05%, 47, 80%), 26.0 x 103/ μ l (40.82%, 6.58%, 52.60%), 28.9 x 103/ μ l (44.83%, 7.87%, 47.30%), 24.3 x 103/ μ l (41.13%, 7.07%, 51.80%), and 36.8 x 103/ μ l (43.63%, 7.33%, 49.03%). The average total leukocytes (lymphocytes, mids, granulocytes) after the second treatment in K+, K-, KP1, KP2, and KP3 were 14.9 x 103/ μ l (64.43%, 7.67%, 27.90%), 20.1 x 103/ μ l (66.64%, 9.38%, 23.98%), 19.1 x 103/ μ l (57.53%, 10.50%, 31.97%), 25.3 x 103/ μ l (61.17%, 10.07%, 28.77%), and 117.0 x 103/ μ l (62.60%, 9.13%, 28.27%). From these data, it concluded that there is a change in the value of the leukogram profile when feeding high-fat feed followed by probiotic supplementation. The treatment on KP1 significantly affected the percentage of mids, and the treatment on KP2 significantly affected the percentage of lymphocytes and granulocytes.



Is: Cholesterol, Leukocytes, High fat feed, Probiotics

DAFTAR ISI

halaman

UCAPAN TERIMA KASIH.....	vi
ABSTRAK.....	x
ABSTRACT.....	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB I. PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah.....	3
I.3 Tujuan Penelitian	3
I.3.1 Tujuan Umum.....	3
I.3.2 Tujuan Khusus	3
I.4 Manfaat Penelitian	3
I.4.1 Manfaat Pengembangan Ilmu.....	3
I.4.2 Manfaat Aplikasi	4
I.5 Hipotesis.....	4
Keaslian Penelitian	4
TINJAUAN PUSTAKA.....	5
Tikus Wistar (<i>Rattus norvegicus</i>)	5



II.2	Kolesterol.....	6
II.3	Probiotik.....	7
II.3.1	<i>Bacillus subtilis</i>	9
II.3.2	<i>Lactobacillus sp.</i>	10
II.4	Leukosit	10
II.4.1	Agranulosit	12
II.4.2	Granulosit	13
II.5	Hubungan Probiotik terhadap Profil Leukogram.....	15
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN.....		17
III.1	Waktu dan Tempat Penelitian	17
III.2	Jenis Penelitian.....	17
III.3	Metode Penelitian	17
III.4	Prosedur Penelitian	18
III.4.1	Persiapan Sampel	18
III.4.2	Pengambilan Sampel	20
III.4.3	Pemeriksaan Profil Leukogram.....	20
III.5	Analisis Data.....	20
III.6	Alur Penelitian	21
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN.....		22
	Hasil	22
	Perhitungan Leukosit	22



IV.1.2	Perhitungan Jumlah Limfosit	23
IV.1.3	Perhitungan <i>Mid</i> (Monosit, Eosinofil, Basofil)	24
IV.1.4	Perhitungan Jumlah Granulosit (Neutrofil)	25
IV.2	Pembahasan	26
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN		35
V.1	Kesimpulan	35
V.2	Saran	35
DAFTAR PUSTAKA		36
LAMPIRAN		42
RIWAYAT HIDUP PENULIS		59



DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
1. Rata-rata jumlah leukosit	22
2. Rata-rata jumlah limfosit	23
3. Rata-rata jumlah <i>mid</i>	24
4. Rata-rata jumlah granulosit	25



DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
1. Ciri fisik tikus wistar	6
2. Tampilan mikroskopis <i>Bacillus subtilis</i>	9
3. Tampilan mikroskopis <i>Lactobacillus sp.</i>	10
4. Klasifikasi sel darah putih	11
5. Tampilan mikroskopis limfosit	12
6. Tampilan mikroskopis monosit	13
7. Tampilan mikroskopis neutrofil	14
8. Tampilan mikroskopis eosinofil	14
9. Tampilan mikroskopis basofil	15
10. Alur penelitian	21



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1. Kandang kelompok perlakuan	42
2. Proses pembuatan pakan <i>high fat</i>	43
3. Pemberian pakan <i>high fat</i>	44
4. Pengambilan sampel darah pertama	45
5. Pemberian suplemen probiotik	46
6. Pengambilan sampel darah kedua	47
7. Alat <i>hematology analyzer</i>	48
8. Data hasil pemeriksaan sampel darah	49
9. Uji deskriptif	50
10. Uji normalitas	53
11. Uji T	55



BAB I. PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Pemberian makanan yang mengandung lemak tinggi dan kolesterol sering terjadi pada hewan peliharaan, seperti anjing dan kucing. Sekitar 13% dari kasus hiperkolesterolemia ditemukan pada hewan, terutama anjing dan kucing (Irawan, 2014). Hiperkolesterolemia merupakan gangguan metabolisme kolesterol yang disebabkan oleh kadar kolesterol dalam darah melebihi batas normal yang disebabkan oleh asupan lemak berlebih (Asnilawati, 2017). Asupan diet yang tinggi lemak dapat menyebabkan ketidakseimbangan nutrisi dalam tubuh, yang dapat mengakibatkan gangguan kesehatan, salah satunya adalah aterosklerosis. Aterosklerosis terjadi sebagai akibat dari respons inflamasi kronis terhadap penumpukan kolesterol pada dinding pembuluh darah arteri (Hidayatullah, 2020).

Lemak atau lipid di dalam darah dapat beredar sebagai lipoprotein. Lipoprotein di dalam tubuh terdiri dari kilomikron, *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL), *Intermediate Density Lipoprotein* (IDL), *Low Density Lipoprotein* (LDL), dan *High Density Lipoprotein* (HDL) yang membawa kolesterol dan trigliserida (Mulyati dan Islahi, 2023). Kolesterol merupakan produk dari metabolisme tubuh yang dapat ditemukan dalam makanan yang



dari hewan. Kolesterol dalam tubuh utamanya dihasilkan melalui sintesis di hati. HDL adalah lipoprotein yang membawa lipid dari ke hati, serta membantu mengurangi kadar kolesterol yang

berlebihan (Sumardi dkk., 2016). Di sisi lain, LDL mengedarkan kolesterol ke jaringan perifer (Rusmini dkk., 2020). Peningkatan kadar kolesterol diakibatkan oleh asupan lemak dalam jumlah besar, sebagian lemak yang dikonsumsi akan mengalami transformasi menjadi kolesterol (Isdadiyanto, 2015).

Keadaan hiperkolesterolemia mengakibatkan kadar kolesterol total dan kolesterol LDL akan meningkat, serta penurunan kadar kolesterol HDL (Heriansyah, 2013). Tingginya kadar kolesterol dalam darah dapat memicu leukositosis, yaitu peningkatan leukosit dalam darah. Pemberian makanan dengan kandungan tinggi lemak dapat menyebabkan kerusakan pada lapisan endotel, yang kemudian memicu proses peradangan. Bagian yang mengalami peradangan akan melepaskan interleukin (IL) dan *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α), yang kemudian menarik leukosit ke lokasi peradangan tersebut (Nuryanti dkk., 2022). Leukosit adalah jenis sel darah yang memiliki peran penting dalam menjaga kekebalan tubuh terhadap agen penyakit dan infeksi (Purnomo dkk., 2015). Probiotik dapat meningkatkan sistem imun dengan mempertahankan jumlah leukosit untuk melindungi tubuh dari mikroba penyebab penyakit (Astuti dkk., 2020). Di sisi lain, bakteri probiotik memiliki pengaruh positif terhadap kesehatan yakni dapat menurunkan kolesterol. Jenis bakteri yang umum digunakan sebagai probiotik adalah Bakteri Asam Laktat (BAL) (Maryati dkk., 2016).



Berdasarkan pernyataan di atas, perlu dilakukan penelitian tentang probiotik berupa *Lactobacillus sp.* dan *Bacillus subtilis* pada tikus

wistar berkolesterol tinggi yang diinduksikan pakan tinggi lemak untuk melihat pengaruhnya terhadap profil leukogram.

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan, maka dapat diambil rumusan masalah sebagai berikut:

- I.2.1 Apakah terdapat perubahan terhadap profil leukogram tikus wistar berkolesterol tinggi?
- I.2.2 Apakah pemberian probiotik berpengaruh terhadap profil leukogram pada tikus wistar berkolesterol tinggi?

I.3 Tujuan Penelitian

I.3.1 Tujuan Umum

Untuk melihat perubahan profil leukogram pada tikus wistar berkolesterol tinggi.

I.3.2 Tujuan Khusus

Untuk mengetahui apakah terdapat pengaruh pemberian probiotik terhadap profil leukogram pada tikus wistar berkolesterol tinggi.

I.4 Manfaat Penelitian

I.4.1 Manfaat Pengembangan Ilmu

Manfaat pengembangan ilmu pada penelitian ini adalah dapat memberikan informasi ilmiah dan literatur untuk penelitian-penelitian lainnya tentang pengaruh pemberian probiotik terhadap profil leukogram pada tikus wistar berkolesterol tinggi.



I.4.2 Manfaat Aplikasi

Manfaat aplikasi pada penelitian ini adalah untuk mengembangkan manfaat probiotik terhadap penurunan kasus kolesterol dilihat dari profil leukogram tikus wistar.

I.5 Hipotesis

Berdasarkan uraian di atas, dapat diambil hipotesis penelitian bahwa pemberian probiotik berpengaruh terhadap profil leukogram pada tikus wistar berkolesterol tinggi.

I.6 Keaslian Penelitian

Penelitian dengan judul “Pengaruh Pemberian Probiotik Terhadap Profil Leukogram pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Berkolesterol Tinggi”, belum pernah dilakukan. Namun terdapat penelitian sejenis yang pernah dilakukan, yaitu Peran Serbuk Kunyit dan Kurkumin terhadap Diferensial Leukosit Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diberi Pakan Hiperlipid oleh Nuryanti dkk.(2022).



BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*)

Secara morfologi, tikus memiliki struktur fisik yang terdiri dari kepala, leher, dan tubuh yang dilapisi oleh rambut. Tikus memiliki kepala yang lebar, telinga panjang, dan ekor bersisik. Tikus seringkali terlibat dalam berbagai perilaku seperti menggali, mengunyah, mencium, memanjat, membuat sarang, dan mencari makanan. Tikus tidak terlalu terganggu oleh keberadaan manusia di sekitarnya, meskipun bisa menjadi lebih agresif jika diperlakukan dengan kasar atau saat sedang kelaparan. Tikus memerlukan waktu minimal 3 hari untuk beradaptasi dengan lingkungan barunya, dalam periode yang dikenal sebagai masa aklimatisasi. Masa hidup tikus biasanya berkisar antara 2 hingga 3 tahun (Rejeki dkk., 2018).

Menurut Kartika dkk. (2013), taksonomi tikus wistar adalah sebagai berikut:

Kingdom	: Animal
Filum	: Chordata
Kelas	: Mamalia
Ordo	: Rodentia
Famili	: Muridae
Genus	: <i>Rattus</i>
	: <i>Rattus norvegicus</i>





Gambar 1. Ciri fisik tikus wistar. Tikus wistar dipenuhi rambut pada kepala dan tubuh, serta memiliki mata berwarna merah (Al-hajj dkk., 2016)

Tikus putih sering digunakan dalam berbagai penelitian sebagai subjek eksperimen. Tikus memiliki sejumlah karakteristik yang membuat mereka cocok untuk penelitian, seperti reproduksi yang cepat, ukuran tubuh yang lebih besar daripada mencit, dan kemudahan dalam perawatannya dalam jumlah besar (Frianto dkk., 2015). Selain itu, struktur anatomi dasar dan fungsi fisiologis tikus memiliki kesamaan dengan manusia (Udomkasemsab dan Prangthip, 2018). Dalam konteks penelitian laboratorium, tikus yang digunakan sebagai subjek harus memenuhi kriteria tertentu, seperti memiliki galur yang seragam, jenis kelamin yang ditentukan, rentang usia yang serupa, berat badan yang konsisten, serta menunjukkan tanda-tanda fisik yang sehat, seperti mata yang cerah, aktivitas motorik yang normal, dan bulu yang rata, semua sesuai dengan kriteria penelitian (Rosidah dkk., 2020).

II.2 Kolesterol



Kolesterol adalah sebuah senyawa sterol yang mengandung lipid apat dalam membran sel serta beredar di plasma. Dalam lemak trigliserida, fosfolipid, asam lemak bebas, dan kolesterol (Rinanti

dkk., 2022). Fungsi kolesterol termasuk mendukung pembentukan dinding sel, produksi garam empedu, hormon, vitamin D, dan juga berperan sebagai sumber energi. Konsumsi makanan yang tinggi lemak jenuh dapat meningkatkan risiko peningkatan kadar kolesterol dalam tubuh (Ampangallo dkk., 2021). Bahan makanan seperti telur, mentega, dan minyak kelapa sawit mengandung lemak jenuh. Mengonsumsi makanan dengan kandungan lemak jenuh yang tinggi dapat meningkatkan kadar kolesterol LDL, yang akan *mengirimkan* kolesterol ke seluruh tubuh (Melati dkk., 2021).

Tubuh mampu menghasilkan kolesterol sesuai dengan kebutuhan tubuh, namun jumlah tersebut dapat ditingkatkan melalui asupan makanan yang mengandung lemak hewani (Sumardi dkk., 2016). Kadar kolesterol normal dalam darah tikus berada dalam kisaran 10-54 mg/Dl. Pentingnya asupan gizi yang tepat adalah faktor kunci dalam mengendalikan kadar kolesterol dalam sirkulasi darah (Andari dan Rahayuni, 2014). Konsumsi nutrisi yang tepat adalah faktor esensial dalam menjaga kesehatan. Mengonsumsi diet tinggi lemak memiliki potensi untuk memicu perubahan metabolik yang sistematis (Cortés-ortiz dkk., 2014).

II.3 Probiotik

Probiotik adalah mikroorganisme hidup yang memiliki potensi untuk memberikan manfaat bagi inangnya. Probiotik memiliki kemampuan untuk meningkatkan sistem kekebalan tubuh dalam melawan penyakit (Umasugi dkk., 2018). Mengonsumsi makanan atau minuman yang mengandung



probiotik dapat membantu dalam mengendalikan tingkat kolesterol dalam darah dan meningkatkan respon kekebalan tubuh. Pemberian bakteri probiotik dapat memiliki pengaruh pada metabolisme tubuh, termasuk aspek hematologi (Rahmawati dkk., 2022). Cara kerja probiotik melibatkan perbaikan keseimbangan mikroorganisme dalam saluran pencernaan dan peningkatan jumlah mikroba yang menguntungkan, yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri patogen (Lutfiana dkk., 2015). Pemberian probiotik dapat meningkatkan kadar kolesterol baik yakni HDL dan berpengaruh terhadap penurunan kadar kolesterol jahat yakni LDL (Sumardi dkk., 2016).

Mikroorganisme yang dipilih sebagai probiotik harus memenuhi karakteristik khusus, seperti tidak bersifat beracun, tidak bersifat patogenik, dan memberikan manfaat pada inangnya (Khagwal dkk., 2014). Mayoritas dari organisme probiotik adalah BAL yang berasal dari berbagai genus yang berbeda (Shuhadha dkk., 2017). Mekanisme probiotik BAL untuk menghasilkan efek penurunan kadar kolesterol adalah melalui dekonjugasi enzimatis asam empedu dengan bantuan aktivitas *Bile Salt Hydrolase* (BSH) yang dimiliki oleh probiotik tersebut (Maryati dkk., 2016).

BAL hidup dan berkembang di mikrovili dan memanfaatkan glukosa dalam makanan untuk menghasilkan asam laktat dan bakteriosin. Asam laktat mengubah Ph dalam usus menjadi asam, yang mengakibatkan kematian bakteri yang tidak tahan terhadap lingkungan asam, sedangkan

sin berfungsi sebagai antimikroba yang dapat menyebabkan
pada bakteri yang tidak menguntungkan akibat kehadiran BAL



(Verawati dan Nurcahyo, 2023). Beberapa contoh jenis BAL meliputi *Bacillus subtilis* dan *Lactobacillus sp.* (Andriani dkk., 2020).

II.3.1 *Bacillus subtilis*

Genus Bakteri *Bacillus subtilis* adalah mikroorganisme berbentuk batang yang termasuk dalam filum *Firmicutes* dan memiliki karakteristik gram positif. Beberapa spesies dalam genus *Bacillus* dapat bersifat aerob obligat (bergantung pada oksigen) atau anaerob fakultatif (memiliki kemampuan untuk tumbuh baik dalam kondisi aerobik atau anaerobik) (Maftukhah, 2020). *Bacillus subtilis* mampu menurunkan kadar kolesterol dalam darah dengan cara mensintesis enzim lipase, yang bertanggung jawab memecah lemak menjadi asam lemak dan trigliserida (Sumardi dkk., 2016). Selain itu, *Bacillus subtilis* juga menghasilkan enzim protease, yang merupakan enzim ekstraseluler yang berperan dalam menghidrolisis protein menjadi asam amino yang diperlukan oleh tubuh (Lutfiana dkk., 2015), dan enzim amilase yang memiliki kemampuan untuk mengurai ikatan glukosida dalam polimer pati (Nangin dan Sutrisno, 2015).



1. Tampilan mikroskopis *Bacillus subtilis*. Dapat dilihat morfologi bakteri *Bacillus* berbentuk batang dan berwarna ungu dengan perbesaran 10x (Jumaah dkk.,



II.3.2 *Lactobacillus sp.*

Lactobacillus sp. Adalah genus bakteri berbentuk batang yang bersifat anaerob fakultatif, memiliki karakteristik gram positif, dan tidak membentuk spora. Genus ini termasuk dalam filum *Firmicutes*. *Lactobacillus sp.* Menggunakan proses metabolisme karbohidrat untuk menghasilkan asam laktat, sehingga menjadikannya sebagai genus terbesar dalam kelompok BAL (Dempsey dan Corr, 2022). *Lactobacillus sp.* Merupakan mikroorganisme normal yang bersifat komensal yang biasanya ditemukan dalam saluran pencernaan. Peran utama *Lactobacillus sp.* adalah untuk menghambat pertumbuhan bakteri patogen dengan menghasilkan senyawa antimikroba seperti asam laktat, hidrogen peroksida, dan bakteriosin (Martinez dkk., 2014).



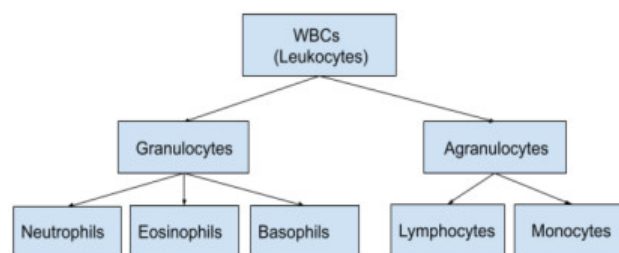
Gambar 3. Tampilan mikroskopis *Lactobacillus sp.*. Terlihat morfologi bakteri *Lactobacillus sp.* Berbentuk batang dan berwarna ungu dengan perbesaran 100x (Putri dkk., 2018)

II.4 Leukosit

Darah memiliki peran penting dalam mengedarkan zat-zat yang e dalam tubuh atau dihasilkan oleh tubuh sebagai hasil dari proses-
netabolik (Fitria dan Sarto, 2014). Leukosit adalah unit sel aktif
arah yang memiliki fungsi dalam sistem pertahanan tubuh terhadap



penyakit, dan dapat berfungsi sebagai indikator kesehatan dan keadaan fisiologis hewan. Peran utama leukosit adalah melindungi tubuh dari patogen dengan melakukan fagositosis dan menghasilkan antibodi. Jumlah total leukosit dalam darah yang mencerminkan keadaan kesehatan, dipengaruhi oleh sejumlah faktor internal seperti jenis kelamin, usia, kondisi kesehatan, hormon, serta faktor eksternal seperti aktivitas, lingkungan, stres, dan asupan nutrisi. Kenaikan atau penurunan jumlah leukosit merupakan respon tubuh terhadap serangan patogen (Purnomo dkk., 2015).



Gambar 4. Klasifikasi sel darah putih. Terdapat 2 sub tipe yaitu granulosit (neutrofil, basofil, dan eosinofil) dan agranulosit (limfosit dan monosit) (Ahmad dkk., 2023)

Leukosit dapat dibagi menjadi dua kelompok, yaitu agranulosit dan granulosit. Agranulosit terdiri dari limfosit dan monosit, sementara granulosit terdiri dari netrofil, eosinofil, dan basofil (Suseno dkk., 2022). Jumlah leukosit dalam keadaan normal pada tikus berkisar antara 8×10^3 hingga $11,8 \times 10^3/\text{mm}^3$ (Kusumatjahja dkk., 2022). Konsumsi pakan hiperlipid atau diet tinggi lemak dapat menyebabkan kondisi hiperlipidemia, yang ditandai dengan peningkatan kadar kolesterol LDL dan dapat memicu leukositosis, peningkatan jumlah leukosit dalam darah. Peningkatan leukositosis mengakibatkan leukosit bergerak ke jaringan yang

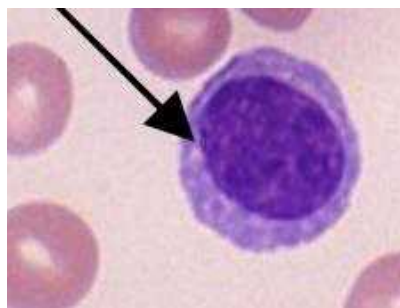


mengalami kerusakan dan melakukan fagositosis terhadap jaringan yang rusak. Namun, peningkatan jumlah leukosit secara berlebihan dapat menyebabkan gangguan fungsi normal leukosit, yang dapat mengganggu kinerja organ tubuh (Nuryanti dkk., 2022).

II.4.1 Agranulosit

II.4.1.1 Limfosit

Persentase normal limfosit dalam darah tikus berada dalam rentang antara 60 hingga 75% (Dewi dkk., 2022). Limfosit memiliki inti yang agak bulat dan sitoplasma tanpa granula. Menariknya, limfosit merupakan satu-satunya jenis leukosit yang tidak memiliki kemampuan fagositosis (Utami dkk., 2020). Fungsi utama limfosit adalah merespon antigen dengan cara membentuk antibodi (Nuryanti dkk., 2022). Proses pembentukan antibodi spesifik ini terjadi sebagai respon terhadap rangsangan dari antigen yang menginfeksi tubuh. Tujuan dari antibodi adalah untuk melumpuhkan patogen, mencegah penyebarannya, dan mengurangi toksisitas sehingga patogen tersebut menjadi lebih mudah ditangkap dan dimakan oleh sel fagosit (Azhar, 2013).

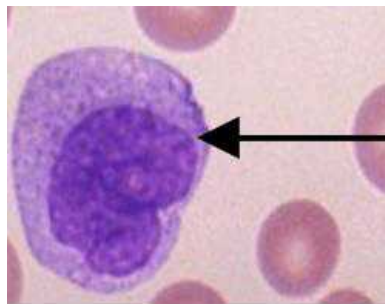


5. Tampak mikroskopis limfosit. Morfologi limfosit (panah hitam) dengan *ain* menunjukkan inti sel yang bulat besar dan tidak memiliki granul (Gautam dan *ai*, 2014)



II.4.1.2 Monosit

Persentase normal monosit dalam darah tikus berada dalam kisaran 1 hingga 6% (Dewi dkk., 2022). Monosit memiliki inti yang berlekuk berbentuk "C" dan sitoplasma yang tidak mengandung granula (Utami dkk., 2020). Peran utama monosit adalah sebagai makrofag, artinya memiliki kemampuan menelan dan menghancurkan sel, mikroorganisme, serta benda asing yang bersifat patogen (Nuryanti dkk., 2022). Ketika benda asing memasuki tubuh dan difagositosis oleh makrofag, makrofag akan mengirimkan sinyal kepada limfosit untuk membentuk antibodi spesifik sebagai respon terhadap patogen tersebut (Azhar, 2013).



Gambar 6. Tampak mikroscopis monosit. Morfologi monosit (panah hitam) dengan *wright's stain* menunjukkan inti sel yang monosit berlekuk dan tidak memiliki granul (Gautam dan Bhadauria, 2014)

II.4.2 Granulosit

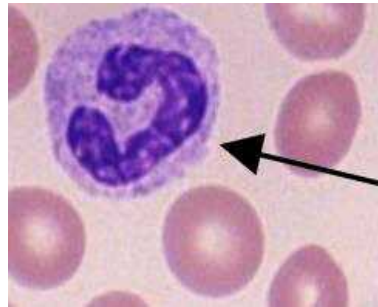
II.4.2.1 Neutrofil

Persentase normal neutrofil pada tikus berkisar antara 12-38% (Dewi dkk., 2022). Neutrofil merupakan jenis leukosit yang memiliki inti berjumlah

pai lima lobus dengan granula berwarna merah. Bersama dengan g, neutrofil memiliki kemampuan fagositosis terhadap organisme dan sel debris (Utami dkk., 2020). Neutrofil merupakan *first line*



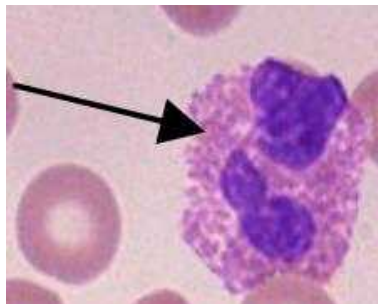
yang berfungsi sebagai pertahanan awal terhadap penyakit yang dapat mengakibatkan infeksi atau peradangan (Nuryanti dkk., 2022).



Gambar 7. Tampak mikroskopis neutrofil. Morfologi neutrofil (panah hitam) dengan *wright's stain* menunjukkan inti sel seperti batang yang melengkung dan memiliki granul (Gautam dan Bhadauria, 2014)

II.4.2.2 Eosinofil

Persentase normal eosinofil dalam darah tikus berada dalam kisaran 0 hingga 6% (Dewi dkk., 2022). Eosinofil memiliki inti dengan dua lobus dan granula berwarna merah atau pink gelap. Kemampuan eosinofil sebanding dengan basofil atau sel mast dalam peran sebagai mediator peradangan dalam reaksi alergi (Utami dkk., 2020). Eosinofil merupakan komponen dari leukosit yang dihasilkan di sumsum tulang dan berperan dalam merespon infeksi parasit, peradangan, dan reaksi alergi (Nuryanti dkk., 2022).

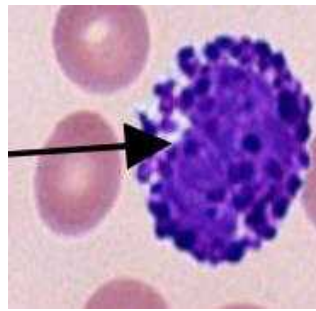


3. Tampak mikroskopis eosinofil. Morfologi eosinofil (panah hitam) dengan *Wright's stain* menunjukkan inti sel dengan dua lobus dan memiliki granul (Gautam dan Bhadauria, 2014)



II.4.2.3 Basofil

Persentase basofil dalam tikus yang normal berada dalam kisaran 0 hingga 2%. Basofil merupakan salah satu jenis leukosit yang jumlahnya sangat sedikit, yakni sekitar kurang dari 2% dari total leukosit (Dewi dkk., 2022). Basofil memiliki inti ganda atau berbentuk huruf S (Utami dkk., 2020). Peningkatan jumlah basofil dapat mengindikasikan adanya gangguan seperti peradangan (Nuryanti dkk., 2022).



Gambar 9. Tampilan mikroskopis basofil. Morfologi basofil (panah hitam) dengan *wright's stain* menunjukkan inti sel yang tidak teratur dan memiliki granul (Gautam dan Bhadauria, 2014)

II.5 Hubungan Probiotik terhadap Profil Leukogram

Bakteri asam laktat (BAL) merupakan mikroorganisme yang bermanfaat karena dapat mengubah molekul karbohidrat menjadi asam laktat. Selain itu, BAL memiliki kapasitas untuk menghasilkan enzim BSH yang bertugas memecah lemak jenuh menjadi lemak tak jenuh. Bakteri probiotik memiliki potensi dalam meningkatkan produksi vitamin, mendukung penyerapan nutrisi, menjaga kesehatan saluran pencernaan,



memat pertumbuhan bakteri patogen, serta mendukung metabolisme dan kolesterol. *Lactobacillus* merupakan flora normal, berperan

sebagai agen probiotik dengan kemampuan menghambat pertumbuhan bakteri patogen serta mendukung sistem kekebalan tubuh. Dalam saluran pencernaan, *Lactobacillus* dapat merangsang sistem kekebalan tubuh (Aini dkk., 2021). Probiotik memiliki peran penting dalam mendukung kesehatan dengan meningkatkan sistem kekebalan tubuh. Probiotik meningkatkan sistem imun dengan mempertahankan jumlah leukosit untuk melindungi tubuh dari mikroba penyebab penyakit Astuti dkk. (2020).

