

# **SKRIPSI**

## **PENGARUH STERILISASI TERHADAP KADAR KOLESTEROL PADA TIKUS PUTIH (*Rattus Norvegicus*)**

**Disusun dan diajukan oleh**

**MUFIDATUL ASMI RAMADHANI**  
**C031 17 1305**



**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN HEWAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

**SKRIPSI**

**PENGARUH STERILISASI TERHADAP KADAR  
KOLESTEROL PADA TIKUS PUTIH (*Rattus Norvegicus*)**

**Disusun dan diajukan oleh**

**MUFIDATUL ASMI RAMADHANI  
C031 17 1305**



**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN HEWAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

## LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

### PENGARUH STERILISASI TERHADAP KADAR KOLESTEROL TIKUS PUTIH (*Rattus Norvegicus*)

Disusun dan diajukan oleh

**MUFIDATUL ASMI RAMADHANI**  
**C031 17 1305**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Kedokteran Hewan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 08 Juli 2021 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan.

Menyetujui,

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

Dr. Drh. Dwi Kesuma Sari, AP.Vet  
NIP. 19730216 199903 2 001

Drh. Dian Fatmawati  
NIK. 7371114312920005

Ketua

Program Studi Kedokteran Hewan  
Fakultas Kedokteran



Dr. Drh. Dwi Kesuma Sari, AP.Vet  
NIP. 19730216 199903 2 001

## PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Mufidatul Asmi Ramadhani  
NIM : C031171305  
Program Studi : Kedokteran Hewan  
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul

PENGARUH STERILISASI TERHADAP KADAR KOLESTEROL TIKUS  
PUTIH (*Rattus Norvegicus*)

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain bahwa Skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan Skripsi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 8 Juli 2021

Yang Menyatakan



Mufidatul Asmi Ramadhani

## ABSTRAK

MUFIDATUL ASMI RAMADHANI. **Pengaruh Sterilisasi Terhadap Kadar Kolesterol Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*)** Di bawah bimbingan DWI KESUMA SARI dan DIAN FATMAWATI

---

Sterilisasi pada hewan dengan operasi merupakan prosedur yang paling efektif digunakan untuk menekan populasi hewan serta menekan penyebaran zoonosis. Tetapi pada prinsipnya sterilisasi juga memiliki efek jangka panjang salah satunya terkait dengan kadar kolesterol dalam darah. Telah diketahui bahwa sterilisasi memiliki pengaruh yang cukup spesifik terkait hormon seksual dan metabolisme kolesterol. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan kadar kolesterol antara tikus jantan dan betina yang tidak diberikan perlakuan dengan tikus jantan dan betina yang telah diberikan perlakuan *ovariohysterectomy* dan *orchietomy* melalui uji hematologi kolesterol total pada darah. Hewan uji yang digunakan sebanyak 24 ekor tikus putih (*Rattus Norvegicus*) Jantan dan betina galur wistar usia 2-3 bulan dengan berat  $\pm$  150-200 gram. Tikus putih dibagi dalam 4 kelompok masing - masing (n=6) ekor, yaitu kelompok kontrol betina (P01) yang tidak di *ovariohysterectomy*, kelompok betina *ovariohysterectomy* (P1), kelompok kontrol jantan (P02) yang tidak di *orchietomy*, dan kelompok jantan *orchietomy* (P2). Tempat pelaksanaan penelitian ini dilakukan di laboratorium terpadu Klinik Hewan Pendidikan Universitas Hasanuddin dan ruang Laboratorium Patologi Balai Besar Laboratorium Dinas Kesehatan Kota Makassar. Hasil pengujian laboratorium kemudian dianalisis dengan program SPSS. Berdasarkan hasil pengukuran menunjukkan terdapat adanya perbedaan kadar kolesterol yang disebabkan oleh pengaruh kelompok perlakuan jantan senilai  $p > 0.054 > 0.05$  dan betina senilai  $p > 0.093 > 0.05$ . Oleh karena itu, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa sterilisasi umumnya tidak berpengaruh signifikan terhadap kadar kolesterol darah pada tikus putih jantan dan betina.

**Kata Kunci : Darah, Kolesterol, Orchietomy, Ovariohysterectomy, Tikus Putih**

## ABSTRACT

MUFIDATUL ASMI RAMADHANI. **Effect of Sterilization on White Rats (*Rattus Norvegicus*) Cholesterol Level** Under the guidance of DWI KESUMA SARI and DIAN FATMAWATI

---

Sterilization on animals by surgery is the most effective procedure used to suppress animal populations. But in principle, sterilization also has long-term effects, one of which is related to blood cholesterol levels. It is known that sterilization has a fairly specific effect on sexual hormones and cholesterol metabolism. This study aims to determine the differences in cholesterol levels between male and female rats that are not treated with male and female rats that have been treated with ovariectomy and orchidectomy through a hematological test of total cholesterol in the blood. This research is a laboratory experimental study using 24 male and female white rats (*Rattus Norvegicus*) Wistar strain aged 2-3 months with a weight of  $\pm$  150-200 grams. White rats were divided into 4 groups with 6 each ( $n = 6$ ), named the female control group (P01) who did not get ovariectomy, the female ovariectomy group (P1), the male control group (P02) who did not get orchidectomy, and the male orchidectomy group (P2). This research was carried out in the Integrated Laboratory of the Hasanuddin University Veterinary Clinic and the Pathology Laboratory of the Makassar City Health Service Laboratory. The laboratory test results were then analyzed using the SPSS program. Based on the measurement results, there is a difference in cholesterol levels due to the influence of the male treatment group with  $p = 0.054 > 0.05$  and the female with  $p = 0.093 > 0.05$ . Therefore, the results of this study indicate that sterilization generally does not have a significant effect on blood cholesterol levels in male and female white rats.

**Keyword : Blood, Cholesterol, Orchidectomy, Ovariectomy and White rat**

## KATA PENGANTAR

*Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.*

Segala puji dan syukur penulis ucapkan kepada Allah SWT., Sang Pemilik Kekuasaan dan Rahmat, yang telah melimpahkan berkat dan karunia-Nya, serta shalawat dan salam penulis haturkan ke junjungan Rasulullah SAW., sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “**Pengaruh Sterilisasi Terhadap Kadar Kolesterol Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)**”. Penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada pihak-pihak yang telah membantu mulai dari tahap persiapan, pelaksanaan, hingga pembuatan skripsi setelah penelitian selesai.

Skripsi ini diajukan untuk memenuhi syarat dalam menempuh ujian dan memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Hewan dalam Program Pendidikan Sastra Satu Program Studi Kedokteran Hewan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Penulis menyadari bahwa penyelesaian skripsi dan penelitian ini tidak akan terwujud tanpa adanya doa, bantuan, bimbingan, motivasi, dan dorongan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, dengan segala rasa syukur penulis memberikan penghargaan setinggi-tingginya dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada kedua orang tua saya Ayahanda **Ir. Yusup Patiroi, MM** dan Ibunda **Dra. Rasdianah**, kakak **Arif Wahyudi Yusup, S.H.**, adik **Harry Dwiyanto Saputra** dan **Andi Kurniawan Febriansyah Yusup** serta keluarga besar yang secara luar biasa dan tidak henti-hentinya memberikan dukungan dan dorongan kepada penulis baik secara moral maupun finansial. Selain itu, ucapan terima kasih pula kepada diri penulis sendiri yang telah berjuang keras hingga ke titik ini. Tak lupa pula penulis ucapkan terima kasih kepada berbagai pihak yang telah membantu baik selama proses penelitian, penyusunan skripsi, maupun proses perkuliahan, seperti:

1. **Prof. Dr. Dwi Aries Tina Palubuhu, M.A** selaku Rektor Universitas Hasanuddin,
2. **Prof. dr. Budu, Ph.D., Sp.M(K), M.Med.Ed** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin,
3. **Dr. Drh. Dwi Kesuma Sari, AP.Vet** selaku Ketua Program Studi Kedokteran Hewan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin serta dosen pembimbing utama skripsi ini, dan **Drh. Dian Fatmawati** selaku dosen pembimbing anggota skripsi ini yang telah memberikan ilmu, bimbingan, waktu, arahan, serta saran-saran yang sangat membantu mulai dari proses penelitian hingga penyusunan skripsi selesai,
4. **Drh. Yuliani Suparmin, M.Si** dan **Drh. Musdalifah** selaku dosen penguji dalam seminar proposal dan seminar hasil yang telah memberikan masukan serta pertanyaan mendukung untuk perbaikan penulisan skripsi ini,
5. **Drh. Baso Yusuf S.KH., M.Sc** selaku pembimbing akademik dan **Drh. A. Magfira Satya Apada M.Sc** selaku panitia seminar proposal penulis, **Abdul Wahid Jamaluddin, S.Farm., M.Si., Apt.** selaku panitia seminar hasil

- penulis, serta **Drh. Wa Ode Santa Monica, M.Si.** yang telah membantu melancarkan seminar penulis,
6. Dosen pengajar yang telah banyak memberikan ilmu dan berbagai pengalaman kepada penulis selama perkuliahan, serta staf tata usaha Fakultas **Ibu Tuti Asrini, SE** dan **Ibu Ida**, dan juga staf tata usaha Program Studi **Ibu Ida** dan **Pak Tomo** yang selalu membantu melengkapi berkas dan menjawab pertanyaan penulis,
  7. Kakak-kakak dan tim dokter yang telah membantu proses penelitian ini **Drh. Trini, Drh. Ririn, Drh. Danawir, Drh. Alif, Drh. Fikri, Drh. Indah, Drh. Riri, Drh. Charisma, Drh. Ryan, Kak Taufan, Kak Fadhil, Kak Astri**, dan **Kak Adlil**, dan terutama kak **Ayu Lestari S.KH** sebagai salah satu tim penelitian ini yang dengan senang hati kutuliskan namanya karena tiada henti memberi semangat, dukungan, kritik dan saran kepada penulis,
  8. Sahabat, saudara, keluarga "**Kripik Renyah**" yang penulis cintai, terima kasih banyak untuk semua bantuannya kepada penulis mulai dari proses perkuliahan sampai proses penyusunan skripsi yang telah dengan senang hati menerima dan menemani penulis di masa apapun **Azizah Khaerunnisa, Nurul Istiana Alni, Nur Afzah Zainuddin, Diva Adelia Goenardi**, dan **Vania Tanuatmadja**,
  9. Sahabat sehati sejiwa se-selera ku "**Lapmelcelaber**" yang tiada henti memberi semangat, doa dan dukungan serta selalu ada sekedar memberi hiburan kepada penulis dimasa apapun, **Nur Ainun Salsabila Ramli, Dewi Febriyanti Wardhani, Kamelia, Anni Adelia Rokhima**, dan **Rizky Putri Ramadhani**,
  10. Sahabat dan saudara seperjuangan pada masanya yang tiada henti memberi dukungan dan semangat kepada penulis untuk menyelesaikan studi **Poppy Amalia Chantika, Sitti Nur Ainun Jariah** dan **Winda Selvia**,
  11. Teman-teman angkatan ter-pakbal sekaligus tersayang "**CYGOOR**" yang telah menerima dan menemani penulis selama masa perkuliahan,
  12. Kakak-kakak angkatan **Vermilion15, Cos7aVera** dan adik adik angkatan **Corvus** dan **Cione**. Juga tak lupa pula **kak Ririawan, Kak Ainun** dan **Kak Ittta** yang secara tidak langsung turut menjadi saksi dan mengambil peran penting dalam berbagai hal bagi penulis dalam menyelesaikan studi S1.
  13. Keluarga Besar **HIMAKAHA FK-UNHAS** dan **IPPS SMAN 18 MAKASSAR** yang telah memberi pelajaran berharga dalam berorganisasi, bersosialisasi serta ilmu ilmu lainnya yang tidak diperoleh dibangku perkuliahan,
  14. Teruntuk **Angga Akrianto** yang dengan senang hati kutuliskan namanya, terima kasih atas segala sumbangsi dan kontribusinya baik selama proses perkuliahan maupun dalam proses penyusunan skripsi ini, serta telah dengan setia meluangkan waktu, tenaga dan pikiran kepada penulis dalam kondisi apapun.

Kepada semua pihak baik yang penulis sebutkan di atas maupun tidak, semoga Allah SWT. membalas kebaikan dengan balasan yang lebih dari apa yang diberikan kepada penulis serta dimudahkan seluruh urusannya, Aamiin Ya Rabbal Alamin. 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 skripsi ini dapat berguna bagi setiap jiwa yang membacanya.

*Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.*

Makassar, 8 Juli 2021



MUFIDATUL ASMI RAMADHANI

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN SAMPUL</b>	ii
<b>LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI</b>	iii
<b>PERNYATAAN KEASLIAN</b>	iv
<b>ABSTRAK</b>	v
<b>ABSTRACT</b>	vi
<b>KATA PENGANTAR</b>	vii
<b>DAFTAR ISI</b>	ix
<b>DAFTAR GAMBAR</b>	xi
<b>DAFTAR TABEL</b>	xii
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b>	xiii
<b>1. PENDAHULUAN</b>	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	2
1.3. Tujuan Penelitian	2
1.4. Manfaat Penelitian	2
1.5. Hipotesa	3
1.6. Keaslian Penelitian	3
<b>2. TINJAUAN PUSTAKA</b>	4
2.1. Tikus Putih ( <i>Rattus novergicus</i> )	4
2.2. Anatomi dan Fisiologi Organ Reproduksi Tikus	5
2.2.1. Sistem Reproduksi Tikus Jantan	5
2.2.2. Sistem Reproduksi Tikus Betina	6
2.3. Sterilisasi	7
2.3.1. <i>Orchiectomy</i> / Kastrasi	7
2.3.2. <i>Ovariohysterectomy</i>	8
2.4. Kolesterol	9
2.4.1. Tinjauan Umum Kolesterol	10
2.4.2. Hubungan <i>Ovariohysterectomy</i> Dengan Kolesterol	10
2.4.3. Hubungan <i>Orchiectomy</i> Dengan Kolesterol	11
<b>3. METODOLOGI PENELITIAN</b>	12
3.1. Waktu dan Tempat Penelitian	12
3.2. Jenis Penelitian	12
3.3. Materi Penelitian	12
3.3.1. Populasi Penelitian	13
3.3.2. Sampel Penelitian	13
3.3.3. Alat dan Bahan	13
3.3.3.1. Alat	15
3.3.3.2. Bahan	13
3.4. Prosedur Penelitian	13
3.4.1. Tahap Persiapan	14
3.4.2. Tahap Pelaksanaan	14
3.4.3. Tahap Perawatan	15
3.4.4. Pengambilan Sampel Darah	15
3.4.5. Pemeriksaan Kadar Kolesterol	15
3.5. Analisis Data	15
<b>4. HASILDAN PEMBAHASAN</b>	17
4.1. Hasil Penelitian	17

4.1.1 Analisis Deskriptif Data Kadar Kolesterol Darah	18
4.2. Pembahasan	19
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	<b>22</b>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Tikus putih ( <i>R. norvegicus</i> )	4
Gambar 2. Organ Reproduksi Tikus Jantan	6
Gambar 3. Organ Reproduksi Tikus Betina	7
Gambar 4. <i>Orchiectomy</i> pada Tikus Jantan	8
Gambar 5. <i>Ovariectomy</i> pada Tikus Betina	8

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Data Biologis Tikus Putih ( <i>R. norvegicus</i> )	5
Tabel 2. Kegiatan Penelitian	13
Tabel 3. Hasil analisis kadar kolesterol darah pada tikus betina	17
Tabel 4. Data hasil analisis kadar kolesterol darah pada tikus jantan	17
Tabel 5. Data hasil analisis kadar kolesterol pada tikus jantan dan betina	18

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Dokumentasi kegiatan penelitian	26
Lampiran 2. Data berat badan sampel tikus putih	28
Lampiran 3. Hasi Pemeriksaan Laboratorium	29
Lampiran 4. Hasil Pengukuran dengan SPSS	31
Lampiran 6. Kode Etik	34

# 1. PENDAHULUAN

## 1.1. Latar Belakang

Populasi hewan kecil yang tidak dapat terkontrol merupakan masalah yang harus dipecahkan mengingat adanya ancaman zoonosis (Mughniati, *et al.* 2018). Pada tahun 2007 tercatat data populasi kucing di Indonesia telah mencapai  $\pm$  15.000.000 ekor (Hanif *et al.* 2017). Diketahui masih sebagian orang yang menyadari serta peduli dalam keadaan populasi hewan (Mughniati, *et al.* 2018). Sterilisasi pada hewan menjadi salah satu praktek yang paling sering dilakukan oleh dokter hewan hal ini karena sterilisasi merupakan solusi yang paling efektif menekan ledakan populasi hewan. Sterilisasi pada hewan saat ini dapat dilakukan secara medis, dengan tindakan operasi pengambilan organ reproduksi hewan jantan yang disebut kastrasi atau *orchiectomy*. Sementara pengambilan organ reproduksi pada hewan betina disebut dengan *ovariohysterectomy* (Hanif *et al.* 2017). Prosedur sterilisasi merupakan keterampilan yang wajib dimiliki oleh dokter hewan. Karena selain untuk kepentingan medis, sterilisasi banyak dilakukan untuk kepentingan eksperimental (Omeran *et al.* 2014).

Office International des Epizooties (OIE) menyatakan bahwa sterilisasi merupakan prosedur yang harus dilakukan sedemikian rupa untuk meminimalkan rasa sakit dan stres pada hewan. Prosedur ini harus dilakukan pada usia sedini mungkin atau menggunakan anestesi atau analgesia di bawah rekomendasi atau pengawasan dokter ahli (Office International des Epizooties, 2019). Operasi pada saluran reproduksi sendiri mencakup berbagai teknik yang dirancang untuk mengubah kemampuan hewan untuk bereproduksi, membantu proses kelahiran, atau mengobati serta mencegah penyakit pada saluran reproduksi. Indikasi utama dilakukannya pembedahan saluran reproduksi memang untuk membatasi reproduksi, tetapi bisa juga dilakukan untuk meredakan distosia, mencegah atau mengobati tumor yang dipengaruhi oleh hormon reproduksi seperti tumor payudara, tumor testis, dan adenoma perianal. Kemudian sterilisasi dapat pula mengontrol penyakit tertentu saluran reproduksi serta membantu menstabilkan penyakit sistemik seperti diabetes dan epilepsi (Fossum *et al.* 2019). Sebuah studi oleh Reppening *et al.* (2013), menyebutkan bahwa hewan pasca *orchiectomy* dengan metode *orchiectomy (vas deferent)* akan memiliki bobot hidup yang lebih tinggi dan komposisi karkas yang baik, karena zat nutrisi yang tersuplai bukan untuk perkembangan sel sperma.

Sterilisasi telah diketahui menyebabkan adanya hubungan langsung dan cukup spesifik antara hormon seksual dan metabolisme kolesterol (Krirchevsky *et al.* 1960), dalam penelitian Cinci *et al.* (1993) menyebutkan bahwa pengaruh *orchiectomy* pada tikus jantan terhadap kadar kolesterol di hati dan serum darah tikus putih (*R. norvegicus*) mengalami peningkatan namun berangsur menurun pasca diinduksikan hormon testosteron. Namun tidak sejalan dengan penelitian sebelumnya oleh krirchevsky *et al.* (1960) yang menyatakan bahwa terdapat

peningkatan kadar kolesterol yang tidak signifikan dalam serum darah dan hati tikus jantan *orchietomy* bila dibandingkan dengan tikus jantan dan betina tanpa perlakuan setelah semua sampel diinduksikan hormone.

Berdasarkan penjelasan diatas, maka penulis mengangkat judul "Pengaruh Sterilisasi Terhadap Kadar Kolesterol Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*)" agar dapat meneliti lebih lanjut terkait pengaruh *orchietomy* pada tikus jantan dan *ovariohysterectomy* pada tikus betina terhadap kadar kolesterol dalam darah tikus putih.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Bagaimana pengaruh sterilisasi terhadap kadar kolesterol darah tikus putih (*R. norvegicus*) ?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan kadar kolesterol dalam darah terhadap tindakan sterilisasi tikus putih (*R. norvegicus*).

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

Penelitian ini terkhusus untuk mengetahui pengaruh perbedaan kadar kolesterol dalam darah sebagai dampak perlakuan sterilisasi pada tikus putih (*R.norvegicus*) jantan dan betina.

## **1.4. Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat Pengembangan Ilmu**

Manfaat pengembangan ilmu pada penelitian kali ini adalah sebagai tambahan ilmu pengetahuan dan literatur untuk penelitian-penelitian selanjutnya mengenai pengaruh tindakan sterilisasi terhadap kadar kolesterol dalam darah tikus putih (*R. norvegicus*).

### **1.4.2 Manfaat aplikasi**

Manfaat aplikasi pada penelitian kali ini agar dapat melatih kemampuan peneliti dan menjadi acuan bagi penelitian-penelitian selanjutnya. Serta dapat menjadi sumber informasi bagi masyarakat mengenai perubahan kadar kolesterol dalam darah yang dapat terjadi pada tikus putih sebagai dampak perlakuan *orchietomy* dan *ovariohysterectomy*.

## **1.5. Hipotesa**

Berdasarkan uraian teori diatas dan teori yang akan dipaparkan pada halaman berikutnya, dapat ditarik hipotesis bahwa terdapat perbedaan kadar kolesterol dalam darah tikus putih (*R. norvegicus*) yang tidak diberi perlakuan dan setelah diberi perlakuan *orchietomy* dan *ovariohysterectomy*.

## 1.6. Keaslian Penelitian

Sejauh penelusuran pustaka penulis, publikasi penelitian mengenai “Pengaruh Sterilisasi Terhadap Kadar Kolesterol Tikus Putih (*R. Norvegicus*)” belum pernah dilakukan. Penelitian yang pernah dilakukan berkaitan dengan penelitian ini adalah oleh Cinci *et al.* (1993) dengan judul "*Effects Of Testosterone On Cholesterol Levels And Fatty Acid Composition In The Rat*" Namun pada penelitian ini dilakukan induksi hormon testosteron pada tikus jantan kemudian menguji kadar kolesterol dengan parameter serum darah dan hati tikus putih (*R. norvegicus*) jantan *orchietomy*. Kemudian pada penelitian ini juga tidak menggunakan tikus betina sebagai hewan coba. Penelitian lain yang serupa pula yaitu oleh Kritchevsky *et al.* (1960) dengan judul "*Differences in Cholesterol Oxidation and Biosynthesis in Liver of Male and Female Rats*" dimana pada penelitian tersebut dilakukan induksi hormone estrogen pada tikus jantan kontrol dan perlakuan, sementara tikus betina yang digunakan tidak beri perlakuan. Selanjutnya penelitian oleh Jagtap dan shirke (2009) dengan judul "*Effects of methanolic extract of Cuminum cyminum on total serum cholesterol in ovariectomized rats*" dimana pada penelitian ini dilakukan *ovariectomy* pada tikus betina lalu diberikan ekstrak jintan putih kemudian menguji kadar kolesterol total pada darah tikus putih pasca di beri perlakuan.

## 2. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1. Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Tikus, mencit, dan vertebrata kecil lainnya telah digunakan dalam penelitian biomedis sejak awal abad ke-16 ketika biologi secara bertahap bergeser dari ilmu deskriptif menjadi ilmu eksperimental. Beberapa peneliti menggunakan tikus untuk studi fundamentalnya tentang reproduksi dan sirkulasi darah (Hedrich, 2004). Sementara itu tikus putih juga merupakan hewan yang relative resisten terhadap infeksi dan tidak begitu bersifat fotopobik layaknya mencit (Fauziah, 2010). Sebagai salah satu hewan yang tergolong dalam kelompok omnivora, tikus dapat dengan mudah memperbesar populasinya di seluruh dunia (Sharp dan Villano, 2013). Keunggulan yang dimiliki oleh tikus putih yaitu ukurannya yang lebih besar, sehingga lebih mudah untuk pengambilan sampel berulang dan pembedahan (Suckow *et al.* 2006).



Gambar 1. Tikus putih (*R. norvegicus*) (Kusumawati, 2004)

Terdapat tiga macam galur tikus putih yang sering dijadikan hewan coba, yaitu galur *Sprague dawley*, Long Evans, dan Wistar (Sharp dan Villano, 2013). Menurut Krinke (2000) taksonomi dari tikus putih, yaitu:

Kingdom	: Animalia
Phylum	: Chordata
Class	: Mammalia
Order	: Rodentia
Suborder	: Myomorpha
Family	: Muridae
Subfamily	: Murinae
Genus	: Rattus
Species	: <i>Rattus norvegicus</i>

Pemilihan tikus putih (*R. norvegicus*) sebagai hewan coba dikarenakan sistem organnya yang mirip dengan mamalia lainnya sehingga hasil yang diperoleh dari penelitian dapat menggambarkan kemungkinan yang akan terjadi pada mamalia lain (Suryadi *et al.* 2007). Tikus putih dianggap efisien dan ekonomis karena mudah dipelihara serta tidak membutuhkan tempat yang luas, tikus ini memiliki sifat yang tenang, jarang menggigit, tidak mudah stress dan dapat menghasilkan anakan banyak. Jika dibandingkan dengan tikus liar, tikus laboratorium lebih cepat menjadi dewasa, tidak memperlihatkan perkawinan musiman, umumnya lebih ringan dibandingkan berat badan tikus liar. Jika tikus liar dapat hidup selama 4 sampai 5 tahun, sedangkan tikus laboratorium jarang hidup lebih dari 3 tahun (Bahar, 2011).

Table 1. Data Biologis Tikus Putih (*R. norvegicus*) (Hubrecht dan Kirkwood, 2010).

<b>Parameter</b>	<b>Nilai normal</b>
Jumlah kromosom (Pasang)	42
Masa hidup (Tahun)	2 – 4
Berat badan saat lahir (g)	4.5 – 6
Konsumsi pakan per hari (g/100g )	10
Konsumsi air per hari (ml/100g)	10 – 15
Defekasi (g/24 jam)	9 – 13
Produksi urin (ml/24 jam)	10 – 15
<b>Berat organ (%)</b>	
Adrenal (satu)	0,02
Darah	5 – 7
Otak	1
Jantung	0,5
Ginjal (satu)	0,5
Hati	3
Paru-paru	1
Ovarium (satu)	0,05
Limpa	0,2
Testis (satu)	0,5
Thymus	0,07
Thyroid	0,005

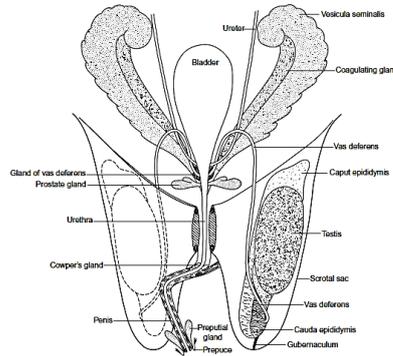
## 2.2. Anatomi dan Fisiologi Organ Reproduksi Tikus

### 2.2.1. Sistem Reproduksi Tikus Jantan

Anatomi dan fisiologi organ reproduksi dari tikus jantan yaitu memiliki *baculum* atau *os penis*, atau tulang penis. Jenis penis yang dimiliki tikus adalah penis vaskular dengan 3 komponen ereksi diantaranya dua *corpora cavernosa* terletak di *dorsolateral* dari *urethra* dan *corpus spongiosus* yang mengelilingi *urethra*. Saluran inguinal tetap terbuka sepanjang hidup hewan, memungkinkan tikus jantan untuk menarik testis ke dalam perutnya. Pada tikus jantan tidak memiliki puting. Selain itu tikus memiliki 5 pasang kelenjar seks aksesori diantaranya kelenjar *ampullary* yang dibentuk oleh kelenjar *ductus deferens*, *vesicula seminalis*, kelenjar *prostate*, kelenjar *bulbourethral* (*cowper*), dan kelenjar koagulasi. *Vesikula seminalis* dan kelenjar koagulasi mengeluarkan cairan yang membentuk sumbat kopulasi. Sekresi kelenjar *cowper* berfungsi untuk membersihkan uretra dari urin, melumasinya dan vagina, serta menyediakan sumber energi untuk sel sperma (Sharp dan Villano, 2012).

Mekanisme hormonal pada jantan di mulai pada saat kelenjar hipotalamus yang kemudian akan mensekresi *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH) yang akan menstimulus sekresi *luteinizing hormone* (LH) dan *follicle-stimulating hormone* (FSH) yang kemudian akan terlibat dalam meningkatkan level hormon

testosteron. LH akan menstimulus sel *Leydig* untuk meningkatkan produksi hormon testosteron (Suckow *et al.* 2006).

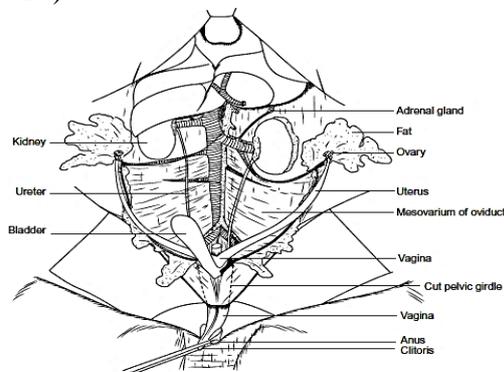


Gambar 2. Saluran reproduksi pada tikus jantan (Maynard dan Noel, 2019)

Hormon testosteron sebagai androgen utama yang diproduksi oleh sel-sel interstitial Leydig, berperan dalam regulasi spermatogenesis, yaitu memacu pertumbuhan dan diferensiasi sel-sel spermatogenik. Disamping itu testosteron juga berperan dalam menstimulasi pertumbuhan serta memelihara struktur dan fungsi organ-organ reproduksi termasuk saluran dan kelenjar, serta memunculkan dan mempertahankan ciri kelamin jantan sekunder (Fitria *et al.* 2015).

### 2.2.2. Sistem Reproduksi Tikus Betina

Organ reproduksi pada tikus betina terdiri dari ovarium, oviduct, uterus, dan vagina. Ovarium adalah gonad betina yang berfungsi untuk menghasilkan sel telur atau sel telur yang siap dibuahi oleh sperma serta bertindak sebagai kelenjar endokrin, mengeluarkan hormon estrogen dan progesterone. Adapun oviduct atau dikenal juga sebagai saluran telur atau *tuba fallopi* berfungsi untuk mengumpulkan sel telur dan membawanya dari ovarium ke uterus. Selain itu oviduct menyediakan lingkungan yang tepat untuk kelangsungan hidup sel telur dan sperma. Uterus adalah rahim yang memiliki struktur berbentuk Y yang berfungsi untuk menyediakan wadah tempat embrio dapat berkembang menjadi janin. Sedangkan organ reproduksi luar betina yaitu vulva dan vagina merupakan bagian yang dikelilingi saraf dan pembuluh darah tempat rangsangan terjadi. (Aspinall dan Melanie, 2020).



Gambar 3. Saluran reproduksi pada tikus betina (Maynard dan Noel, 2019).

Perjalanan hormon pada sistem reproduksi tikus betina dimulai dengan tahap yang sama dengan sistem reproduksi jantan. GnRH akan disekresikan kemudian meningkatkan sekresi LH dan FSH. Ovarium kemudian akan merespon terhadap peningkatan level FSH ini untuk memproduksi estrogen. Estrogen yang dihasilkan akan disekresikan dan masuk ke dalam saluran hormonal (Suckow *et al.* 2006). Salah satu organ selain ovarium yang juga dipengaruhi oleh estrogen adalah hati. Estrogen berperan penting dalam fungsi mitokondria hati yaitu mengontrol apoptosis, degenerasi sel, dan mengontrol metabolisme lipid (Moreira *et al.* 2007).

### 2.3 Sterilisasi

Sterilisasi pada hewan menjadi salah satu praktek yang paling sering dilakukan oleh dokter hewan. Hal ini karena sterilisasi merupakan solusi yang paling efektif menekan ledakan populasi hewan. Sterilisasi pada hewan saat ini dapat dilakukan secara medis, dengan tindakan operasi pengambilan organ reproduksi hewan jantan (*kastrasi/orchiectomy*) atau pengambilan organ reproduksi hewan betina (*ovariohysterectomy*) (Hanif *et al.* 2017).

Operasi reproduksi sendiri mencakup berbagai teknik dirancang untuk mengubah kemampuan hewan untuk bereproduksi, membantu proses kelahiran, atau mengobati serta mencegah penyakit pada saluran reproduksi. Indikasi utama dilakukannya pembedahan saluran reproduksi memang untuk membatasi reproduksi, tetapi bisa juga dilakukan untuk meredakan distosia, mencegah atau mengobati tumor yang dipengaruhi oleh hormon reproduksi seperti tumor payudara, tumor testis, dan adenoma perianal. Kemudian dapat pula mengontrol penyakit tertentu saluran reproduksi, dan membantu menstabilkan penyakit sistemik seperti diabetes dan epilepsi (Fossum *et al.* 2019).

#### 2.3.1. *Orchiectomy* atau Kastrasi

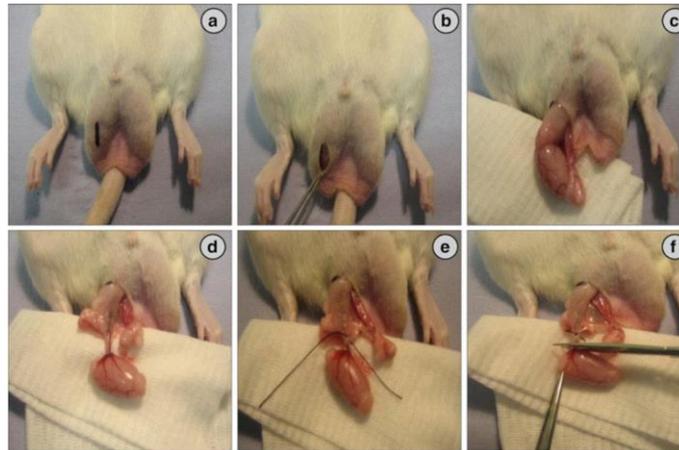
*Orchiectomy* atau kastrasi merupakan operasi pada reproduksi mencakup berbagai teknik dirancang untuk mengubah kemampuan hewan untuk bereproduksi, membantu proses kelahiran, atau mengobati atau mencegah penyakit reproduksi organ. Kastrasi sendiri mengacu pada pengangkatan organ seks jantan, dalam artian pengangkatan organ reproduksi jantan atau biasa juga disebut *orchiectomy* (Fossum *et al.* 2019).

Kastrasi dapat dilakukan dengan dua cara yaitu kastrasi terbuka dan kastrasi tertutup. Pada metode ini kastrasi terbuka, semua jaringan *scrotum*, *tunica vaginalis*, testes dan *spermatic cord* dibuang tanpa pembungkusan. Sedangkan pada teknik kastrasi tertutup adalah dimana testes dan *spermatic cord* dijepit tanpa membuka *tunica vaginalis* (Bassert *et al.* 2018).

#### 2.3.2 Prosedur *Orchiectomy*

Pasien ditempatkan di bawah pengaruh bius total dalam posisi *dorsal recumbency*, Situs pembedahan disiapkan untuk pembedahan dengan mencukur area *scrotalis* hingga tipis dan halus. insisi tunggal di sisi *ventral scrotum* (0,5 cm - 1,5 cm) menggunakan pisau bedah steril (Angela, 2008). Testis dikeluarkan dan *spermatic cord* serta pembuluh darah diligasi untuk mencegah pendarahan ketika

testis di angkat secara keseluruhan. Selanjutnya proses penjahitan ini digunakan benang *absorbable* 3-0 sampai 4-0 luka insisi dijahit dengan pola jahitan *simple interrupted* (Bassert *et al.* 2018).



Gambar 5. Prosedur Kastrasi *scrotalis* pada tikus (Idris, 2012).

### 2.3.3. Ovariohysterectomy

*Ovariohysterectomy* lebih sering disebut spaying, merupakan tindakan yang dilakukan oleh dokter hewan untuk mencegah kebuntingan dan siklus *oestrous* yang tidak diinginkan. Prosedur pembedahan melibatkan pengangkatan lengkap saluran reproduksi dari ovarium beserta dengan uterusnya (Aspinall dan Melanie, 2015).

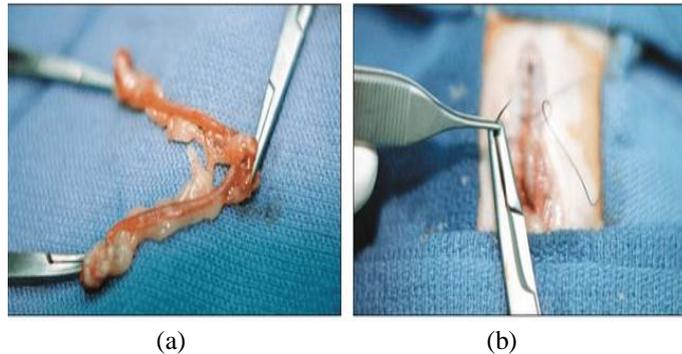
*Ovariohysterectomy* dapat dilakukan dengan dua cara yaitu *ovariohysterectomy midline* dan *Ovariohysterectomy flank*. Pada metode *ovariohysterectomy midline* ini dilakukan pembedahan pada bagian *ventral* tubuh. Pendekatan *midline* lebih disukai, terutama karena uterus terkadang tidak dapat diidentifikasi dari pendekatan *flank* dan sulit untuk memastikan apakah terdapat masalah teknis seperti kucing telah disterilisasi sebelumnya, tanpa mengeksplorasi dari pendekatan *midline* (Kiani *et al.* 2014).

### 2.3.4 Prosedur *Ovariohysterectomy*

*Ovariohysterectomy* dapat dilakukan pada tikus melalui pendekatan garis tengah perut atau *midline*. Keuntungan utama dari pendekatan *abdomen* adalah kemampuan untuk memvisualisasikan organ *abdomen* secara penuh selama prosedur (Johnson-Delaney, 2002). Pendekatan *midline* adalah prosedur standar pembedahan *Ovariohysterectomy* yang paling banyak digunakan (Murrel *et al.* 2010).

Prosedur *Ovariohysterectomy* dimulai dengan memposisikan tikus secara dorsal *recumbency*. Insisi dilakukan pada bagian *midline*, dibuat melalui kulit mulai *caudal* ke *umbiculus* sampai di cranial ke tepi *os.pubis*. *Linea alba*, yang sangat tipis dan transparan pada titik ini, diidentifikasi dan di insisi untuk visualisasi *abdomen*. *Linea alba* di insisi sepanjang 2 cm (Gonzalez *et al.* 2000). *Cornua uteri* dan ovarium yang telah diidentifikasi kemudian di ligasi kemudian

diangkat. identifikasi *uterine horn* untuk mendapatkan *cornua uteri* dan ovarium lainnya untuk pengangkatan. Jahitan kemudian dilakukan pada dinding abdomen dengan *absorbable suture* 3-0 atau 4-0, dan juga pada kulit dengan *non absorbable suture* 3-0 (Johnson-Delaney, 2002)



Gambar 5. *Ovariectomy ventral midline* pada tikus (a.) tahap pengangkatan organ (b) tahap penjahitan. (Johnson-Delaney, 2002).

## 2.4 Kolesterol

### 2.4.1 Tinjauan Umum Kolesterol

Kolesterol merupakan komponen esensial membran struktural semua sel dan merupakan komponen utama sel otak dan sel saraf (Wulandhari, 2017). Kolesterol adalah zat alamiah dengan sifat fisik berupa lemak (Listiyana *et al.* 2013). Senyawa ini merupakan salah satu komponen dari lipoprotein darah yang berfungsi dalam menyelimuti serabut-serabut sel saraf yang bertujuan untuk membantu menghantarkan konduksi dan transmisi elektrik (Widyaningsih *et al.* 2010). Kolesterol yang terdapat dalam hewan dan manusia berasal dari sintesis kolesterol dalam tubuh dan asupan makanan. Lemak hewani dan kuning telur merupakan beberapa makanan yang mempunyai kadar kolesterol yang cukup tinggi (Widyaningsih *et al.* 2010).

Lokasi utama untuk sintesis kolesterol adalah hati dan usus. Secara umum 1/3 bagian dari kolesterol tubuh didapatkan dari diet, sedangkan 2/3 bagian lainnya disintesis oleh tubuh sebagian besar kolesterol disintesis oleh jaringan diluar jaringan hati, kecuali pada tikus dan mencit, pada kedua hewan ini hati merupakan organ yang berperan penting dalam mensintesis sebagian besar kolesterol tubuh (Ardhiyanti 2008). Kolesterol yang disintesis diubah menjadi jaringan, hormon dan vitamin yang kemudian beredar keseluruh tubuh melalui darah, tetapi ada juga kolesterol yang kembali ke hati untuk diubah menjadi asam empedu dan garam empedu. Sebagian kolesterol yang menjadi asam empedu akan dikeluarkan dari dalam tubuh bersama feses, kemudian sisanya diserap kembali kedalam hati yang dikenal dengan proses pengangkutan balik kolesterol. Jika kolesterol yang berasal dari makanan turun, sintesis kolesterol dalam hati dan usus meningkat untuk memenuhi kebutuhan jaringan dan organ (Wulandhari, 2017).

Kolesterol dapat membentuk plak pada dinding pembuluh darah

sehingga menyebabkan penyempitan yang dinamakan aterosklerosis. Bila penyempitan terjadi pada pembuluh darah jantung dapat menyebabkan penyakit jantung koroner dan bila pada pembuluh darah otak menyebabkan penyakit stroke. Hiperkolesterolemi merupakan faktor terpenting dalam terjadinya penyakit aterosklerosis. Hiperkolesterolemi ditandai dengan jumlah kolesterol total dan low density lipoprotein (LDL) yang melebihi batas normal (Wulandhari, 2017).

Kenaikan kadar LDL menyebabkan kolesterol banyak didistribusikan ke dalam sel dan jaringan, sehingga kadar kolesterol dalam darah meningkat. Kadar kolesterol dalam darah yang mengalami peningkatan menyebabkan kenaikan produksi high density lipoprotein (HDL) oleh tubuh hewan uji (Widyaningsih *et al.* 2010). Adapun keadaan hiperkolesterolemik ditandai dengan kenaikan kadar kolesterol darah di atas normal. Kadar kolesterol darah normal pada tikus putih *R. norvegicus* galur wistar adalah 10-54 mg/dl (Harini, 2009).

#### 2.4.2 Hubungan *Ovariohysterectomy* dengan Kolesterol

Dilihat dari segi hormonal, hormon estrogen merupakan hormon steroid dibentuk oleh sel granulosa ovarium pada saat fase folikuler (Pasaribu *et al.* 2018). Sementara itu dilihat secara fisiologis, estrogen yang masuk dan diikat oleh hati berperan dalam mengatur fungsi mitokondria. Mitokondria pada hati berperan penting dalam mengontrol apoptosis, degenerasi sel, dan mengontrol metabolisme lipid (Moreira *et al.* 2007). Estrogen pada hewan betina berperan dalam pembentukan kontur tubuh, juga mampu mengurangi proses resorpsi kalsium tulang sehingga kepadatan tulang dapat dipertahankan. Estrogen juga dapat meningkatkan trigliserid dan menurunkan kolesterol total plasma meskipun ringan (Effendi dan Kholiyah, 2014).

Stimulasi estrogen meningkatkan ukuran dan jumlah sel di miometrium dan endometrium, yang disertai dengan tahapan pembentukan reseptor estrogen yang spesifik dan proses sintesa protein. Hormon estrogen yang masuk ke dalam sel target akan berikatan dengan reseptor estrogen yang berada di inti dan menyebabkan reseptor estrogen menjadi aktif. Reseptor estrogen terdapat di pembuluh darah, uterus, ovarium, vesika urinaria, paru, otak dan tulang, namun RE- $\alpha$  lebih banyak ditemukan pada endometrium, payudara, jaringan hipotalamus dan stroma ovarium, uterus, ginjal, hati dan jantung (Pasaribu *et al.* 2018).

*Ovariohysterectomy* merupakan tindakan operasi yang dilakukan secara lengkap pada saluran reproduksi betina yang meliputi ovarium beserta dengan uterusnya (Aspinall dan Melanie, 2015). Hilangnya ovarium dapat menyebabkan hilangnya penghasil estrogen terbesar pada tubuh sehingga menyebabkan defisiensi estrogen. Defisiensi estrogen dapat menyebabkan banyak reseptor estrogen tidak berikatan, sehingga produksi estrogen yang terhenti akan dapat mengakibatkan osteoporosis (kerapuhan tulang), penyakit jantung dan kolesterolemia (Effendi dan Kholiyah, 2014). Sehingga pada tikus betina yang

telah disterilkan, ditemukan bahwa metabolisme lipid menjadi terganggu seiring menurunnya level estrogen. Hal ini dapat dilihat dari meningkatnya total kolesterol dalam darahnya (Moreira *et al.* 2007).

#### 2.4.3 Hubungan *Orchiectomy* dengan Kolesterol

Sebagai hormon steroid, androgen berfungsi untuk mempertahankan karakteristik pejantan. Hormon androgen akan mengatur produksi spermatozoa, dimana hormon ini dihasilkan dari sel - sel Leydig pada testis (Syahrudin *et al.* 2021). Selain itu, androgen sangat menentukan tingkat fertilitas jantan dengan hadirnya testosteron dan  $5\alpha$ -dihidrotestosteron. Namun dengan perlakuan kastrasi hal ini akan menjadikan alih fungsi hormon androgen. Hal ini dikarenakan dengan hilangnya fungsi alat reproduksi jantan, maka hormon androgen tidak lagi berfungsi sebagai hormon seks (Hasbi dan Gustina, 2018). Faktor yang mempengaruhi performan jantan setelah dilakukan kastrasi adalah peningkatan pertumbuhan otot yang dirangsang oleh hormon androgen dengan sintesis protein yang semakin meningkat. Perlakuan kastrasi memang sangat berpengaruh terhadap sistem hormonal, terutama pada hormon seks pejantan (Priyanto *et al.* 2019).

Androgen secara umum ditemukan menurunkan kadar kolesterol baik pada manusia dan hewan percobaan (Fillios *et al.* 1958). Protein reseptor pada hati tikus jantan yang mampu mengikat testosteron secara spesifik tidak ditemukan melainkan terdapat *Androgen Receptor* (AR) pada sitosol hati, namun aktivitasnya masih belum diketahui. *Orchiectomy* yang dilakukan pada tikus jantan akan mengganggu *maintenance* dari *Androgen Receptor* (AR) (Eagon *et al.* 1989).

Lebih jauh lagi, pengamatan yang dilakukan pada tikus yang diberi perlakuan *orchiectomy* menunjukkan bahwa hormon androgen, mendukung peningkatan yang sedikit mencolok terhadap biosintesis kolesterol dalam tubuh. Adapun hormon progesteron juga memberikan efek meski sedikit. Di sisi lain, hormon testosteron mendukung penurunan biosintesis kolesterol (Fillios *et al.* 1958).