

SKRIPSI

PENGARUH STERILISASI TERHADAP KADAR ALKALINE PHOSPATSE (ALP) PADA TIKUS PUTIH (*Rattus Norvegicus*)

Disusun dan diajukan oleh

**ANGGA AKRIANTO
C031 17 1004**



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

SKRIPSI

**PENGARUH STERILISASI TERHADAP KADAR ALKALINE
PHOSPATSE (ALP) PADA TIKUS PUTIH (*Rattus Norvegicus*)**

Disusun dan diajukan oleh

ANGGA AKRIANTO
C031 17 1004



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

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

**PENGARUH STERILISASI TERHADAP KADAR ALKALINE
PHOSPHATASE (ALP) TIKUS PUTIH (*Rattus Norvegicus*)**

Disusun dan diajukan oleh

**ANGGA AKRIANTO
C031 17 1004**

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.

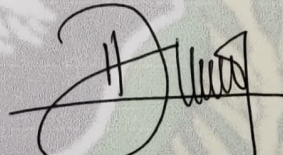
Menyetujui,

Pembimbing Utama



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

Pembimbing Pendamping



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 : Angga Akrianto
Nim : C031171004
Program studi : Kedokteran Hewan
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul

PENGARUH STERILISASI TERHADAP KADAR ALKALINE PHOSPATSE
(ALP) PADA 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 2020

Yang Menyatakan



Angga Akrianto

ABSTRAK

ANGGA AKRIANTO. **Pengaruh Sterilisasi Terhadap Kadar Alkaline Phospatase (ALP) 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 perubahan metabolisme tulang yaitu proses remodelling tulang, dimana salah satu bone marker pada tulang yaitu *Alkaline Phospatase*. Penelitian Ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan kadar *Alkaline Phospatase* antara tikus jantan dan betina normal dengan tikus yang diberikan perlakuan *ovariohysterectomy* dan *orchietomy*. Penelitian ini bersifat eksperimental laboratorium dengan post test group design yang pelaksanaannya dilakukan di laboratorium terpadu Klinik Hewan Pendidikan Universitas Hasanuddin dan ruang laboratorium patologi Balai Besar Laboratorium Dinas Kesehatan Kota Makassar. Hewan uji yang digunakan sebanyak 24 ekor tikus putih (*Rattus Norvegicus*) Jantan dan betina galur wistar usia 2-3 bulan dengan berat ± 200 gram. Tikus Putih dibagi dalam 4 kelompok masing - masing (n=6) ekor, yaitu Kelompok I sebagai betina normal, kelompok II sebagai jantan normal, kelompok III sebagai betina *ovariohysterectomy* dan kelompok IV sebagai jantan *orchietomy*. Pengukuran dilakukan dengan menggunakan alat Thermo Scientific Indiko Automatic Analyzer setelah 8 minggu pasca perlakuan. Hasil pengujian laboratorium kemudian dianalisis dengan program SPSS for *Window Release* 16.0. Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan adanya peningkatan kadar *Alkaline phospatase* yang disebabkan oleh pengaruh kedua perlakuan jantan senilai $p 0.235 > 0.05$ dan betina senilai $p 0.236 > 0.05$. Namun pada kedua hasil tersebut didapati peningkatan yang tidak signifikan. Oleh karena itu, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa *orchietomy* dan *ovariohystrectomy* umumnya tidak berpengaruh pada kadar total *Alkaline phosphatase*.

Kata kunci: *Alkaline Phospatase, Orchietomy, Ovariohystrectomy, tikus putih*

ABSTRACT

ANGGA AKRIANTO. Effect of Sterilization on Alkaline Phosphatase (ALP) Levels in White Rats (*Rattus Norvegicus*) Under the guidance of DWI KESUMA SARI and DIAN FATMAWATI

Sterilization of animals by surgery is the most effective procedure used to suppress animal populations and suppress the spread of zoonoses. But in principle, sterilization also has a long-term effect, one of which is related to changes in bone metabolism, namely the bone remodeling process, where one of the bone markers in bone is Alkaline Phosphatase. This study aims to determine the difference in Alkaline Phosphatase levels between normal male and female rats and rats treated with ovariectomy and orchidectomy. This research is an experimental laboratory with a post test group design which is carried out in an integrated laboratory of the Education Animal Clinic of Hasanuddin University and the pathology laboratory of the Makassar City Health Service Laboratory. The test animals used were 24 white rats (*Rattus Norvegicus*) male and female wistar strain 2-3 months old with a weight of ± 200 grams. White rats were divided into 4 groups each (n=6), namely Group I as normal females, group II as normal males, group III as ovariectomy females and group IV as orchidectomy males. Measurements were made using a Thermo Scientific Indiko Automatic Analyzer after 8 weeks post-treatment. The laboratory test results were then analyzed using the SPSS for Window Release 16.0 program. Based on the results of the study showed an increase in Alkaline phosphatase levels caused by the influence of the two treatments, males worth $p 0.235 > 0.05$ and females worth $p 0.236 > 0.05$. However, in both results, there was no significant increase. Therefore, the results of this study indicate that orchidectomy and ovariectomy generally have no effect on total alkaline phosphatase levels.

Key words: Alkaline Phosphatase, Orchidectomy, Ovariectomy, white rats

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 Alkaline Phospatase 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 **M.Said Akbar.S** dan Ibunda **Kaderiah S.Pd**, adik **Dirga Akrianto** dan 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. Yuko Mulyono Adiakurniawan** 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. Musdalifah, Drh. Trini, Drh. Ririn, Drh. Danawir, Drh.Hismal, Drh. Alif, Drh. Fikri, Drh. Khaidir, Drh. Indah, Drh. Riri, Drh. Charisma, Drh. Ryan, Kak Taufan S.KH, Kak Fadhil S.KH, Kak Astri S.KH, dan Kak Adlil S.KH**, dan terutama kak **Ayu Lestari S.KH** sebagai salah satu tim penelitian ini yang dengan senang hati kutuliskan namanya karena tiada henti memberi semangat, dukugan, kritik dan saran kepada penulis,
 8. Teman-teman tim penelitian **Azizah Khaerunnisa, Nur Afzah Zainuddin, dan Mufidatul Asmi Ramadhani** Serta **Nurul Istiana Alni** yang turut membantu dalam penelitian,
 9. Sahabat, saudara, keluarga "**JL**" 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 **Markus Steven salamena, Muhammad Iqbal, Arief Gautama Sirajuddin, Erwin, Annas Imam Muslimin, Mark Afandi Fitra Marsuki, Naufal Nauf, Khairul Afzan, A.Fikri Makkatutu, A.Muh. Zulkifli, Melkisedek Djferiwijaya, Gangga Datta, Erwin**
 10. Teman-teman yang selalu berada di sekret Angkatan, terima kasih banyak untuk semua bantuannya selama proses pengerjaan skripsi yang selalu mendengar keluh kesah penulis **A.Nurannisa, Mutiara Syafaati Siqra, Afifah Ummiah J, Galuh July perwiriani, Broto, Lupi dan Babel**,
 11. Sahabat sehati sejiwa "**Anuku**" yang tiada henti memberi semangat, doa dan dukungan serta selalu ada sekedar memberi hiburan kepada penulis dimasa apapun, **Khaerul Faiz, Fadly Afandi, Sri Mulyani, Jusriani Ayu Andira, Suriani, Fitri Maulani arif dan A.NurPutri Ramadhani Yusuf**,
 12. Teman-teman angkatan tersayang dan terkasih "**CYGOOR**" yang telah menerima dan menemani penulis selama masa perkuliahan,
 13. Kakak-kakak angkatan **Vermilion15, Cos7aVera** dan adik adik angkatan **Corvus** dan **Cione** yang secara tidak langsung turut menjadi saksi dan mengambil peran penting dalam berbagai hal bagi penulis dalam menyelesaikan studi S1.
 14. Keluarga Besar **HIMAKAHA FK-UNHAS** yang telah memberi pelajaran yang berharga dalam berorganisasi, bersosialisasi serta ilmu ilmu lainnya yang tidak diperoleh dibangku perkuliahan

15. Keluarga Besar **HMI KOMISARIAT KEDOKTERAN HEWAN, PMB-UH LATENRITATTA, KEPMI BONE DPC MARE dan SOBAT BUMI INDONESIA Serta KUCING UNHAS** yang telah memberi pelajaran yang berharga dalam berorganisasi, bersosialisasi serta ilmu ilmu lainnya yang tidak diperoleh dibangku perkuliahan
16. Teruntuk **Mufidatul Asmi Ramadhani** terkasih yang dengan dengan senang hati kutuliskan namanya, terima kasih atas segala sumbangsidan kontribusinya baik selama proses perkuliahan maupun dalam proses penyusunan skripsi ini yang telah dengan setia meluangkan waktu, tenaga, hati dan pikiran sekalipun 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, 08 Juli 2021



ANGGA AKRIANTO

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	ii
LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI	iii
PERNYATAAN KEASLIAN	iv
ABSTRAK	v
ABSTRACT	vi
KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
1. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	2
1.3. Tujuan Penelitian	2
1.4. Manfaat Penelitian	3
1.5. Hipotesa	3
1.6. Keaslian Penelitian	3
2. TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1. Tikus Putih (<i>Rattus novergicus</i>)	4
2.2 Anatomi dan Fisiologi Sistem Reproduksi Tikus	5
2.2.1 Sistem Reproduksi Tikus Jantan	5
2.2.2 Sistem Reproduksi Tikus Betina	6
2.3 <i>Orchiectomy</i>	6
2.3.1 Pendekatan Kastrasi	7
2.3.2 Metode Kastrasi	7
2.3.3 Prosedur Kastrasi	7
2.4 <i>Ovariohysterectomy</i>	8
2.4.1 Pendekatan <i>Ovariohysterectomy</i>	9
2.4.2 Prosedur <i>Ovariohysterectomy</i>	9
2.5 Alkaline Phospatase	9
2.5.1 Hubungan <i>Ovariohysterectomy</i> dengan <i>Alkaline phosphatase</i>	10
2.5.2 Hubungan <i>Orchiectomy</i> dengan <i>Alkaline phosphatase</i>	11
3. METODOLOGI PENELITIAN	13
3.1. Waktu dan Tempat Penelitian	13
3.2. Jenis Penelitian	13
3.3. Materi Penelitian	13
3.3.1. Populasi Penelitian	13
3.3.2. Produk	13
3.3.3. Sampel Penelitian	13
3.3.4. Alat dan Bahan	14
3.4. Prosedur Penelitian	14
3.4.1. Tahap Persiapan	14
3.4.2. Tahap Pelaksanaan	15
3.4.3. Tahap perawtan	15
3.4.4 Pengambilan sampel	16
3.4.5 Permeriksaan ALP	16

3.5. Analisis Data	16
4. Hasil dan Pembahasan	17
4.1 Hasil Penelitian	17
4.2 Pembahasan	18
5. Penutup	20
5.1. Kesimpulan	20
5.2. Saran	20
DAFTAR PUSTAKA	21
LAMPIRAN	26

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Tikus putih (<i>Rattus norvegicus</i>)	4
Gambar 2. Anatomi sistem reproduksi tikus jantan	5
Gambar 3. Anatomi sistem reproduksi tikus betina	6
Gambar 4. Kastrasi <i>scrotalis</i> pada tikus	7
Gambar 5. Prosedur Kastrasi <i>scrotalis</i> pada tikus	8
Gambar 6. Pendekatan midline <i>Ovariohyterectomy</i> pada tikus	8
Gambar 7. Prosedur <i>Ovariohyterectomy</i> pada tikus	9

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Data Biologis Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>)	5
Tabel 2. Data hasil analisis kadar <i>Alkaline phosphatase</i> (ALP) pada tikus Betina dan Betina <i>Ovaryhysterectomy</i>	17
Tabel 3. Data hasil analisis kadar <i>Alkaline phosphatase</i> (ALP) pada tikus jantan dan jantan <i>orchiectomy</i>	18
Tabel 4. Data hasil analisis kadar <i>Alkaline phosphatase</i> (ALP) pada tikus Putih dan tikus putih dengan sterilisasi	18

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Dokumentasi Kegiatan Penelitian	27
Lampiran 2. Hasil Uji Laboratorium Kadar <i>Alkaline Phospatase</i> Tikus	30
Lampiran 3. Hasil Analisis SPSS	32
Lampiran 4. Data berat badan sampel tikus putih	35
Lampiran 5. Kode Etik Penelitian	37

1. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Populasi hewan kesayangan seperti anjing dan kucing yang bebas berkelir di dunia tidak di ketahui, namun beberapa sumber menyatakan terjadi overpopulasi pada hewan-hewan ini (Cathey dan Memon, 2010). Berdasarkan data OIE pada tahun 2018 jumlah populasi kucing di Indonesia sekitar 121577 ekor (OIE, 2018). Pada saat bunting dan partus hewan ini dapat melahirkan beberapa fetus atau disebut multipara, jadi setiap periode dapat melahirkan 1-6 ekor anak kucing. Masa menyusui sekitar 2 bulan, setelah itu akan birahi kembali. Jika tidak ada kontrol populasi dalam satu tahun akan bertambah 18 kali lipat (Rahmiati *et al.* 2020).

Overpopulasi menjadi masalah global yang terkait dengan terjadinya ancaman Kesehatan hewan peliharaan dan resiko terhadap kesehatan manusia (Zoonosis) (Flochart dan Coe, 2018). Semakin bertambahnya populasi maka semakin besar kemungkinan manusia bertemu dengan hewan pembawa zoonosis, selain itu kesejahteraan menjadi masalah bagi hewan yang berkelir, data menunjukkan 87 dari 169 (51%) anak kucing yang berkelir bebas mati sebelum usia 6 bulan di karenakan trauma akibat pertengkaran untuk makanan atau kecelakaan kendaraan (Cathey dan Memon, 2010).

Ledakan populasi dapat diatasi dengan sterilisasi dan konsepsi hormonal, namun penggunaan hormon tidak hanya berdampak langsung pada organ sasaran tetapi juga secara tidak langsung merusak organ lain (Basa dan Ibrahim, 2019). Sterilisasi merupakan solusi yang paling efektif untuk menekan ledakan populasi karena memiliki dampak jangka panjang yang berkelanjutan pada populasi dengan cara mengurangi proporsi populasi yang mampu bereproduksi menurun (Kennedy *et al.* 2020). Menurut OIE (World Organisation for Animal Health) Sterilisasi merupakan salah satu metode yang umum dilakukan untuk kontrol populasi yang dilakukan oleh dokter hewan dengan menggunakan anesthesia untuk meminimalisir rasa nyeri (OIE, 2019).

Di amerika serikat sterilisasi dilakukan pada hewan 6-8 bulan untuk mengatasi ledakan populasi. Hewan yang tidak di sterilisasi dapat terjadi peningkatan resiko terhadap beberapa penyakit seperti pyometra, tumor mammae dan neoplasia (Howe,2015). Tindakan sterilisasi di bedakan menjadi *orchietomy* untuk hewan jantan dan *Ovariohysterectomy* untuk betina (Fossum *et al.* 2013).

Ovariohysterectomy merupakan pengangkatan ovarium pada hewan betina yang dapat mengakibatkan penurunan kadar estrogen. Estrogen mempunyai fungsi sebagai inhibitor dalam proses resorpsi tulang (Raisz dan johanesson,1984). Estrogen memberikan suatu aksi perlindungan dalam mempertahankan densitas tulang dengan meningkatkan apoptosis osteoklas sehingga menurunkan aktifitas osteoklas. Defisiensi estrogen juga meningkatkan jangka hidup osteoklas dan mengurangi umur dari osteoblas, sehingga keseimbangan unit akhir adalah negatif dan massa tulang yang baru terbentuk menjadi kurang (Seeman *et al.*2000).

Orchietomy merupakan pengangkatan testis pada hewan jantan sehingga dapat menyebabkan defisiensi androgen. Androgen berfungsi menghasilkan antagonis protegerin untuk menghambat diferensiasi osteoklas. Defisiensi androgen dapat memacu proliferasi osteoklas dan memicu terjadinya kerapuhan pada tulang (Wardana,2017). Perubahan metabolisme tulang setelah kekurangan hormon steroid dapat menyebabkan perubahan kadar ALP. *Ovariectomy* dapat

menyebabkan penurunan volume tulang, peningkatan jumlah osteoklas dan peningkatan kadar enzim ALP (Imam, 2015) dan *Orchiectomy* dapat menyebabkan perubahan mendadak pada kadar total ALP (Junryu *et al.* 2016). ALP menjadi salah satu *bone marker* yang bertujuan mencari penyebab berkurangnya massa tulang (Priyana, 2007).

Perkembangan ilmu pengetahuan dan ilmu kesehatan mendorong penelitian yang menggunakan hewan sebagai subjek penelitian (Darusman *et al.* 2018). Tikus putih sebagai hewan coba dapat digunakan untuk penyelidikan ilmiah dan medis yang bertujuan memajukan pengetahuan dan pemahaman dasar serta meringankan penyakit pada manusia dan hewan (Suckow *et al.* 2006). Penggunaan hewan percobaan pada penelitian kesehatan banyak dilakukan untuk penelitian yang berkaitan dengan suatu penyakit, salah satu hewan percobaan yang banyak digunakan antara lain tikus putih (*Rattus norvegicus*) (Tolistiawaty *et al.* 2014).

Berdasarkan penjelasan di atas, maka penulis kemudian mengangkat judul “Pengaruh Sterilisasi Terhadap Kadar ALP Pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*)” agar dapat meneliti mengenai pengaruh *orchiectomy* dan *ovariohysterectomy* terhadap ALP. Penelitian ini akan berfokus pada perubahan kadar ALP sebagai indikator umum untuk penyakit sistemik termasuk penyakit tulang sebagai akibat dari Tindakan sterilisasi pada hewan.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh sterilisasi terhadap kadar ALP pada tikus putih (*Rattus norevgicus*)?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk pengaruh sterilisasi terhadap kadar ALP pada tikus putih (*Rattus norevgicus*).

1.3.2 Tujuan Khusus

Mengetahui kadar ALP pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) yang telah di berikan perlakuan *Orchiectomy* pada Jantan Dan *Ovariohysterectomy* 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 Terkait dengan ALP pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Jantan *Orchiectomy* Dan Betina *Ovariohysterectomy*.

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 informasi bagi masyarakat mengenai perubahan kadar ALP yang dapat

terjadi pada tikus putih sebagai dampak perlakuan *Orchiectomy* dan *Ovariectomy*.

1.5. Hipotesis

Berdasarkan uraian teori diatas dan teori yang akan dipaparkan pada halaman berikutnya, dapat ditarik hipotesis bahwa Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) yang di berikan perlakuan *Orchiectomy* dan *Ovariectomy* mengalami perubahan kadar ALP.

1.6. Keaslian Penelitian

Sejauh penelusuran pustaka penulis, publikasi penelitian mengenai “Pengaruh sterilisasi terhadap kadar ALP pada tikus putih (*Rattus norevgicus*)” belum pernah dilakukan. Penelitian yang pernah dilakukan berkaitan dengan penelitian ini adalah penelitian oleh Ryu (2016) dengan judul “Changes In Bone Metabolism In Young Castrated Male Rats”.

2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) merupakan hewan percobaan yang paling umum digunakan di banyak bidang penelitian medis dan biologi. Tikus putih memiliki keunggulan yaitu ukurannya yang lebih besar, sehingga lebih mudah untuk pengambilan sampel berulang dan pembedahan. Tikus putih sebagai hewan coba dapat digunakan untuk penyelidikan ilmiah dan medis yang bertujuan memajukan pengetahuan dan pemahaman dasar serta meringankan penyakit pada manusia dan hewan (Suckow *et al.* 2006). Terdapat sekitar 58% dari jumlah tikus digunakan untuk kepentingan penelitian, pengembangan, dan kontrol kualitas terhadap suatu produk, kesehatan manusia, gigi, maupun hewan (Kaliste, 2007).



Gambar 1. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) (Liu dan Jianglin, 2018).

Terdapat 3 jenis galur tikus putih yang sering dijadikan hewan coba antara lain galur Wistar, Sprague-Dawley dan Long-Evans hooded (Kaliste, 2007). Menurut Krinke (2010) taksonomi dari tikus putih, yaitu:

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

Fisiologi tikus putih dapat di pengaruhi oleh keadaan lingkungannya. seperti paparan cahaya dalam kandang, pemberian pakan dan air. Tikus putih umumnya beradaptasi dengan baik dengan berbagai kondisi lingkungan (Liu dan Jianglin, 2018).

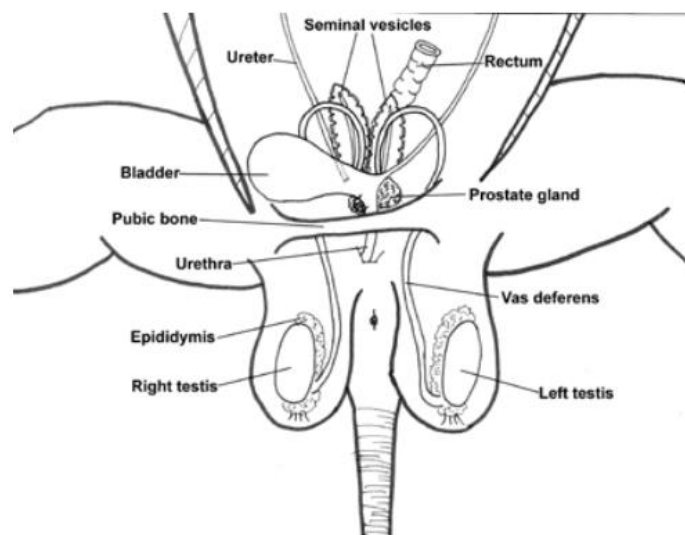
Parameter	Nilai normal
Masa hidup	2.5 – 3.5 tahun
Berat badan (jantan)	450 – 520 gram
Berat badan (betina)	250 – 300 gram
Suhu tubuh	35.9 – 37.5°C
Konsumsi pakan harian (dewasa)	5-6 g/100 g BB
Konsumsi air harian (dewasa)	10 - 12ml/100 g BB
Produksi urin harian	5.5 ml
pH urin	7.3 – 8.5

Tabel 1. Data fisiologis tikus putih (*Rattus norvegicus*) (Sharp dan Villano, 2013).

2.2 Anatomi dan Fisiologi Sistem Reproduksi Tikus

2.2.1 Sistem Reproduksi Tikus Jantan

Sistem reproduksi tikus jantan terdiri dari testis berpasangan, uretra, penis, dan saluran serta kelenjar terkait. Testis disimpan di rongga perut sebelum matang dan jatuh ke skrotum setelah kematangan seksual. Prostat terdiri dari lobus punggung dan perut (Liu dan Jianglin, 2018). Tikus jantan dapat dibedakan dari betina dengan adanya kantung skrotum testis dan jarak anogenital yang lebih jauh (Suckow *et al.* 2001).



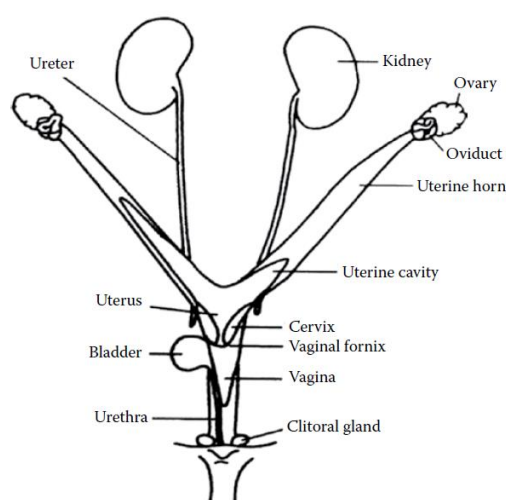
Gambar 2. Anatomi sistem reproduksi tikus jantan (Belanger *et al.* 2013).

Hipotalamus 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). *Orchiectomy* pada tikus putih dapat mengganggu

keseimbangan hormonal dan dapat menyebabkan ketidakseimbangan metabolisme tulang yang berhubungan dengan kadar ALP (Junryu *et al.* 2016).

2.2.2 Sistem Reproduksi Tikus Betina

Sistem reproduksi tikus putih betina terdiri dari sepasang ovarium dan saluran telur, uterus, leher rahim, vagina, klitoris, dan kelenjar klitoris berpasangan. Ovarium yang dikelilingi oleh selaput tidak terhubung ke rongga perut, sehingga mencegah kehamilan ektopik. Tikus betina biasanya memiliki lima pasang kelenjar susu, tiga di daerah *cervicothoracic* dan dua di daerah *inguinal* (Liu dan Jianglin, 2018).



Gambar 3. Anatomi sistem reproduksi tikus betina (Liu dan Jianglin, 2018).

Sistem hormonal pada tikus betina hampir sama dengan tikus jantan dimulai dari hipotalamus mensekresikan GnRH yang 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). *Ovariectomy* menunjukkan bahwa kurangnya fungsi ovarium dan perubahan hormonal yang terkait merupakan faktor penyebab utama pengeroposan tulang (Miller *et al.* 1996). *Ovariectomy* menghasilkan penurunan volume tulang, peningkatan jumlah osteoblas trabekuler dan osteoklas, dan peningkatan kadar ALP (Kalu *et al.* 1993).

2.3 Orchiectomy

Orchiectomy merupakan pengangkatan organ seks yaitu testis pada hewan jantan (Fossum *et al.* 2013). *Orchiectomy* pada hewan dilakukan melalui sayatan pada *scrotum* (El- Wahed *et al.* 2014). Kastrasi atau *Orchiectomy* pada tikus umumnya digunakan untuk pengendalian populasi dan dapat dilakukan untuk keperluan penelitian (White, 2020).



Gambar 4. Kastrasi *scrotalis* pada tikus (Idris,2012).

2.3.1 Pendekatan Kastrasi

Terdapat tiga jenis pendekatan yang dapat dilakukan untuk kastrasi antara lain yaitu kastrasi *scrotal* yang dilakukan dengan insisi longitudinal terpisah pada setiap testis, oklusi dan transeksi corda spermaticus dan pengangkatan testis (El-Syerif, 2017). Kastrasi *prescrotal* dilakukan dengan Kedua testis di angkat dengan insisi tunggal pada kulit langsung pada bagian depan dari *scrotum* (Yool, 2012). Pendekatan *intra-abdominal* dilakukan dengan menginsisi pada bagian *ventral abdomen*. Pendekatan *intra-abdominal* biasa digunakan pada tikus yang belum dewasa secara seksual atau testis belum memasuki kantung *scrotum*. Sedangkan, pendekatan *scrotalis* dilakukan pada tikus dengan *scrotum* yang telah berkembang (White, 2020).

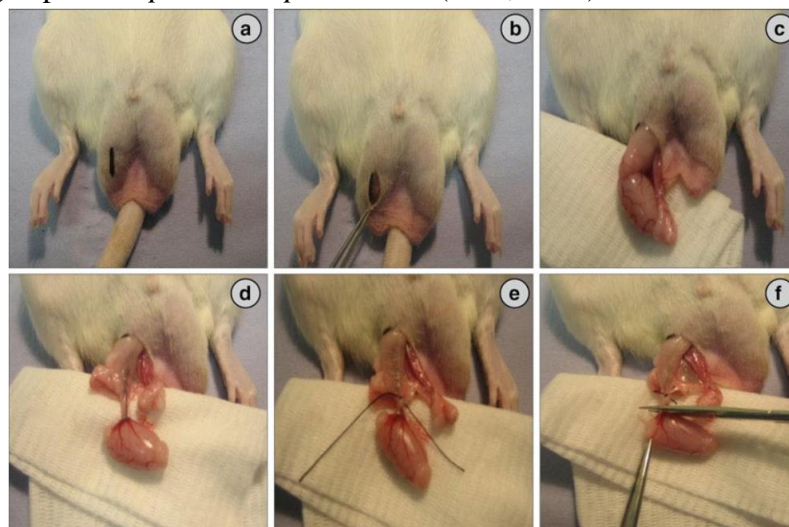
2.3.2 Metode Kastrasi

Kastrasi dapat dilakukan dengan dua metode yaitu metode terbuka dan metode tertutup. Kastrasi dengan metode tertutup lebih mudah dilakukan , karena jaringan hanya memberikan sedikit hambatan selama pembukaan ,sedangkan kastrasi terbuka harus memperhatikan setiap lapisan pada pembungkus testis dan terkadang gagal dalam penjahitannya karena tegangan dari setiap benang tidak rata. Komplikasi pasca operasi termasuk trauma diri, bengkak, memar, hematoma skrotum, dehiscence, dan infeksi. Pembengkakan sering terjadi, terutama setelah kastrasi terbuka (Tobias, 2010).

2.3.3 Prosedur Kastrasi

Kastrasi pada tikus dapat dilakukan dengan pendekatan *scrotalis* dimulai dengan memberikan anestesi pada tikus kemudian membersihkan situs bedah yaitu *scrotum* dengan pencukuran. Teknik aseptik dilakukan dengan menggunakan Betadine®(Ryu *et al.* 2015). Kemudian tikus diletakan di meja operasi dengan posisi *dorsal recumency* .insisi tunggal di sisi ventral *scrotum* (0,5 cm - 1,5 cm) menggunakan pisau bedah steril. Potong M.cremaster dan cari bantalan lemak testis dan tarik perlahan melalui sayatan menggunakan forsep tumpul yang steril. Buka *cauda epididimis, caput epididimis, vas deferens*, dan pembuluh darah testis dengan

lembut sambil. ligasi pembuluh darah untuk mencegah pendarahan sebelum pengangkatan testis. Keluarkan testis dengan memotong pembuluh darah secara perlahan dengan pisau kecil. Ulangi pada bagian testis lainnya kemudian Tutup kulit dengan pola *simple interrupted suture* (Idris, 2012).



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

2.4 Ovariohysterectomy

Ovariohysterectomy merupakan prosedur pembedahan yang dilakukan untuk pengangkatan bagian ovarium dan uterus pada hewan (Tear, 2017). *Ovariohysterectomy* pada hewan pengerat seperti tikus telah banyak dilakukan di laboratorium untuk kepentingan penelitian (White, 2020)

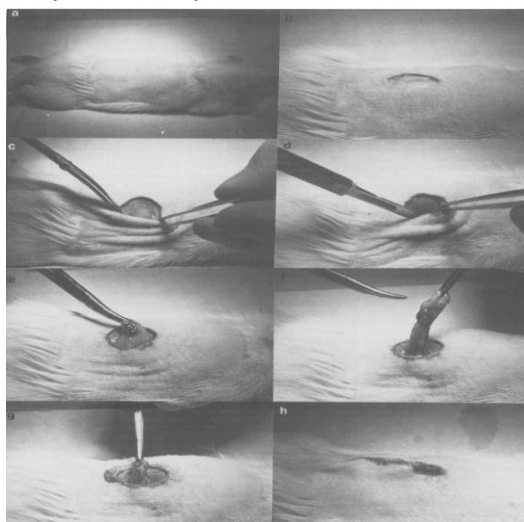
2.4.1 Prosedur *Ovariohysterectomy*

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).



Gambar 6. Pendekatan *midline Ovariohyterectomy* pada tikus (Johnson-Delaney, 2002).

2.4.2 Prosedur *Ovariohysterectomy*



Gambar 7. Prosedur *Ovariohysterectomy* pada tikus (Olsin dan Jim, 1986).

Prosedur *Ovariohysterectomy* dimulai dengan memposisikan tikus secara *dorsal recumbency*. *Incisi* dilakukan pada bagian *midline*, dibuat melalui kulit mulai caudal ke *umbilicus* sampai di *cranial* ke tepi *os.pubis*. *Linea alba*, yang sangat tipis dan transparan pada titik ini, diidentifikasi dan di *incisi* untuk visualisasi *abdomen*. *Linea alba* di *incisi* 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).

2.5 *Alkaline Phosphatase*

Pada tubuh ALP merupakan enzim yang menghidrolisis ester monofosfat pada PH 9-10. Enzim ini telah teridentifikasi dalam banyak jaringan tubuh seperti tulang, ginjal, hati, usus, dan plasenta. Pengukuran ALP banyak digunakan untuk diagnosis penyakit pada hati dan tulang. ALP di temukan banyak pada tulang (Turner dan bagnar, 1988). Kadar normal ALP pada tikus putih yaitu 44–118 IU/L (Suckow *et al.* 2001).

Fungsi ALP dalam tubuh yaitu untuk menyiapkan suasana basa pada jaringan osteosid yang terbentuk, sehingga kalsium dapat dengan mudah terdeposit pada jaringan tersebut. selain itu berperan dapat meningkatkan konsentrasi fosfat dalam tulang (Imam, 2015). Beberapa peneliti telah menemukan ALP paling besar dalam area pembentukan tulang baru, tempat kolagen disintesis dan pertumbuhan tulang baru (Turner dan bagnar, 1988). ALP menjadi salah satu *bone marker* yang bertujuan mencari penyebab berkurangnya massa tulang (Priyana, 2007).

Produksi Kadar ALP pada tulang akan berkurang seiring bertambahnya usia dan pada hati akan bertambah seiring bertambahnya usia (Wai,1992). ALP adalah komponen membran sel dari banyak jaringan di tubuh, dengan konsentrasi enzim tertinggi ditemukan di sel tulang (osteoblas) dan di hati. ALP meningkat pada penyakit pada sistem kerangka yang berhubungan dengan aktivitas osteoblas yang meningkat dan pembentukan kembali tulang (Grigoryan,2017).

2.5.1 Hubungan ovariectomy dengan Alkaline phosphatase

Ovarium merupakan organ penghasil estrogen terbesar pada tubuh, Estrogen merupakan hormon golongan steroid yang memiliki berbagai macam fungsi salah satunya sebagai pemelihara Kesehatan tulang (Prayogha,2012) fungsi estrogen pada tulang di ketahui melalui mekanisme kerja reseptor estrogen, reseptor estrogen yaitu ER α dan ER β . Pada tulang terdapat ER α sebagai reseptor yang paling berperan dalam berikatan dengan hormone estrogen (Suarsana *et al.* 2014).

Estrogen melindungi tulang dari kekurangan mass tulang dengan menekan laju pergantian tulang dan menjaga keseimbangan antara pembentukan tulang dan resorpsi (Ogita *et al.* 2008). Estrogen pada tulang dapat mengaktivasi IGF-1 sebagai Growth factor yang berperan dalam proses proliferasi dan diferensiasi osteoblast (Mahmudati *et al.* 2011). Sel osteoblast berfungsi membangun tulang dengan membentuk kolagen tipe 1 dan proteoglikan sebagai matriks tulang atau jaringan osteosid pada proses ossifikasi (Imam, 2015).

Estrogen berfungsi merangsang ekspresi dari osteoprotegerin (OPG) dan transforming growth factor- β (TGF- β) oleh sel osteoblas dan sel stroma, sehingga estrogen berfungsi menghambat penyerapan tulang dengan cara mempercepat atau merangsang apoptosis sel osteoklas (Nurhidayah, 2013) Sel osteoklas merupakan sel tulang yang berfungsi dalam penyerapan tulang (Imam, 2015).

Ovariectomy merupakan pengangkatan ovarium pada hewan betina, hilangnya ovarium dapat menyebabkan hilangnya penghasil terbesar pada tubuh sehingga menyebabkan defisiensi Estrogen, defisiensi estrogen dapat menyebabkan banyak reseptor estrogen tidak berikatan (Raisz dan johanesson,1984). Defisiensi estrogen juga meningkatkan remodelling tulang dengan cara meningkatkan jangka hidup osteoklas dan mengurangi umur dari osteoblas, sehingga keseimbangan unit akhir adalah negatif dan massa tulang yang baru terbentuk menjadi kurang (Seeman *et al.* 2000). Kurangnya massa tulang dapat di ketahui melalui analisis penanda tulang salah satunya ALP (Priyana, 2007). Ketika proses remodelling tulang terjadi kalsium dalam tulang akan dipecah dan dilepaskan ke dalam darah, menyebabkan peningkatan aktivitas ALP (Pavita *et al.* 2019).

2.5.2 Hubungan *orchietomy* dengan *Alkaline phosphatase*

Androgen merupakan istilah yang di pakai untuk hormone testosterone dan perokursornya yaitu C19. Pada jantan testosterone di produksi 95% pada testis. Sintesis Androgen di pengaruhi oleh Gonadotropin-Relasing Hormon (GnRH). Di hipofisis, (GnRH) merangsang pelepasan leuthenizing Hormon (LH) dan Folikel stimulating Hormon (FSH). FSH merangsang sel Sertoli untuk spermatogenesis dan inhibin B untuk memberi efek negative sekresi FSH. Sementara LH di perlukan Sel Leydig untuk produksi testosterone (Wardana, 2017).

Hormon seks steroid bekerja pada sel target dengan cara berikatan dengan reseptor. Androgen berikatan dengan reseptor androgen pada sel sumsum tulang. Pada tikus di terdapat mRNA dan protein reseptor androgen di lempeng pertumbuhan tulang dan sel osteoblast. Pada sel osteoblast Androgen merangsang proliferasi prekursor osteoblast diman osteoblast berperan dalam pembentukan tulang pada proses remodeling tulang (Wardana, 2017).

Pada sel osteoklast androgen berperan dalam merangsang produksi OPG yang berfungsi memblok efek RANKL. RANKL di dibutuhkan dalam diferensiasi osteoklas, sehingga saat RANKL di blok oleh reseptor antagonis osteoprogeterin (OPG) maka diferensiasi sel osteoklat terhambat. Diferensiasi androgen dapat terjadi setelah *orchietomy* menyebabkan profilerasi dan aktivitas osteoklast sehingga menyebabkan kerapuhan pada tulang (Wardana, 2017).

Perubahan metabolisme tulang setelah kekurangan hormon steroid dapat menyebabkan Kurangnya massa tulang dapat di ketahui melalui analisis penanda tulang salah satunya ALP (Priyana, 2007). *Orchietomy* dapat menyebabkan perubahan mendadak pada kadar total ALP (Junryu *et al.* 2016).

3. METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan dari bulan Januari – Maret 2021 di Ruang Bedah, Laboratorium Klinik Hewan Pendidikan Universitas Hasanuddin dan Laboratorium Patologi, Balai Besar Laboratorium Kesehatan Kota Makassar.

3.2 Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium yang dilakukan untuk menguji kadar ALP pada tikus putih yang di berikan perlakuan *Orchiectomy* dan *Ovariohysterectomy*.

3.3 Materi Penelitian

3.3.1 Populasi Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Wistar* dengan ciri-ciri berwarna putih, berkepala kecil, ekor lebih panjang daripada badan, dengan berat rata-rata berkisar antara 150-200 gram.

3.3.2 Sampel Penelitian

Metode yang digunakan dalam pengambilan sampel adalah *simple random sampling*. Sampel dipilih dengan cara mengambil tikus yang sehat dan berat badan yang relatif sama. Penentuan besar sampel berdasarkan ketentuan WHO dengan jumlah sampel minimal 5 ekor per kelompok (Arumingtyas,2010).

Untuk mendapatkan data yang valid dilakukan pengulangan sesuai rumus Federer (1977):

$$(n - 1)(t - 1) \geq 15$$

Keterangan :

n = Jumlah sampel

t = Jumlah kelompok/perlakuan

Dalam penelitian ini terdapat 4 perlakuan terdiri dari 2 perlakuan pada kelompok kontrol dan 2 perlakuan pada kelompok perlakuan. Maka nilai t yang digunakan adalah 4. Bila dimasukkan pada rumus di atas, maka dapat ditentukan jumlah sampel per perlakuan yaitu :

$$(n - 1)(t - 1) \geq 15$$

$$(n - 1)(4 - 1) \geq 15$$

$$3(n - 1) \geq 15$$

$$3n - 3 \geq 15$$

$$3n \geq 18$$

$$n \geq 6$$

1. P01: Kontrol betina yang tidak di *ovariohysterectomy* berjumlah 6 ekor
2. P02: Kontrol jantan yang tidak di *orchiectomy* berjumlah 6 ekor
3. P1: Betina yang telah di *ovariohysterectomy* berjumlah 6 ekor
4. P2: Jantan yang telah di *orchiectomy* berjumlah 6 ekor