

**EFEK FLUVASTATIN TERHADAP SELISIH JUMLAH LEUKOSIT,  
NEUTROFIL, DAN ALKALI FOSFATASE SERUM PADA TIKUS WISTAR  
SEBELUM DAN SESUDAH PAPAN ASAP ROKOK**

***THE EFFECTS OF FLUVASTATIN ON DELTA OF LEUKOCYTE,  
NEUTROPHIL COUNTS AND SERUM CONCENTRATION OF ALKALINE  
PHOSPHATASE IN WISTAR RATS BEFORE AND AFTER EXPOSURED  
TO CIGARETTE SMOKE***



**TESIS HASIL PENELITIAN**

**OLEH**

**P. SETIA RAHARDJA KOMALA**

**NIM G4A009007**

**PROGRAM MAGISTER ILMU BIOMEDIK**

**UNIVERSITAS DIPONEGORO**

**SEMARANG**

**2011**

**LEMBAR PENGESAHAN**

**EFEK FLUVASTATIN TERHADAP SELISIH JUMLAH TOTAL  
LEUKOSIT, NEUTROFIL, DAN ALKALI FOSFATASE SERUM PADA  
TIKUS WISTAR SEBELUM DAN SESUDAH PAPARAN ASAP ROKOK**

oleh  
P. Setia Rahardja Komala  
NIM G4A009007

Menyetujui

Pembimbing I

Pembimbing II

Dr. dr. Andrew Johan, M.Si.  
NIP 195804091987031002

dr. Pudjadi, S.U.  
NIP 195002201976031002

Mengetahui,  
Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik  
Program Pascasarjana Universitas Diponegoro

DR. dr. Winarto, Sp.MK., Sp.M(K).  
NIP 194906171978021001

## LEMBAR MONITORING PERBAIKAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini menerangkan dengan sebenarnya bahwa saya telah menyetujui **Perbaikan Tesis** yang diajukan pada tanggal 22 Agustus 2011 atas :

Nama Mahasiswa : dr. P. Setia Rahardja Komala  
NIM : G4A009007  
Judul : Efek Fluvastatin Terhadap Selisih Jumlah Leukosit, Neutrofil, dan Alkali Fosfatase Serum Pada Tikus Wistar Sebelum dan Sesudah Paparan Asap Rokok

NO	NAMA	NARASUMBER	TANDA TANGAN	TANGGAL
1.	Dr. dr. Andrew Johan, M.Si.	Pembimbing I		
2.	dr. Pudjadi, SU	Pembimbing II		
3.	Prof.Dr.dr.H. Tjahjono,Sp.PA (K), FIAC	Narasumber		
4.	Prof.dr. Lisyani Suromo, Sp.PK (K)	Narasumber		
5.	Dr.drg. Henry Setyawan S., M.Sc	Biostatistik		
6.	dr. Noor Wijayahadi, M.Kes, PhD	Narasumber		
7.	Dr.dr. Winarto, Sp.MK, Sp.M (K)	Narasumber		
8.	dr. Neni Susilaningih, M.Si	Narasumber		

\* Diletakkan di halaman setelah lembar Pengesahan "Tesis yang telah direvisi"

## **HALAMAN PERNYATAAN**

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum/tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Agustus 2011

Setia Rahardja Komala

## DAFTAR RIWAYAT HIDUP

1. Nama : dr. P. Setia Rahardja Komala
2. Tempat, tgl. Lahir : Semarang, 27 April 1948
3. NIP : 19480427 197501 1 001
4. Pangkat/Golongan : Pembina / IVa
5. Jabatan (fungsional) : Lektor Kepala
6. Jabatan struktural : Sekretaris Bagian Biokimia
7. Fakultas : Kedokteran
8. Jurusan : Kedokteran Umum
9. Laboratorium : Biokimia
10. Alamat Kantor/ Telepon : Jl. Dr. Sutomo No. 18 Semarang 50231 /  
024-8451809
11. Alamat Rumah/ Telepon/ HP : Kelengan Besar No. 956 Semarang / 024-  
3543019 / 081575124756
12. Alamat Weblog/ e-mail : [setiarahardja@undip.ac.id](mailto:setiarahardja@undip.ac.id)
13. Nama Istri : Emelia Widyastuti Alim Utomo
14. Nama Anak :
  1. Mario Alfino Hidayat Komala (33 tahun)
  2. Benediktus fajar Komala (30 tahun)
  3. Christophorus Nugrahadi Komala (25 tahun)

15. Riwayat Pendidikan :

1. SD : lulus tahun 1960
2. SMP : lulus tahun 1963
3. SMA : lulus tahun 1966
4. S1 : lulus tahun 1974

16. Riwayat Pekerjaan / Jabatan :

1. Asisten Ahli Madya : 1 Januari 1975
2. Asisten Ahli Madya : 1 Februari 1976
3. Asisten Ahli : 1 April 1977
4. Lektor Muda : 1 April 1980
5. Lektor Madya : 1 April 1984
6. Lektor : 1 Oktober 1989
7. Lektor Kepala : 1 Januari 2001
8. Ketua Bagian Biokimia : 1992 – 2000
9. Sekretaris Bagian Biokimia : 2008 – sekarang

17. Riwayat Kepangkatan :

1. CPNS / III/a : 1 Januari 1975
2. Penata Muda / III/a : 1 Februari 1976
3. Penata Muda Tk. I / III/b : 1 April 1977
4. Penata / III/c : 1 April 1980
5. Penata Tk. I / III/d : 1 April 1984
6. Pembina / IV/a : 2 April 1990

18. Pengalaman Organisasi :

1. Ikatan Dokter Indonesia : 1975 – sekarang
2. Perhimpunan Biokimia dan Biologi Molekuler Indonesia : 1975 – sekarang

## KATA PENGANTAR

Penulis menyatakan terima kasih kepada Tuhan yang penyayang, pengasih, panjang sabar, dan berlimpah kasih setia. Segala puji dan syukur hanya bagi Tuhan yang Maha Kuasa.

Karya tulis ilmiah ini dibuat dalam rangka menyelesaikan pendidikan Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro.

Penulis juga berterimakasih kepada para guru, guru besar, dan rekan kerja yang memungkinkan studi ini dilakukan:

1. Rektor Universitas Diponegoro Semarang yang berkenan memberi ijin kepada penulis untuk menempuh pendidikan ini;
2. Direktur program pascasarjana Universitas Diponegoro yang berkenan menerima penulis untuk memperoleh pendidikan ini;
3. Ketua Pengelola Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro yang berkenan menerima penulis untuk memperoleh pendidikan ini;
4. Para guru dan guru besar yang memberikan kuliah dan semangat belajar selama penulis mengikuti pendidikan di Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro;
5. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang berkenan memberi ijin kepada penulis untuk menempuh pendidikan ini;



6. Dr.dr. Andrew Johan MSi dan dr. Pudjadi SU yang secara tekun memberikan bimbingan kepada penulis;
7. Ketua Laboratorium Klinik Universitas Brawijaya Malang yang memberikan ijin pemeliharaan tikus dan pemeriksaan laboratorium;
8. dr. Kusmiyati DK MKes, ketua bagian Biokimia yang berkenan memberi ijin kepada penulis untuk menempuh pendidikan ini,
9. Semua staf pengajar dan karyawan/karyawati Biokimia FK UNDIP, dan masih banyak nama yang tidak disebutkan di sini, namun penulis percaya semua amal kebajikan anda akan menghasilkan balasan dari Tuhan yang Maha Pengasih. Segala upaya, jerih lelah, dan pengorbanan yang dilakukan tidak akan sia-sia.

Agustus 2011

Penulis

## DAFTAR ISI

Halaman Judul .....	i
Halaman Pengesahan .....	ii
Lembar Monitoring Perbaikan Tesis.....	iii
Halaman Pernyataan.....	iv
Daftar Riwayat Hidup .....	v
KATA PENGANTAR.....	viii
DAFTAR ISI .....	x
Daftar Tabel.....	xii
Daftar Gambar .....	xiii
Daftar Lampiran.....	xiv
Abstrak .....	xv
BAB I. PENDAHULUAN .....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
1.4. Manfaat Penelitian .....	4
1.5. Orisinalitas Penelitian .....	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA .....	7
2.1. Paparan Asap Rokok.....	7
2.2. Leukosit dan Neutrofil sebagai Petanda Inflamasi .....	9
2.3. Alkali Fosfatase sebagai Petanda Inflamasi .....	12
2.4. Statin .....	13
BAB III. KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS .....	18
3.1. Kerangka Teori.....	18
3.2. Kerangka Konsep.....	19
3.3. Hipotesis .....	19

BAB IV. METODE PENELITIAN .....	20
4.1. Ruang Lingkup Penelitian .....	20
4.2. Tempat dan Waktu Penelitian .....	20
4.3. Jenis dan Rancangan Penelitian .....	20
4.4. Jenis dan Besar Sampel .....	21
4.5. Variabel Penelitian .....	22
4.6. Definisi operasional.....	22
4.7. Alat, bahan dan cara pemeriksaan.....	23
4.8. Alur Penelitian .....	25
4.9. Analisis Statistik.....	25
4.10. Etika penelitian.....	26
BAB V HASIL PENELITIAN .....	27
5.1 Karakteristik Sampel Sebelum Terpapar Asap Rokok.....	27
5.2 Jumlah Total leukosit .....	28
5.3 Jumlah Neutrofil.....	29
5.4 Kadar ALP Serum .....	30
BAB VI PEMBAHASAN .....	32
6.1 Efek Fluvastatin terhadap Jumlah Total Leukosit.....	32
6.2 Efek Fluvastatin terhadap Jumlah Neutrofil .....	33
6.3 Efek Fluvastatin terhadap Kadar ALP Serum.....	34
6.4 Keterbatasan Penelitian .....	35
BAB VII SIMPULAN DAN SARAN .....	36
7.1 Simpulan .....	36
7.2 Saran .....	37
DAFTAR PUSTAKA .....	37
Lampiran.....	42

## DAFTAR TABEL

Tabel 1.1. Orisinalitas Penelitian.....	4
Tabel 2.1. Korelasi jumlah leukosit dengan risiko penyakit jantung.....	9
Tabel 5.1. Data hasil penghitungan jumlah total leukosit pada tiap kelompok tikus perlakuan .....	28
Tabel 5.2. Data hasil penghitungan selisih jumlah total leukosit sebelum dan sesudah perlakuan pada tiap kelompok tikus perlakuan .....	29
Tabel 5.3. Data hasil penghitungan jumlah total neutrofil pada tiap kelompok tikus perlakuan.....	29
Tabel 5.4. Data hasil penghitungan selisih jumlah total neutrofil sebelum dan sesudah perlakuan pada tiap kelompok tikus perlakuan .....	30
Tabel 5.5. Data hasil penghitungan kadar ALP serum pada tiap kelompok tikus perlakuan .....	30
Tabel 5.6. Data hasil penghitungan selisih kadar ALP serum sebelum dan sesudah perlakuan pada tiap kelompok tikus perlakuan .....	31

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Pengaruh asap rokok terhadap pembentukan radikal bebas dan penyakit aterotrombosis .....	8
Gambar 2.2. Aktivitas leukosit meningkatkan radikal bebas .....	10
Gambar 2.3. Mekanisme terjadinya peningkatan kadar ALP dan atherosclerosis akibat rokok .....	13
Gambar 2.4. pelbagai obat statin mengalami biotransformasi oleh isozim cytochrome P450 dalam hati .....	14
Gambar 2.5. Statin mengakibatkan penurunan sinyal untuk <i>NFκB</i> .....	15
Gambar 2.6. Statin menghambat pembentukan <i>farnesylpyrophosphate</i> dan <i>geranylgeranylpyrophosphate</i> .....	16
Gambar 2.7. efek normolipidemik dan pleiotropik dari statin akibat aktivasi PPAR	17
Gambar 3.1. Bagan kerangka teori penelitian .....	18
Gambar 3.2. Bagan kerangka konsep penelitian.....	19
Gambar 4.1. Bagan alur penelitian.....	25
Gambar 5.1. Grafik <i>box plot</i> hasil penghitungan selisih jumlah total leukosit sebelum dan sesudah perlakuan pada tiap kelompok tikus perlakuan .....	27
Gambar 5.2. Grafik <i>box plot</i> hasil penghitungan selisih jumlah total neutrofil sebelum dan sesudah perlakuan pada tiap kelompok tikus perlakuan.....	27
Gambar 5.3. Grafik <i>box plot</i> hasil penghitungan selisih jumlah total neutrofil sebelum dan sesudah perlakuan pada tiap kelompok tikus perlakuan.....	28

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil analisis statistik .....	42
Lampiran 2. Surat keterangan penggunaan laboratorium .....	67
Lampiran 3. <i>Ethical Clearance</i> .....	68

## **Abstrak**

**Latar Belakang:** Asap rokok meningkatkan jumlah leukosit dan kadar ALP. Statin menurunkan jumlah leukosit pada tikus sepsis. Namun, statin juga memiliki efek pro-inflamasi dengan meningkatkan kadar *TGF- $\beta$* . Penelitian ini bertujuan untuk menentukan efek fluvastatin terhadap jumlah leukosit, neutrofil, dan kadar ALP sebelum dan sesudah paparan asap rokok.

**Metoda Penelitian:** Penelitian dirancang *pre and post test only control group design*. Tikus dibagi menjadi 3 kelompok secara acak masing-masing 6 ekor. Kelompok K: tanpa pemberian fluvastatin; P1: fluvastatin 5 mg/kgBB; P2: fluvastatin 10 mg/kgBB. Pengukuran jumlah leukosit, neutrofil, dan kadar ALP dilakukan sebelum dan sesudah paparan asap rokok selama 4 minggu. Jumlah total leukosit dan neutrofil diperiksa dengan *blood analyzer*. Kadar ALP serum diperiksa dengan alat *Cobas mira*. Data dianalisis dengan *paired T test*, *one way Anova* dan *Kruskal Wallis*.

**Hasil:** Delta selisih jumlah leukosit kelompok K:7820; P1:5.817; P2:7650 ( $p > 0,05$ ). Delta jumlah neutrofil K:6.340; P1:4.183 P2:5.350 ( $p > 0,05$ ). Delta kadar ALP kelompok K:226,80; P1:180,17; P2:378,0 dengan  $p > 0,05$  antara kelompok K vs P1 dan  $p < 0,05$  antara P2 vs K dan P2 vs P1.

**Simpulan:** Selisih jumlah leukosit, neutrofil dan ALP kelompok P1 lebih rendah dari kontrol namun tidak bermakna. Kadar ALP lebih tinggi pada kelompok P2.

**Kata kunci:** asap rokok, jumlah leukosit, neutrofil, kadar ALP, fluvastatin

## **Abstract**

**Background:** Exposure to cigarette smoke increases leukocyte counts and ALP levels. Statins reduce leukocytes counts in rat sepsis model. However, statins also have pro-inflammatory effects by increasing TGF- $\beta$ . This study aims to determine the effects of fluvastatin on delta changes of total counts of leukocyte, neutrophil, and ALP levels before and after exposure to cigarette smoke.

**Method:** This study was a pre and post test only control group design. Rats were divided randomly into 3 groups each 6 rats. Group K: without fluvastatin; P1: fluvastatin administered 5 mg/KgBW; P2: fluvastatin 10 mg/KgBW. Measurement of leukocyte, neutrophil counts, and levels of ALP were performed before and after exposure to cigarette smoke. The number of leukocytes and neutrophils in the blood were measured with blood analyzer. ALP levels in serum were checked by means of Cobas mira. Data were analyzed by paired T test, one way Anova test and Kruskal Wallis test.

**Results:** Delta number of leukocytes in group K, P1, and P2 were: 7820; 5817; 7650 respectively ( $p > 0.05$ ). Delta number of neutrophils in group K, P1, and P2 were: 6340; 4183; 5350 respectively ( $p > 0.05$ ). Delta ALP levels in group K, P1, and P2 were: 226.80; 180.17; 378.0 respectively with  $p > 0.05$  between groups K vs. P1 and  $p < 0.05$  for groups P2 vs K dan P2 vs P1.

**Conclusion:** Delta in counts of leukocyte, neutrophil, and ALP in group P1 are not significantly lower than group K. ALP levels were higher in group P2.

**Key words:** cigarette smoke, counts of leukocyte, neutrophil, and ALP levels, fluvastatin