

**PENGARUH PEMBERIAN VITAMIN C DOSIS
TINGGI TERHADAP KADAR *INTERLEUKIN-6*,
JUMLAH LEUKOSIT DAN TROMBOSIT PADA
AKTIVITAS FISIK BERAT**

(Studi Eksperimental Pada Tikus Jantan Galur Wistar)

Tesis



Magister Ilmu Biomedik

**Prasasti Sri Utami
MBK. 1914010160**

**PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU BIOMEDIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG 2021**

**USULAN PENELITIAN
PENGARUH PEMBERIAN VITAMIN C DOSIS TINGGI
TERHADAP KADAR *INTERLEUKIN-6*, JUMLAH LEUKOSIT
DAN TROMBOSIT PADA AKTIVITAS FISIK BERAT**

(Studi Eksperimental Pada Tikus Jantan Galur Wistar)

disusun oleh :

**Prasasti Sri Utami
MBK. 1914010160**

yang akan dipertahankan di depan Tim Penguji
pada Agustus 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima,

Menyetujui,
Pembimbing

Pembimbing I,

Pembimbing II,

Dr. dr. Chodidjah, M.Kes
NIK. 210186023

Dr.dr.Sri Priyanti Mulyani, Sp.A
NIK. 210186023

Mengetahui,

a.n. Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik

Sekretaris Program Studi Biomedik

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang



Dr.Ir.Hj.Titiek Sumarawati M.Kes
NIK. 220198045

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, 21 Agustus 2021



Prasasti Sri Utami



RIWAYAT HIDUP

1. Identitas Diri

Nama : Prasasti Sri Utami
 Tempat / tanggal lahir : Semarang, 27 Januari 1982
 Agama : Khatolik
 Jenis Kelamin : Perempuan

2. Riwayat Pendidikan Formal

1. TK : Lulus tahun 1988
2. SD N 1 Limbangan : Lulus tahun 1994
3. SMP Domenico Savio Semarang : Lulus tahun 1997
4. SMA N 3 Semarang : Lulus tahun 2000
5. S1 Kedokteran Universitas Hang Tuah Surabaya : Lulus tahun 2007
6. Magister Ilmu Biomedik FK UNISSULA : 2019- sekarang

3. Riwayat Keluarga

Nama Orang Tua
 Ibu : Sudjiati Amd.keb
 Ayah : Murdjiono Amd
 Nama Saudara Kandung
 Adik : Lukas Prayogo
 Nama Suami : dr.Restu Gelar Pangripto , MKM
 Nama Anak 1 : Dionisius Adyatma Pangripto
 Nama Anak 2 : Arlesto Arva Zeta Pangripto
 Nama Anak 3 : Angeline Imaniar Pangripto

KATA PENGANTAR

Segala puji syukur penulis panjatkan kehadiran Tuhan yang Maha Esa, atas segala karunia dan ridho-NYA, sehingga tesis dengan judul “Pengaruh Pemberian Vitamin C Dosis Tinggi Terhadap Kadar *Interleukin-6*, Jumlah Leukosit Dan Trombosit Pada Aktivitas Fisik Berat” ini dapat diselesaikan.

Tesis ini disusun untuk memenuhi salah satu persyaratan memperoleh gelar Magister Biomedik di program studi Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis menyampaikan rasa hormat dan menghaturkan terima kasih yang sebesar-besarnya, kepada :

1. Rektor Universitas Islam Sultan Agung Semarang, Bapak Drs. H. Bedjo Santoso, M.T.,Ph.D
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang, Bapak Dr. dr. H. Setyo Trisnadi Sp.KF. SH.
3. Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang, Prof. Dr. dr. Taufiqurrachman N, M.Kes, Sp.And (K), Alm.
4. Ibu Dr. dr. Chodidjah, M.Kes atas bimbingan, arahan dan waktu yang telah diluangkan kepada penulis untuk berdiskusi selama menjadi dosen pembimbing pertama.
5. Ibu Dr. dr. Sri Priyantini Mulyani, Sp.A selaku dosen pembimbing kedua yang telah memberikan masukan dan saran serta menyempatkan waktu kesibukannya saat bimbingan tesis.
6. Dr. dr. Danis Pertiwi, Sp.PK. M.Si.Med selaku penguji pertama yang telah memberikan masukan dan saran serta menyempatkan waktu kesibukannya saat bimbingan tesis.
7. dr. Fikri Taufiq, M.Si. Med, Ph.D Med selaku penguji kedua yang telah memberikan masukan dan saran serta menyempatkan waktu kesibukannya saat bimbingan tesis.

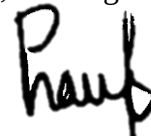
8. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, SH, Sp.KF selaku penguji pertama yang telah memberikan masukan dan saran serta menyempatkan waktu kesibukannya saat bimbingan tesis.
9. Seluruh Dosen Program Studi Magister Ilmu Biomedik, yang telah memberikan arahan dan bimbingan untuk mendalami ilmu Biomedik.
10. Suami saya Restu Gelar Pangripto, Anak- anak saya tercinta Dionisius Adyatma Pangripto, Arlesto Arva Zeta Pangripto, Angeline Imaniar Pangripto yang selalu membuat saya semangat dan seluruh keluarga saya yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu atas segala dukungan dan doanya.
11. Teman yang selalu ada dan sebagai penyemangat saya terima kasih atas segala motivasi, perhatian, dan dukungan yang telah diberikan selama ini.
12. Kepada semua pihak yang telah membantu yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Dengan keterbatasan pengalaman, ilmu maupun pustaka yang ditinjau, penulis menyadari bahwa tesis ini masih banyak kekurangan dan pengembangan lanjut agar benar benar bermanfaat. Oleh sebab itu, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran agar tesis ini lebih sempurna serta sebagai masukan bagi penulis untuk penelitian dan penulisan karya ilmiah di masa yang akan datang.

Akhir kata, penulis berharap tesis ini memberikan manfaat bagi kita semua terutama untuk pengembangan ilmu pengetahuan yang ramah lingkungan.

Wassalamua'laikum warohmatullahi wabarakatuh

Semarang, 21 Agustus 2021



Prasasti Sri Utami

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	<i>i</i>
HALAMAN PERNYATAAN.....	<i>ii</i>
HALAMAN PERSETUJUAN	<i>iii</i>
RIWAYAT HIDUP	<i>iv</i>
KATA PENGANTAR.....	<i>v</i>
DAFTAR ISI.....	<i>vi</i>
DAFTAR GAMBAR.....	<i>ix</i>
DAFTAR TABEL	<i>x</i>
DAFTAR LAMPIRAN	<i>xi</i>
DAFTAR SINGKATAN.....	<i>xii</i>
ABSTRAK	<i>xiii</i>
ABSTRACT	<i>xiv</i>
BAB I. PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Perumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Umum	4
1.4 Tujuan Khusus	4
1.5 Manfaat Penelitian	5
1.6 Originalitas Penelitian.....	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Interleukin-6 (IL-6)	8
2.2 Leukosit.....	11
2.3 Trombosit	15
2.4 Aktivitas Fisik	17
2.5 Radikal bebas dan Stres Oksidatif	26
2.6 Vitamin C	28
2.7 Pengaruh Vitamin C terhadap kadar IL-6, jumlah leukosit, dan trombosit pada Aktivitas Fisik Berat.....	34

BAB III. KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1 Kerangka Teori.....	36
3.2 Kerangka Konsep	39
3.3 Hipotesis.....	39

BAB IV. METODE PENELITIAN

4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	40
4.2 Populasi	41
4.3 Variabel dan Definisi Operasional	42
4.4 Instrumen dan Bahan Penelitian.....	43
4.5 Cara Penelitian	44
4.6 Tempat dan Waktu Penelitian	46
4.7 Analisis Data	46

BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1 Hasil Penelitian	47
5.2 Pembahasan.....	53
5.3 Keterbatasan Penelitian.....	58

BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan	59
6.2 Saran.....	60

DAFTAR PUSTAKA.....	61
----------------------------	-----------

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Hitung Jenis Leukosit.....	12
2.2 Hematopoiesis	15
2.3 <i>Ascorbic Acid Synthesis Pathway</i>	33
3.1 Skema Kerangka Teori.....	38
3.2 Skema Kerangka Konsep	37
4.1 Skema Rancangan Penelitian	40
5.1 Grafik Rerata Kadar IL-6.....	48
5.2 Grafik Rerata Jumlah Leukosit	50
5.3 Grafik Rerata Jumlah Trombosit.....	52



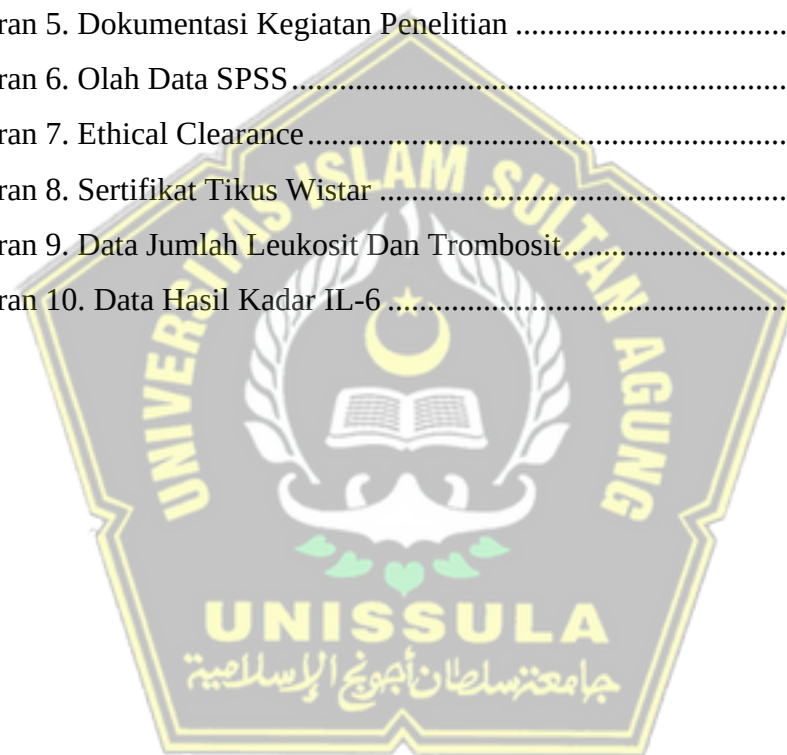
DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1.1 Original Penelitian	6
2.1 Perbandingan Jenis Leukosit di dalam darah	12
2.2 Jalur Potensial Pembentukan Oksidan	23
5.1 Hasil analisis rerata kadar IL-6, jumlah leukosit dan trombosit	47
5.2 Perbedaan Kadar IL-6 Antar 2 Kelompok menggunakan Uji <i>Mann whitney</i>	48
5.3 Perbedaan Jumlah Leukosit Antar 2 Kelompok menggunakan Uji <i>Mann whitney</i>	50
5.4 Perbedaan Jumlah Trombosit Antar 2 Kelompok menggunakan Uji <i>Post Hoc</i> dengan Uji <i>Tukey</i>	52



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
Lampiran 1. Tabel Konversi Dosis Hewan Dengan Manusia	68
Lampiran 2. Perhitungan Pembuatan Larutan Dosis Vitamin C.....	69
Lampiran 3. Berat Badan Tikus Jantan Galur Wistar	70
Lampiran 4. Protokol Pemeriksaan <i>Interleukin-6</i> (IL-6) Metode Elisa	71
Lampiran 5. Dokumentasi Kegiatan Penelitian	72
Lampiran 6. Olah Data SPSS.....	74
Lampiran 7. Ethical Clearance.....	82
Lampiran 8. Sertifikat Tikus Wistar	83
Lampiran 9. Data Jumlah Leukosit Dan Trombosit.....	84
Lampiran 10. Data Hasil Kadar IL-6	85



DAFTAR SINGKATAN

AMP	: Adenosine Monophosphate
AP-1	: Activator Protein-1
ATP	: Adenosin Tri Phospat
BB	: Berat Badan
BMI	: Body Mass Index
Ca	: Kalsium
CFU	: Colony Forming Unit In Culture Medium
CO ₂	: Karbon dioksida
COX-2	: Gen Cyclooxygenase-2
CRP	: C-Reactive Protein
DNA	: Deoxyribo Nucleic Acid
DPPH	: A-Diphenyl-B-Picrilhydrazyl
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
Fe	: Zat Besi Fosfor
G-CSF	: Granulocyte Colony Stimulating Factor
GM-CSF	: Granulocyte Monocyte Colony Stimulating Factor
H ₂ O ₂	: Hydrogen Peroxide
HNO	: Nitroxyl Anion
HNO ³⁻	: Peroxynitrous Acid
ICAM-1	: Intercellular Adhesion Molecule-1
IL-10	: Interleukin 10
IL-6	: Interleukin 6
IL-β	: Interleukin 1β
iNOS	: Protein Inducible Nitric Oxide
mCRP	: Monomeric CRP
M-CSF	: Monocyt Colony Stimulating Factor
MDA	: Malondialdehyde
mRNA	: Messenger-RNA

Na	: <i>Natrium</i>
NF-Kb	: <i>Nuclear Factor-Kb</i>
NK sel	: <i>Natural Killer Cell</i>
NO-	: <i>Nitric Oxide</i>
NO ²⁻	: <i>Nitrogen Dioxide</i>
NO ³⁻	: <i>Peroxynitrite</i>
O ₂	: <i>Oksigen</i>
OH-	: <i>Hidroksil superoksida (O₂•-),</i>
OOH-	: <i>Peroxyl Radikal</i>
PCr	: <i>Phosphocreatine</i>
pCRP	: <i>Pantameric CRP</i>
RNS	: <i>Reactive Nitrogen Spesies</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SOD	: <i>Superoxide Dismutase</i>
TNF-α	: <i>Tumor Necrosis Faktor-Alpha</i>
VCAM-1	: <i>Vascular Cell Adhesion Molecule-1</i>



PENGARUH PEMBERIAN VITAMIN C DOSIS TERHADAP KADAR INTERLEUKIN-6, JUMLAH LEUKOSIT DAN TROMBOSIT PADA AKTIVITAS FISIK BERAT

(Studi Eksperimental Pada Tikus Jantan Galur Wistar)

Prasasti Sri Utami¹, Chodidjah², Sri Priyanti Mulyani³
Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang

ABSTRAK

Latar Belakang : Aktivitas fisik berat merupakan aktivitas yang menyebabkan adanya peningkatan kebocoran elektron dari mitokondria sehingga terjadinya stres oksidatif. Keadaan ini dikarenakan adanya sistem antioksidan tubuh yang berkurang akibat ketidakmampuan pertahanan tubuh dalam meredam produksi radikal bebas, sehingga dibutuhkan suplai antioksidan dari luar tubuh seperti vitamin C.

Tujuan : Untuk mengetahui pengaruh pemberian vitamin C dosis tinggi terhadap penurunan kadar Interleukin-6 (IL-6), jumlah leukosit dan trombosit pada tikus jantan galur wistar yang diberi aktivitas fisik berat.

Metode : Penelitian menggunakan eksperimen dengan pendekatan *post test only control group design*. Subjek penelitian berjumlah 30 ekor tikus jantan galur wistar yang dibagi secara acak menjadi 5 kelompok. Kelompok K1, K2, K3, K4, dan K5. Kelompok K3, K4, dan K5 diberi aktivitas fisik berat dan pemberian vitamin C dengan dosis 9, 18, 36 mg/ml/hari. Pada hari ke 15 dilakukan pengambilan darah untuk pemeriksaan kadar IL-6, jumlah leukosit, dan trombosit di IBL Fakultas Kedokteran UNISSULA pada Juni 2021.

Hasil : Uji *Mann Whitney* menunjukkan kadar IL-6 dan jumlah leukosit pada kelompok K1 terdapat perbedaan signifikan terhadap kelompok K2 dengan masing-masing nilai $p=0,037$ dan $p=0,005$ ($p<0,05$). Hasil uji *One Way Anova* pada jumlah trombosit menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antar kelompok ($p=0,216$).

Kesimpulan: Pemberian vitamin C dengan dosis 18 mg/ml/hari dan 36 mg/ml/hari dapat menurunkan kadar IL-6, menurunkan jumlah leukosit, dan tidak menurunkan jumlah trombosit pada tikus jantan galur wistar yang diberi aktivitas fisik berat.

Kata Kunci : vitamin C, Interleukin-6, Leukosit, Trombosit

EFFECT OF VITAMIN C DOSING ON *INTERLEUKIN-6* LEVELS, SUM OF LEUKOCYTES AND PLATELETS IN STRENUOUS PHYSICAL ACTIVITY

(Studi EksPerimental In Male Rat Strain Wistar)

Sri Utami Inscription¹, Chodidjah², Sri Priyantini Mulyani³
Faculty of Medicine, Sultan Agung Islamic University of Semarang

ABSTRACT

Background: Strenuous physical activity is an activity that causes an increase in electron leakage from mitochondria resulting in the occurrence of oxidative stress. This condition is due to the presence of the body's antioxidant system that is reduced due to the inability of the body's defenses in dampening the production of free radicals, so it takes the supply of antioxidants from outside the body such as vitamin C.

Goal: To determine the effect of high doses of vitamin C on the reduction of levels of Interleukin-6 (IL-6), the number of leukocytes and platelets in male mice of wistar strain given heavy physical activity.

Method: Research uses experimental with a posttest only control *group design* approach. The study subjects numbered 30 male rats of wistar strains that were randomly divided into 5 groups. Groups K1, K2, K3, K4, and K5. The K3, K4, and K5 groups were given strenuous physical activity and vitamin C at doses of 9, 18, 36 mg/ml/day. On the 15th day of blood collection for examination of IL-6 levels, leukocyte counts, and platelets in the IBL of the UNISSULA Medical Faculty in June 2021.

Result: Mann Whitney's test showed IL-6 levels and the number of leukocytes in group K1 were significant differences between the K2 group with $p=0.037$ and $p=0.005$ ($p<0.05$, respectively). One Way Anova test results on platelet count showed no meaningful difference between groups ($p=0.216$).

Conclusion: Giving vitamin C at doses of 18 mg / ml / day and 36 mg / ml / day can reduce il-6 levels, reduce the number of leukocytes, and not reduce the number of platelets in male rats who are given heavy physical activity.

Keywords: vitamin C, Interleukin-6, Leukocytes, Platelets

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Aktivitas fisik berat merupakan aktivitas dengan peningkatan konsumsi oksigen yang menyebabkan kebocoran elektron dari sistem transpor mitokondria yang membentuk radikal bebas.¹ Produksi radikal bebas yang berlebihan dapat merusak lipid, protein, DNA, dan menurunkan fungsi sel ke arah kematian sel dengan nekrosis atau apoptosis yang turut berperan dalam patogenesis berbagai penyakit.² Stress oksidatif mengakibatkan kerusakan jaringan yang memicu reaksi inflamasi yang melepaskan sitokin proinflamasi seperti *Interleukin-6* (IL-6) yang meningkat di sel endotel darah dan mengakibatkan terjadinya peningkatan jumlah leukosit serta trombosit dalam mempertahankan kondisi sistem imunitas.² Stres oksidatif terjadi karena sistem antioksidan tubuh berkurang akibat ketidakmampuan pertahanan tubuh dalam meredam produksi radikal bebas, sehingga dibutuhkan suplai antioksidan dari luar tubuh seperti vitamin C. Vitamin C merupakan antioksidan yang sangat kuat dan dapat mencegah proses oksidasi di dalam sistem tubuh manusia.⁴ Vitamin C adalah vitamin larut air yang paling mudah diekskresikan⁵, namun demikian perlu diketahui efek vitamin C dosis tinggi terhadap kadar *interleukin-6* (IL-6), jumlah leukosit, dan trombosit pada aktivitas fisik berat.⁴

Aktivitas fisik yang berat akan menyebabkan kelelahan pada atlet sehingga akan lebih mudah mengalami infeksi.⁶ Studi kasus pada atlet pelari marathon menderita infeksi saluran nafas ditemukan 33% dari 140 orang. Program latihan untuk seorang atlet biasanya tersusun 5-6 kali dalam seminggu. Terkadang juga harus melakukan latihan tambahan pagi dan sore hari di dalam pusat pelatihan (*training center*) sehingga insiden infeksi saluran nafas pada pelari marathon meningkat 6 kali lipat setelah pertandingan.³ Penelitian lain juga menunjukkan bahwa latihan dengan intensitas berat juga meningkatkan mobilisasi neutrofil dan monosit dalam sirkulasi.⁶ Aktivitas fisik yang berat memicu terjadinya proses inflamasi di sel endotel pembuluh darah yang ditandai dengan dilepaskannya mediator-mediator inflamasi berupa sitokin salah satunya adalah *interleukin-6* (IL-6).⁷

Vitamin C merupakan vitamin yang paling umum digunakan sebagai antioksidan. Vitamin C mempunyai nama lain yaitu asam askorbat yang paling efektif sebagai koenzim dan kofaktor dalam menghambat radikal bebas. Vitamin C secara kimia mampu bereaksi dengan sebagian besar radikal bebas dan oksidan yang ada di dalam tubuh.⁸ Penelitian sebelumnya menyebutkan pemberian suplementasi vitamin C dosis 1,8 mg dapat menurunkan tingkat stres oksidatif yang diintervensi selama 14 hari pada tikus galur jantan wistar setelah melakukan aktivitas fisik maksimal.⁴ Penelitian lain juga membuktikan bahwa pemberian vitamin C 500 mg dalam 7 hari dapat meningkatkan kadar Haemoglobin (Hb) dan dapat menurunkan kadar MDA pada atlet yang mendapat aktivitas fisik berat.¹ Pemberian vitamin C 500mg pada pasien

Tuberkulosis (TB) selama 10 hari menyebabkan peningkatan kadar *lymphocyte*.⁹ Pemberian suplemen vitamin C selama 4 minggu dapat meningkatkan jumlah limfosit pada pasien HIV/ AIDS.¹⁰ Penelitian yang dilakukan oleh Dwikuntari (2016) menunjukkan pemberian vitamin C dosis 1000 mg/hari dapat menurunkan kadar serum IL-6 pada penderita pneumonia.⁸

Proses biokimia pembakaran energi, dibagi menjadi dua, yaitu aerobik dan anaerobik. Peningkatan jalur energi aerobik pada aktivitas fisik berat menyebabkan terjadinya peningkatan kebocoran elektron dari mitokondria yang akan menjadi *reactive oxygen spesies* (ROS). Aktivitas fisik berat terjadi peningkatan produksi ROS akibat penggunaan oksigen berlebih dalam proses metabolisme di dalam tubuh menjadi ion superoksida. Produksi ROS yang meningkat akan dikonversikan dengan radikal hidroksil yang merusak lipid, protein, DNA sehingga mengakibatkan stress oksidatif.⁵ Stress oksidatif mengakibatkan kerusakan jaringan yang memicu reaksi inflamasi di sel endotel pembuluh darah yang ditandai dengan dilepaskannya mediator-mediator inflamasi berupa sitokin-sitokin terutama *interleukin-6* (IL-6).¹¹ Respon inflamasi melalui regulasi NF-KB mengakibatkan terjadinya peningkatan jumlah leukosit dan trombosit dalam mempertahankan sistem imunitas.¹² Keadaan ini dalam pencegahannya memerlukan antioksidan eksogen seperti vitamin C yang meredam produksi ROS. Vitamin C bertindak sebagai faktor pendamping dalam beberapa reaksi enzimatik di dalam tubuh dan dapat meningkatkan komponen sistem imun sehingga diharapkan dapat

menurunkan kadar IL-6, jumlah leukosit dan trombosit. Oleh karena itu perlu penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian vitamin C berdosisi tinggi 2000 mg/hari terhadap kadar IL-6, jumlah leukosit dan trombosit.¹³

1.2 Perumusan Masalah

Bagaimana pengaruh pemberian vitamin C dosis tinggi terhadap kadar *interleukin-6* (IL-6), jumlah leukosit dan trombosit pada tikus jantan galur wistar yang diberi aktivitas fisik berat ?

1.3 Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh pemberian vitamin C dosis tinggi terhadap penurunan kadar *Interleukin-6* (IL-6), jumlah leukosit dan trombosit pada tikus jantan galur wistar yang diberi aktivitas fisik berat.

1.4 Tujuan Khusus

- 1.4.1 Untuk mengetahui rerata kadar *Interleukin-6* (IL-6), jumlah leukosit dan trombosit pada tikus jantan galur wistar yang diberi pakan standar.
- 1.4.2 Untuk mengetahui rerata kadar *Interleukin-6* (IL-6), jumlah leukosit dan trombosit pada tikus jantan galur wistar yang diberi aktivitas fisik berat
- 1.4.3 Untuk mengetahui rerata kadar *Interleukin-6* (IL-6), jumlah leukosit dan trombosit pada tikus jantan galur wistar yang diberi vitamin C dosis 9 mg/hari.dan aktivitas fisik berat.

- 1.4.4 Untuk mengetahui rerata kadar *Interleukin-6* (IL-6), jumlah leukosit dan trombosit pada tikus jantan galur wistar yang diberi vitamin C dosis 18 mg/hari.dan aktivitas fisik berat.
- 1.4.5 Untuk mengetahui rerata kadar *Interleukin-6* (IL-6), jumlah leukosit dan trombosit pada tikus jantan galur wistar yang diberi vitamin C dosis 36 mg/hari.dan aktivitas fisik berat.
- 1.4.6 Untuk menganalisis perbedaan antar kelompok rerata kadar *Interleukin-6* (IL-6), jumlah leukosit dan trombosit pada tikus jantan galur wistar yang diberi aktivitas fisik berat.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan dan pengetahuan pengembangan ilmu mengenai pengaruh pemberian vitamin C berdosis tinggi terhadap kadar *interleukin-6* (IL-6), jumlah leukosit dan trombosit pada tikus jantan galur wistar yang diberi aktivitas fisik berat.

1.5.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi sarana yang bermanfaat dalam mengimplementasikan pemanfaatan pemberian vitamin C berdosis tinggi sebagai asupan tambahan dalam meningkatkan sistem imunitas bagi kesehatan tubuh.

1.6 Originalitas Penelitian

Originalitas penelitian menyajikan perbedaan dan persamaan bidang kajian yang diteliti antara peneliti dengan peneliti-peneliti sebelumnya, untuk menghindari adanya pengulangan kajian terhadap hal-hal yang sama dapat dilihat dalam tabel 1.1.

Tabel 1.1 Originalitas Penelitian

Peneliti	Judul Penelitian	Metode penelitian	Hasil Penelitian
Yuniarti, Elsa 2014 ¹⁴	Pengaruh Latihan Submaksimal Terhadap Kadar Interleukin-6 Pada Siswa Pusat Pendidikan Latihan Pelajar Sumatera Barat	Penelitian eksperimental, Rancangan - pretest posttest control design group	<i>The results showed the mean levels IL-6 before the submaximal exercise $4,2 \pm 2,8$ pg/ml and $7,2 \pm 3,6$ pg/ml after exercise. The increase levels of IL-6 statistically highly significant $p < 0,001$.</i>
Sinaga, Rika Nailuvar 2015 ¹	Pengaruh Pemberian Vitamin C Terhadap Kadar <i>Malondialdehid</i> dan <i>Haemoglobin</i> Atlet pada Aktivitas Fisik Maksimal	Penelitian eksperimental, Rancangan - pretest posttest control design group	Aktivitas fisik maksimal dapat menurunkan kadar Hb dan meningkatkan kadar MDA, pemberian vitamin C dapat meningkatkan kadar Hb dan dapat menurunkan kadar MDA pada atlet yang mendapat aktifitas fisik maksimal.
Silvi Lailatul Mahfida, Istiti Kandarina, Arta Farmawati 2015 ¹⁵	Efektivitas minuman kombinasi maltodekstrin dan vitamin C terhadap hitung jenis leukosit pada atlet sepak bola	Penelitian quasi experimental dengan rancangan within subject design	Minuman kombinasi maltodekstrin dan vitamin C berefek pada penurunan limfosit dan monosit 30 menit setelah latihan
Resmanto 2017 ¹⁶	Pengaruh Pemberian Vitamin C sebagai Antioksidan terhadap Jumlah Leukosit dan Trombosit pada Latihan Fisik Maksimal. (Penelitian Eksperimental Laboratorium pada Mencit (<i>Mus musculus</i>))	Penelitian eksperimental, Post test only control design group	Penelitian ini menyimpulkan bahwa terjadi peningkatan jumlah leukosit pada latihan fisik maksimal, dan vitamin C dosis 65 mg/kgBB/hari dapat meningkatkan jumlah trombosit pada latihan fisik maksimal.
Agra, Atessa	Pengaruh Pemberian Vitamin C Terhadap	Penelitian eksperimental,	Vitamin C dapat menurunkan jumlah total leukosit mencit

2017 ¹⁷	Jumlah Total Leukosit Mencit (Mus Musculus) Yang Dipapar Asap Rokok	Post test only <i>control design</i> <i>group</i>	yang meningkat akibat paparan asap rokok
Rusiani, Elma <i>et al</i> 2019 ⁴	Suplementasi Vitamin C Dan E Untuk Menurunkan Stres Oksidatif Setelah Melakukan Aktivitas Fisik Maksimal	Penelitian eksperimental, Rancangan <i>posttest control</i> <i>design group</i>	suplementasi vitamin C dan E menurunkan tingkat stres oksidatif setelah melakukan aktivitas fisik maksimal.

sehingga perbedaan dari penelitian-penelitian pada tabel 1.1 adalah belum ada yang meneliti tentang pengaruh pemberian vitamin C berdosisi tinggi terhadap kadar *interleukin-6* (IL-6), jumlah leukosit dan trombosit pada tikus jantan galur wistar yang diberi aktivitas fisik berat.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Interleukin* – 6 (IL-6)

2.1.1 Definisi *Interleukin* – 6

Interleukin-6 adalah sitokin *pleiotropic* yang mengatur pertumbuhan sel, diferensiasi mengatur interaksi antarsel dan memacu reaktivitas imun, baik pada imunitas nonspesifik maupun spesifik. *Interleukin-6* disekresikan oleh sel T, makrofag, osteoblast, pembuluh darah, sel-sel otot halus dalam tunika media. Sifat umum sitokin antara lain pleitropi (memiliki lebih dari 1 efek terhadap berbagai jenis sel), fungsi autokrin (autoregulasi), dan fungsi parakrin (regulasi terhadap sel yang letaknya tidak jauh). Efek IL-6 yang tidak langsung berupa sinergisme (menginduksi ekspresi reseptor untuk sitokin lain atau bekerja sama dengan sitokin lain dalam merangsang sel), dan antagonisme (mencegah ekspresi reseptor atau produksi sitokin).¹⁸

2.1.2. Kategori Sitokin

Sitokin dibagi menjadi tiga keluarga besar yaitu :¹⁹

1. Sitokin proinflamasi (*interleukin-1 β* , *TNF- α* , *interleukin-6*)
2. Sitokin anti inflamasi (*interleukin-4*, *interleukin-10*, *interleukin-13*)
3. Sitokin hematopoeitik (*interleukin-3*, *interleukin-5*)

2.1.3 Peran atau Fungsi *Interleukin-6*

Limfosit T helper dibagi menjadi Th1 yang menghasilkan sitokin proinflamasi *interferon- γ* (IFN- γ), *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), *tumor*

necrosis factor- β (TNF- β), juga disebut sebagai *limfotoksin* (LT), *interleukin-1*, *interleukin-6*, *interleukin-8*, *interleukin-12* yang berfungsi mengaktifkan imunitas seluler dan imunitas non spesifik. Th2 menghasilkan sitokin anti inflamasi *interleukin-4*, *interleukin-10* yang berfungsi mengaktifkan imunitas humoral.²⁰

Kadar sitokin *interleukin-6* dan *interleukin-10* sebagai respon terhadap inflamasi. *Interleukin-6* memiliki fungsi sebagai sitokin proinflamasi dan anti inflamasi yang disekresikan sel T dan makrofag. *Interleukin-6* berperan untuk merangsang respon kekebalan tubuh terhadap mikroba tertentu, salah satu contohnya *Mycobacterium leprae* melalui *pathogen associated molecular patterns* (PAMPs) yang kemudian mengikat *pattern recognition receptors* (PRRs) dan *Toll-like receptors* (TLRs).²¹

Interleukin-6 dikenal sebagai *interferon-beta2* (IFN- β 2), *hepatocyte stimulating factor* (HSF) dan *plasmacytoma growth factor* (PGF) merupakan sitokin yang berfungsi pada imunitas non spesifik dan spesifik. *Interleukin-6* merangsang hepatosit untuk memproduksi *acute phase protein* (APP) dan bersama *cerebro spinal fluid* (CSF) merangsang progenitor di sumsum tulang untuk memproduksi neutrophil. *Interleukin-6* merangsang pertumbuhan dan diferensiasi sel B menjadi sel mast yang memproduksi antibodi dalam imunitas spesifik (mensintesis protein fase akut dalam hati, menginduksi proliferasi sel pembentuk antibodi). *Interleukin-6* merupakan *growth factor* (GF) sel plasma neoplastik (*myeloma*). *Interleukin-6* merupakan sitokin proinflamasi pleiotropik yang berperan memodulasi proses proliferasi,

diferensiasi dan maturasi progenitor hematopoetik serta berperan dalam aktifitas metabolik selular.¹⁸

2.1.4 Mekanisme Kerja Molekuler *Interleukin-6*

Interleukin-6 manusia memiliki berat molekul antara 21 hingga 28 kD, tergantung proses yang sedang berlangsung seperti glikosilasi dan fosforilasi. Melalui proses inilah maka aktivitas biologi *interleukin-6* dan kehadirannya di jaringan yang spesifik bisa terjadi. Peptida *interleukin-6* terdiri dari 212 asam amino dengan gen yang terletak pada kromosom 7p21 dengan jumlah 5 ekson dan 4 intron. *Interleukin-6* disekresikan oleh berbagai protein heterogen dengan berat molekul 19-70 kD, dengan bentuk isoform yang dominan berkisar 23-30 kD. Polipeptida *interleukin-6* berikatan dengan protein pembawa yang berbeda contohnya albumin dan *soluble interleukin-6* reseptor.²²

Reseptor *interleukin-6* terdiri dari 2 molekul *transmembrane*, yaitu *interleukin-6R* dan *signal transducing subunit*. Peran pleiotropik *interleukin-6* ini baik sebagai agen proinflamasi dan anti inflamasi berkaitan dengan jalur klasik, yaitu *interleukin-6R*. *Interleukin-6* secara normal diregulasi secara ketat dan diekspresikan dalam jumlah yang sangat sedikit, kecuali pada kondisi infeksi maupun trauma. Peran ganda dari IL-6 dapat disederhanakan menjadi peran anti inflamasi *interleukin-6* terjadi pada proses inflamasi akut yang ditandai dengan peranan dari Th2. Peran proinflamasi *interleukin-6* terjadi pada proses kronis, yang banyak tampak pada penyakit-penyakit autoimun, contohnya psoriasis, *rheumatoid arthritis*, lupus, kusta dan yang lainnya.

Peningkatan kadar *interleukin-6* terjadi pada kondisi peradangan kronis, infeksi akut bakterial maupun viral, kondisi bakterimia, sehingga kedua peran *interleukin-6* tersebut menyebabkan peningkatan dari kadar IL-6.^{22,23,24}

2.1.5. Alat Ukur *Interleukin-6*

Pengukuran kadar *interleukin-6* menggunakan *enzyme linked immune sorbent assay* (ELISA) dengan kadar normal <11 ng/mL.²⁵

2.2 Leukosit

2.2.1 Pengertian Leukosit

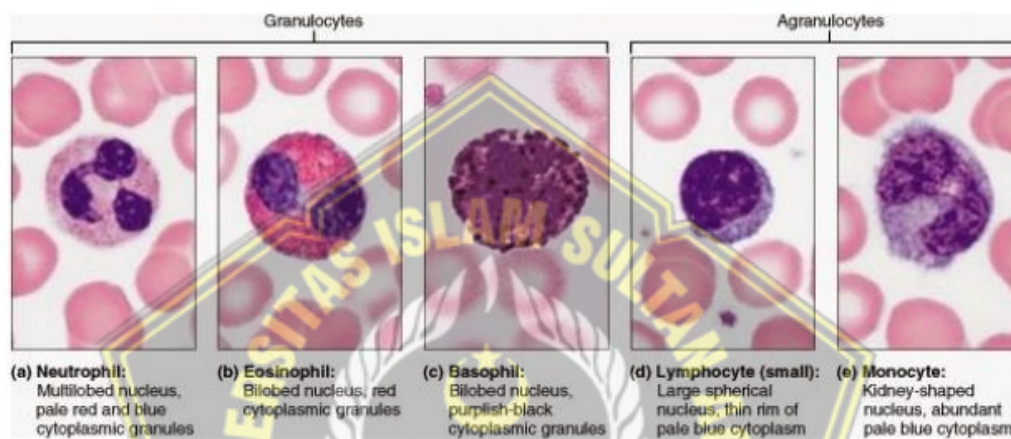
Leukosit (sel darah putih) berasal dari bahasa Yunani, *leukos* berarti putih dan *kytos* yang berarti sel. Leukosit adalah sel darah yang mengandung inti, disebut juga sel darah putih. Jumlah leukosit dalam darah manusia, normal rata-rata 5000 sampai 11.000 sel/mm³, jika jumlahnya lebih dari 12.000, keadaan ini disebut leukositosis, bila kurang dari 5000 disebut leukopenia.²⁶

2.2.2 Jenis Leukosit

Jenis leukosit ada dua macam yaitu agranuler dan granuler. Jenis leukosit agranuler memiliki ciri-ciri antara lain; limfosit sel kecil, sitoplasma sedikit, monosit sel agak besar mengandung sitoplasma lebih banyak. Jenis leukosit granuler antara lain: neutrofil, basofil, dan eosinofil yang dapat dibedakan dengan afinitas granula terhadap zat warna netral basa dan asam.²⁷.

Tabel 2.1 Perbandingan Jenis Leukosit di dalam darah ²⁸

Jenis Leukosit	Sel/ μ L (rata-rata)	Kisaran normal (mm^3 darah)
Netrofil	5400	3000-6000
Eosinofil	275	150-300
Basofil	35	00-100
Limfosit	2750	1500-4000
Monosit	540	300-600

(Sumber : Bakri ²⁹)Gambar 2.1 Hitung Jenis Leukosit
(Sumber : Bakri ²⁹)

2.2.3 Peran atau Fungsi Leukosit

Fungsi leukosit yaitu sebagian besar dari sel ini secara khusus disalurkan ke daerah-daerah peradangan yang berbahaya, kemudian menghancurkan agen penyerang dengan proses fagositosis dan membentuk antibodi. Pembentukan ini dapat membuat zat asing menjadi tidak aktif dengan cara memberikan pertahanan yang cepat terhadap setiap *agent* infeksi yang terdapat dalam tubuh. ³⁰

2.2.4. Alat Ukur Leukosit

Alat ukur limfosit menggunakan *hematology analyzer* dengan nilai normal, jumlah leukosit 4.000-11.000 mm^3 .²⁹

2.2.5. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Jumlah Leukosit

Penyebab peningkatan jumlah leukosit pada dasarnya didasari oleh dua penyebab dasar yaitu:

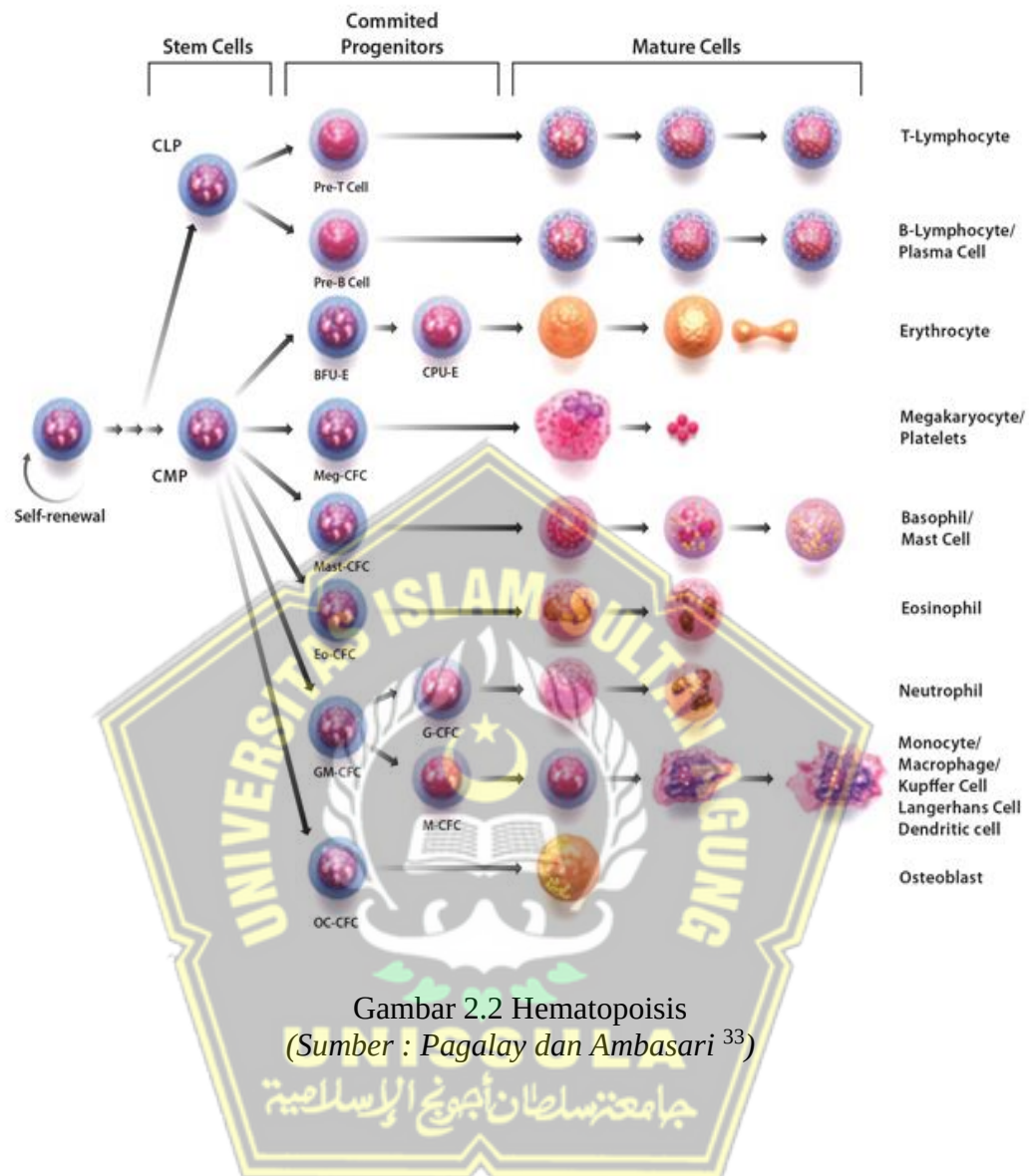
- a. Reaksi yang tepat dari sumsum tulang normal terhadap stimulasi eksternal (infeksi, inflamasi (nekrosis jaringan, infark, luka bakar, artritis), stres (*over exercise*, kejang, kecemasan, anestesi), obat (kortikosteroid, lithium, beta agonis), trauma (splenektomi), anemia hemolitik dan leukemoid maligna.
- b. Efek dari kelainan sumsum tulang primer (leukemia akut, leukemia kronis).

2.2.6. Migrasi dan Pembentukan Leukosit

Sel asal umum (*pluripotensial*) diduga sekarang bahwa setelah sejumlah pembelahan sel dan langkah diferensiasi menjadi urutan sel progenitor untuk tiga jalur sel sumsum tulang utama yaitu, Eritroid, Granulosit Monositik dan Megakariosit, sebagaimana sel asal limfoid. Penampilan sel asal pluripotensial mungkin serupa dengan limfosit kecil atau sedang, kehadirannya dapat ditunjukkan dengan teknik kultur. Keberadaan sel progenitor terpisah untuk tiga garis sel tersebut oleh teknik biakan di luar tubuh (*in-vitro*). Prekursor *myeloid* yang paling dini dideteksi membentuk granulosit, eritroblas, monosit dan megakariosit dan diberi istilah CFU GEMM (CFU : *colony forming unit in culture medium*). Progenitor yang lebih matang dan khusus dinamakan CFUGM (granulosit dan monosit), CFUEO (eosinofil), CFUe (eritroid), dan CFUmeg (megakariosit), BFUe (burst

forming unit, eritrosit) merupakan progenitor eritroid yang lebih dini daripada CFUe. Sel asal (*stem sel*) juga memiliki kemampuan untuk memperbarui diri kembali, sehingga walaupun sumsum tulang adalah tempat utama produksi sel baru, jumlah sel keseluruhan tetap konstan pada keadaan seimbang dan normal. Akan tetapi, sel prekursor sanggup memberi respon terhadap berbagai rangsang dan pesan hormonal dengan meningkatnya satu atau lain garis sel bila kebutuhan meningkat tiga perempat dari sel-sel yang berinti di sumsum tulang memproduksi leukosit. Stem sell ini berproliferasi dan berdifferensiasi menjadi granulosit (neutrofil, eosinofil dan basofil), monosit dan limfosit yang bersama terdiri absolute hitung leukosit. Pematangan sel leukosit di sumsum tulang dan pinglepasan ke sirkulasi dipengaruhi oleh berbagai faktor *interleukin*, *tumor nekrosis factor* (TNF) dan beberapa komponen complemen. Kira – kira 90% dari leukosit berada di penyimpanannya sumsum tulang, 2-3% di sirkulasi dan 7-8% berlokasi di jaringan.³¹

Leukosit dilepaskan dalam sirkulasi dan jaringan setelah terjadi kematian sel, yang memerlukan waktu hanya beberapa jam (3-6 jam). Jenis leukosit yang dikerahkan pada peradangan akut ini adalah polimorfonuclear migrasi leukosit paling banyak terjadi pada 24-72 jam setelah onset iskemik kemudian menurun sampai hari ke 7. Perkiraan lama hidup leukosit adalah 11-16 hari termasuk pematangan di sumsum tulang dan penyimpanannya yang merupakan sebagian besar masa kehidupannya.³²



Gambar 2.2 Hematopoiesis
(Sumber : Pagalay dan Ambasari³³)

2.3 Trombosit

2.3.1 Pengertian Trombosit

Trombosit atau keping darah adalah fragmen sitoplasmik tanpa inti berdiameter 2-4 μ m berbentuk cakram bikonveks yang terbentuk dalam sumsum tulang. Produksi trombosit berada dibawah kontrol zat humoral yang dikenal sebagai trombopoietin. Trombosit dihasilkan dari pecahan fragmen megakariosit dengan setiap megakariosit menghasilkan 3000-4000 trombosit.

Trombosit yang matur dan keluar dari sumsum tulang sekitar 70% dari keseluruhan trombosit terdapat disirkulasi dan sisanya terdapat di limfa.³⁴

2.3.2 Peran atau Fungsi Trombosit

Fungsi utama trombosit berperan dalam proses pembekuan darah. Trombosit akan berkumpul saat terjadi luka karena adanya rangsangan kolagen yang terbuka sehingga trombosit akan menuju luka kemudian memicu pembuluh darah untuk vasokonstriksi dan memicu pembentukan benang-benang fibrin. Benang-benang fibrin tersebut akan membentuk formasi seperti jaring-jaring yang akan menutupi daerah luka sehingga menghentikan perdarahan aktif yang terjadi pada luka. Trombosit juga mempunyai peran dalam melawan infeksi virus dan bakteri dengan memakan virus dan bakteri yang masuk dalam tubuh kemudian dengan bantuan sel-sel kekebalan tubuh lainnya menghancurkan virus dan bakteri di dalam trombosit tersebut. Tanpa peran trombosit, atau jika jumlah trombosit kurang dari $20.000/\text{mm}^3$ akan menyebabkan perdarahan spontan yang serius. Reaksi trombosit berupa adhesi, sekresi, agregasi, dan fusi serta aktivitas proagulannya sangat penting untuk menjalankan fungsi trombosit secara optimal.³⁵

2.3.3 Alat Ukur Trombosit

Alat ukur trombosit menggunakan *hematology analyzer* dengan nilai normal $150.000\text{--}400.000/\text{mm}^3$.

2.3.4 Mekanisme Kerja Molekuler Trombosit

Trombosit dihasilkan oleh sumsum tulang (*stem sel*) yang berdiferensiasi menjadi megakariosit. Megakariosit ini melakukan reflikasi

inti endomitotiknya kemudian volume sitoplasma akan membesar seiring dengan penambahan lobus inti, kemudian sitoplasma menjadi granula dan trombosit dilepaskan dalam bentuk platelet atau keping-keping. Enzim pengatur utama produksi trombosit adalah trombopoetin yang dihasilkan di hati dan ginjal.³⁶

2.4 Aktivitas Fisik

2.4.1 Definisi Aktivitas Fisik

Aktivitas fisik merupakan kegiatan yang membutuhkan energi dan menyangkut sistem lokomotor tubuh. Proses aktivitas fisik yang dilakukan secara berulang dengan menambah beban setiap hari disebut dengan latihan atau *training*.³ Latihan merupakan rangsangan yang menyebabkan terjadinya gangguan pada homeostasis dan merubah lingkungan fisik dan kimia sel. Latihan menyebabkan suhu tubuh meningkat, keasaman darah meningkat, kandungan O₂ di cairan tubuh berkurang, CO₂ meningkat dan lain-lain. Satu atau lebih perubahan lingkungan internal tubuh dimulai dari sel tubuh (*receptor*) yang kemudian menstimulasi jalur respon kompleks.³⁷

2.4.2 Tingkatan Aktivitas Fisik

Kategori tingkatan aktivitas fisik menurut Norton, K., Norton, L., & Sadgrove, D.³⁸ meliputi :

1.) Aktivitas Fisik Sedenter

Kata sedentary berasal dari bahasa latin “*sedere*” yang berarti “duduk”.

Aktivitas sedenter adalah aktivitas tidak berpindah sama sekali (*non-*

transport activities) atau menetap dalam jangka waktu lama, aktivitas ini sering dikaitkan dengan aktivitas hanya duduk, membaca, bermain game dan aktivitas berbaring atau tidur yang sedikit bergerak, termasuk duduk bekerja di kantor. Istilah aktivitas sedenter di beberapa jurnal digunakan dalam intensitas aktivitas fisik kategori sangat rendah.

2.) Aktivitas Fisik Rendah

Aktivitas fisik ringan atau rendah yaitu sebanding dengan aktivitas jenis aerobik yang tidak menyebabkan perubahan berarti pada jumlah hembusan nafas. Kegiatan ini seperti berdiri, berjalan pelan atau jalan santai, pekerjaan rumah, bermain sebentar. Jangka waktu aktivitas yang dilakukan adalah kurang dari 60 menit.

3.) Aktivitas Fisik Sedang

Aktivitas ini meliputi digambarkan berupa melakukan aktivitas aerobik namun tetap dapat berbicara bercakap –cakap atau tidak tersengal – sengal. Kegiatan ini meliputi Berjalan 3,5-4,0 mil/jam, bermain *golf*, berkebun, bersepeda dengan kecepatan sedang. Durasi kegiatan ini antara 30 sampai 60 mnt 1-2 kali dalam 7 hari/seminggu.

4.) Aktivitas Fisik Berat

Kegiatan yang sering atau rutin dilakukan dalam seminggu dan dengan durasi kurang lebih 75 menit 5 –6 kali meliputi aktivitas aerobik dan aktivitas yang lain seperti berenang, berjalan cepat, naik turun tangga, memanjat, kegiatan olahraga yang membuat nafas terengah-engah seperti *jogging*, sepak bola, voli, dan basket, kompetisi tenis.

2.4.3 Tipe Aktivitas Fisik

Jenis aktivitas fisik menurut Brown B.J, *etc*³⁹ dibedakan menjadi dua tipe yaitu :

1.) Aerobik

Aktivitas fisik aerobik merupakan aktivitas yang bergantung terhadap ketersediaan oksigen untuk membantu proses pembentukan ATP yang akan digunakan sebagai sumber energi. Aktivitas ini meningkatkan kerja kardiorespirasi dan memasok energi ke otot-otot yang bekerja aerobik disebut juga ketahanan, aktivitasnya meliputi berlari, berenang, berjalan, bersepeda, dan menari.

2.) Anaerobik

Anaerobik adalah aktivitas fisik yang tidak membutuhkan oksigen pada proses pembentukan sumber energinya. Energi yang di dapat adalah dari otot yang berkontraksi terlepas dari oksigen yang dihirup, contoh aktivitas anaerobik adalah lari sprint jarak pendek, *High Intensity Interval Hraining* (HIIT), angkat beban.⁴⁰ Aktivitas fisik anaerobik bergantung pada energi yang disimpan di otot dan hasil dari proses glikolisis.⁴¹

2.4.4 Sistem Energi

Energi merupakan prasyarat penting dalam aktivitas fisik. Energi diubah dari bahan makanan (karbohidrat, lemak dan protein) yang dikonsumsi menjadi suatu ikatan energi tinggi yang dikenal dengan *Adenosin Triphospat* (ATP) yang disimpan dalam otot. ATP terdiri dari satu molekul *adenosin* dan tiga molekul *phosphate*. Energi yang digunakan untuk

kontraksi otot, diperoleh dengan cara mengubah ATP bertenaga tinggi ke *Adenosin Diphosphate* (ADP) + *Phosphate* (P). Molekul *phosphate* yang telah dipecah, maka ADP + P dibentuk dari ATP dan energi dilepaskan. Persediaan ATP dalam sel otot sangat terbatas, walaupun begitu suplai ATP harus berkesinambungan untuk mempertahankan dan memudahkan aktivitas fisik secara berkelanjutan.²⁷

Pemenuhan ATP dapat melalui ketiga sistem energi, tergantung dari jenis kegiatan yang dilakukan. Ketiga sistem tersebut adalah (1) Sistem ATP-PC (2) Sistem asam laktat (3) Sistem oksigen (O₂),²⁷ secara ringkas, sistem metabolisme energi untuk menghasilkan ATP dapat berjalan secara aerobik (dengan oksigen) dan secara anaerobik (tanpa oksigen). Kedua proses ini dapat berjalan secara simultan di dalam tubuh yang membutuhkan energi besar dalam waktu yang cepat pada aktivitas fisik yang berat. Metabolisme energi akan berjalan secara anaerobik melalui hidrolisis *phosphocreatine* (PCr) serta melalui proses glikolisis glukosa/glikogen otot, sedangkan metabolisme energi tubuh akan berjalan secara aerobik dengan kehadiran oksigen melalui pembakaran simpanan karbohidrat, lemak dan protein.³

2.4.5 Metabolisme Sistem Aerobik

Pembentukan energi melalui metabolisme aerobik terjadi dalam tiga tahap meliputi

1.) Glikolisis

Glikolisis terjadi disitoplasma sel yang dapat merubah glukosa menjadi asam piruvat. Sejumlah ADP diubah menjadi ATP oleh energi yang

dibebaskan selama proses tersebut, tetapi jumlah ATP yang dihasilkan ini kurang dari 5 persen dari keseluruhan metabolisme energi sel.⁴²

2.) Siklus Krebs

Siklus krebs merupakan serangkaian reaksi metabolik dalam tubuh yang bertujuan untuk menghasilkan energi dari oksidasi molekul asetil-CoA hasil tiga metabolisme karbohidrat utama, glikolisis, jalur pentosa fosfat dan jalur entnerdoudoroff. Siklus krebs terjadi pada organel mitokondria, yang merupakan mesin penghasil energi dalam sel. Spesifiknya terletak pada matriks mitokondria. Sekitar 95% pembentukan ATP sel dibentuk dalam metabolisme ini. Dalam siklus ini gugus asetil dari asetil-CoA dipecah menjadi karbondioksida dan atom hidrogen didalam mitokondria. Asam piruvat dipecah menjadi CO_2 dan H_2O dengan menggunakan O_2 .⁴³

3.) Sistem Transfer Elektron

Sistem transfer elektron terjadi di dalam organel mitokondria dimana dari daur krebs akan keluar elektron dan ion H^+ yang dibawa sebagai NADH_2 ($\text{NADH} + \text{H}^+ + 1 \text{ elektron}$) dan FADH_2 , sehingga didalam mitokondria akan terbentuk air, sebagai hasil sampingan respirasi selain CO_2 . Produk sampingan respirasi tersebut pada akhirnya dibuang ke luar tubuh paru-paru pada peristiwa pernafasan. Fosforilasi oksidatif ADP diubah menjadi ATP. Proses ini berkaitan dengan molekul protein besar yang 22 menonjol sepenuhnya dari membran mitokondria bagian dalam dan muncul dengan kepala seperti tombol (*knoblike head*) ke dalam matriks

mitokondria bagian dalam. Molekul ini adalah ATPase atau ATP sintetase.

Latihan dengan intensitas ringan sampai sedang yang disertai makanan sehat seimbang akan memperbaiki kesehatan dalam meningkatkan ketahanan tubuh. Latihan fisik ringan sekalipun, seperti aerobik selama 30 menit, mampu mengaktifkan kerja sel darah putih, yang merupakan komponen utama kekebalan tubuh pada sirkulasi darah.⁴⁴ Intensitas maksimal pada aktivitas fisik akan menginduksi terjadinya penyakit, cedera, dan *fatigue* kronis yang dapat mengakibatkan peningkatan jumlah leukosit dan CRP karena disebabkan oleh toksisitas dari radikal bebas.⁵

Latihan fisik dapat menjadi sebuah *stressor* yang merangsang kerusakan atau cedera pada otot yang disebabkan peradangan lokal sehingga otot mengalami degenerasi dan regenerasi di sekitar jaringan ikat.⁴⁵ Pemberian rangsangan fisik berulang pada tubuh dapat menyebabkan proses adaptasi yang mencerminkan peningkatan kemampuan fungsional tetapi jika besarnya rangsangan tidak cukup untuk proses pembebanan, maka tubuh tidak akan mengalami proses adaptasi. Sebaliknya jika rangsangan terlalu besar dan tidak dapat ditoleransi oleh tubuh akan menyebabkan jejas dan mengganggu keadaan homeostasis pada sistem tubuh.⁴⁶

2.4.6 Pengaruh Aktivitas Fisik Berat

Aktivitas fisik berat merupakan aktivitas fisik yang berlebih, disebabkan karena volume aktivitas terlalu banyak, intensitas aktivitas terlalu tinggi, durasi aktivitas terlalu panjang, dan frekuensi aktivitas terlalu

sering.¹¹ Aktivitas fisik yang berat dapat meningkatkan pembentukan oksidan yang membentuk radikal bebas sehingga terjadi stress oksidatif. Kebutuhan oksigen tubuh mengalami peningkatan sekitar 100-200 kali lipat selama aktivitas fisik daripada saat beristirahat, hal ini menyebabkan penekanan fungsi imunitas tubuh.²⁸

Beberapa jalur potensial yang berhubungan dengan terbentuknya oksidan pada saat melakukan aktivitas fisik diantaranya:

Tabel 2.2 Jalur Potensial Pembentukan Oksidan⁴⁷

Jalur	Mekanisme
Fosforilasi Oksidatif	Terjadi kebocoran elektron pada rantai transfer elektron di mitokondria akibat peningkatan kebutuhan oksigen sehingga terbentuk anion superoksida.
Xanthin Oksidase	Iskemia reperfusi jantung. Selama iskemia, ATP diubah menjadi AMP. Jika oksigen kurang maka AMP akan diubah menjadi hipoxanthin, lalu hipoxanthin diubah menjadi xanthin dan asam urat dengan bantuan enzim xanthin oksidase. Pada proses ini juga akan terbentuk radikal superoksida dan radikal hidroksil.
Autooksidasi	Peningkatan katekolamin melalui aktivasi β -adrenergik setelah aktivitas fisik maksimal akan menghasilkan ROS. Oksihemoglobin diubah menjadi methemoglobin menyebabkan diproduksinya radikal superoksida.
Respon inflamasi	Kerusakan jaringan akibat aktivitas fisik akan mengaktifasi sel-sel inflamasi seperti neutrofil yang merupakan sumber sekunder produksi ROS.

(Sumber : dalam kutipan Tesis Andryani⁴⁷)

Respon inflamasi pada aktivitas fisik berat akan menyebabkan kerusakan jaringan yang mengaktifasi sel-sel inflamasi seperti neutrofil

yang merupakan sumber sekunder produksi ROS.⁴⁸ Pengaruh aktivitas fisik akan terjadi respon akut dan pengaruh jangka panjang akibat latihan yang teratur dan terprogram akan terjadi adaptasi. Respon akut adalah bertambahnya frekuensi denyut jantung, peningkatan frekuensi pernafasan, peningkatan tekanan darah dan peningkatan suhu badan. Adaptasi merupakan peningkatan massa otot, bertambahnya massa tulang, bertambahnya sistem pertahanan antioksidan serta penurunan frekuensi denyut jantung.⁴⁹

2.4.7 Pengaruh Aktivitas Fisik terhadap *Interleukin-6*

Aktivitas fisik yang berat hingga kelelahan akan menyebabkan ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas dan sistem pertahanan antioksidan tubuh yang dikenal sebagai stres oksidatif.³ Stres oksidatif dapat memicu reaksi inflamasi. Respon inflamasi pada aktivitas fisik berat akan menyebabkan kerusakan jaringan yang mengaktifasi sel-sel inflamasi seperti neutrofil yang merupakan sumber sekunder produksi ROS.⁴⁸

Proses inflamasi di sel endotel pembuluh darah yang ditandai dengan dilepaskannya mediator-mediator inflamasi berupa sitokin *interleukin-6* (IL-6). IL-6 termasuk dalam salah satu kelompok sitokin proinflamasi sehingga sitokin ini berpeluang untuk dijadikan indikator menilai tingkat inflamasi yang dialami oleh sel endotel pembuluh darah akibat mikrotrauma yang terjadi pada otot selama aktivitas fisik berat sehingga kadar IL-6 meningkat.⁷

2.4.8 Pengaruh Aktivitas Fisik terhadap Leukosit

Aktivitas fisik mengakibatkan konsumsi oksigen keseluruhan tubuh meningkat sampai 20 kali, sedangkan konsumsi oksigen pada serabut otot diperkirakan meningkat 100 kali lipat. Peningkatan konsumsi oksigen ini berkaitan dengan produksi radikal bebas yang dapat menyebabkan kerusakan sel.³ Aktivitas fisik berat dapat memicu terjadinya ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas dan sistem pertahanan antioksidan tubuh yang dikenal sebagai stres oksidatif.¹¹ Stres oksidatif sering terkait dengan terjadinya kerusakan jaringan yang akan memicu terjadinya reaksi inflamasi. Reaksi inflamasi meningkatkan aktivitas VCAM-1, ICAM-1, dan E selectin melalui regulasi NF-kB. Respon inflamasi mengakibatkan terjadinya leukositosis atau peningkatan jumlah leukosit untuk meningkatkan kekebalan tubuh dalam mempertahankan kondisi tubuh. Leukositosis dilihat sebagai penanda adanya inflamasi.⁵⁰

2.4.9 Pengaruh Aktivitas Fisik terhadap Trombosit

Konsumsi oksigen meningkat tajam setelah melakukan aktivitas fisik berat.⁵¹ Konsumsi oksigen yang meningkat menyebabkan peningkatan stres oksidatif. Keadaan ini dapat terjadi peningkatan produksi radikal bebas yang dapat merusak lipid, protein, DNA, dan menurunkan fungsi sel ke arah kematian sel dengan nekrosis atau apoptosis, sehingga, dapat disimpulkan bahwa aktivitas fisik yang berat dapat menyebabkan peningkatan apoptosis sel biologis meningkat, termasuk trombosit. Hal tersebut dapat menyebabkan penurunan jumlah trombosit. Sel endotel yang rusak menimbulkan trombosit

kontak dengan kolagen yang terekspos dan protein koagulasi lain yang kemudian menjadi berubah bentuk. Bentuk trombosit berubah menjadi sferis atau iregular, mengeluarkan pseudopodia yang memanjang dengan berbagai ukuran untuk menyebar pada sub endotelium yang terekspos. Sel endotel juga mengeluarkan sitokin dan protein lain yang mengaktifasi trombosit. Trombosit menempel pada tempat jejas dengan cepat dan membentuk sumbat trombosit setelah teraktivasi. Trombosit juga mengeluarkan isi organelnya yang kemudian mengaktifasi trombosit lainnya dan agregasi serta membentuk sumbat trombosit hemostasis primer. Selanjutnya, protein koagulasi teraktivasi, fibrin disekresi dan sumbat trombosit distabilkan.¹²

2.5 Radikal Bebas dan Stress Oksidatif

2.5.1 Radikal Bebas

Radikal bebas merupakan suatu molekul yang memiliki satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan pada orbita terluarnya. Radikal bebas berasal dari dalam tubuh sendiri yang merupakan hasil dari metabolisme seluler, bisa berasal dari proses peradangan, dan dapat juga berasal dari luar tubuh (polusi, asap rokok, radiasi, obat-obatan).⁵² Radikal bebas bersifat menguntungkan karena dapat membantu proses perkembangan sel dan sebagai sistem pertahanan tubuh dengan cara mendestruksi mikroorganisme patogen dalam jumlah yang kecil hingga sedang. Peningkatan jumlah radikal bebas merupakan sifat merugikan karena menyebabkan kerusakan pada lemak, protein, karbohidrat dan asam nukleat.⁵³ Aktivitas radikal bebas juga

dapat menyebabkan terjadinya penyakit kronis seperti *atherosclerosis*, kanker, diabetes, *rheumatoid arthritis*, sepsis, inflamasi dan penyakit degeneratif lainnya.⁵⁴

Bentuk umum radikal bebas ada dua yaitu *reactive oxygen spesies* ROS dan *reactive nitrogen spesies* (RNS). ROS diantaranya *hidroksil* ($\text{OH}\bullet$), *superoksida* ($\text{O}_2\bullet^-$), *hydrogen peroxide* (H_2O_2), dan *peroxyl radikal* ($\text{OOH}\bullet$). Sementara RNS sering dianggap sebagai subklas dari ROS, di antaranya *nitric oxide* ($\text{NO}\bullet$), *nitrogen dioxide* ($\text{NO}_2\bullet$), *peroxynitrite* (NO_3^-), *nitroxyl anion* (HNO) dan *peroxynitrous acid* (HNO_3).⁵⁵ Proses terbentuknya ROS satu molekul direduksi menjadi dua molekul air. Reduksi tersebut dilakukan dengan menstransfer empat elektron, tetapi transfer elektron tersebut berlangsung empat tahapan. Keadaan ini terjadi karena dua elektron yang tidak berpasangan pada molekul terletak pada orbit yang berbeda dan menunjukkan angka putaran yang berlawanan, maka oksigen hanya mampu menerima elektron tahap demi tahap dan hanya satu elektron tiap tahapnya. Pemindahan elektron yang tidak sempurna tersebut mengakibatkan terbentuknya ROS.⁵⁶

2.5.2 Stress Oksidatif

Stres oksidatif adalah suatu keadaan dimana terjadi ketidakseimbangan antara produksi ROS dan kadar antioksidan. ROS diproduksi di dalam sel melalui rantai *transport* elektron dan beberapa enzim seperti xanthin oksidase, aldehyd oksidase, dan sitokrom P-450 monooksigenase. Stress oksidatif dalam tubuh mempunyai target kerusakan

pada seluruh tipe biomolekul seperti protein, lipid dan DNA.⁵⁷ Stres oksidatif menyebabkan kerusakan dengan cara terbukanya lipatan polipeptida dalam struktur protein. Stres oksidatif dapat disebabkan oleh latihan fisik, yang selanjutnya bisa menimbulkan hemolisis yang akan mempengaruhi eritrosit, meningkatkan lamanya waktu perdarahan dan produksi prostasiklin dan tromboksan lokal, meningkatkan lamanya waktu perdarahan, dan jumlah sel darah.⁵⁸

Stres oksidatif dapat terjadi akibat adanya ketidakseimbangan antara produksi *reactive oxygen spesies* (ROS) dengan sistem pertahanan antioksidan. Kondisi tersebut dipengaruhi oleh faktor internal seperti genetik, umur, oksidasi fosforilasi, proses patofisiologi dan faktor eksternal seperti olahraga berlebihan, asupan makanan, patogen, sinar *ultraviolet* dan bahan kimia.⁵⁵ Faktor internal utama yang menimbulkan stres oksidatif adalah oksidasi fosforilasi akibat melakukan aktivitas fisik maksimal. selama aktivitas fisik, terbentuk radikal bebas yang bersamaan dengan reaksi oksidasi fosforilasi untuk membentuk energi ATP dalam mitokondria.⁵² Reaksi tersebut dibutuhkan oksigen, dimana oksigen akan bereaksi dengan hidrogen untuk membentuk air, tetapi sejumlah oksigen dapat berubah menjadi radikal bebas, dengan demikian semakin berat aktivitas fisik maka dibutuhkan semakin banyak ATP, juga semakin banyak radikal bebas yang dihasilkan sebagai pengaruh negatif.⁵⁹

2.6 Vitamin C

2.6.1 Definisi Vitamin C

Vitamin C merupakan vitamin yang disintesis dari glukosa dalam hati dari semua jenis mamalia, kecuali manusia. Manusia tidak memiliki enzim gluonolaktone oksidase, yang sangat penting untuk sintesis dari prekursor vitamin C, yaitu *2-keto-1-gulonolakton*, sehingga manusia tidak dapat mensintesis vitamin C dalam tubuhnya sendiri.⁶⁰

2.6.2 Sifat Fisika, Kimia, Biologi Vitamin C

Vitamin C merupakan hablur atau serbuk; putih atau kuning, oleh pengaruh cahaya lambat laun menjadi berwarna gelap. Sifat vitamin C dalam kering akan stabil diudara, dalam larutan cepat teroksidasi. Melebur pada suhu lebih kurang 190°C. Vitamin C bila terpapar udara, warnanya berlahan-lahan menjadi lebih gelap. Kelarutan vitamin C (asam askorbat) mudah larut dalam air, agak sukar larut dengan etanol, tidak larut dalam kloroform, dalam eter dan dalam benzen. Penyimpanan tidak boleh dikeringkan dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.⁶¹

Tidak seperti kebanyakan spesies hewan lain, manusia tidak dapat untuk membuat vitamin C, namun hanya datang dari sumber makanan. Vitamin C juga dikenal sebagai asam askorbat, larut dalam air. Ini merupakan kofaktor penting dalam beberapa reaksi enzimatik dimana fungsi utamanya adalah sebagai reduktor, hal ini dilakukan dengan menyumbangkan elektron ke molekul lain, yang kemudian memulai atau memungkinkan proses kimia terjadi. Vitamin C sebagian dapat didaur ulang untuk tingkat tertentu, sebagai

glutathione dalam sel dapat mengubah bentuk teroksidasi dari vitamin C (asam *semidehydroascorbic* dan *dehidroaskorbat* asam) untuk mengurangi bentuk *L-enansiomer askorbat acid*. Vitamin C diperlukan untuk membuat dan memelihara kulit, ligamen, dan pembuluh darah dan untuk menyembuhkan dan membentuk jaringan parut. Keadaan ini juga diperlukan untuk kesehatan dan perbaikan tulang rawan, tulang, dan gigi.⁶²

2.6.3 Peran Vitamin C

1. Sebagai Antioksidan

Vitamin C bekerja sebagai donor electron, dengan cara memindahkan satu elektron ke senyawa logam Cu. Selain itu, vitamin C juga dapat menyumbangkan elektron ke dalam reaksi biokimia intraseluler dan ekstraseluler. Vitamin C mampu menghilangkan senyawa oksigen reaktif di dalam sel netrofil, monosit, protein lensa, dan retina. Vitamin ini juga dapat bereaksi dengan Fe-ferritin. Vitamin C mampu menghilangkan senyawa oksigen reaktif, mencegah terjadinya LDL teroksidasi, mentransfer elektron ke dalam tokoferol teroksidasi dan mengabsorpsi logam dalam saluran pencernaan.⁶³

Asam askorbat dapat langsung menangkap radikal bebas oksigen, baik dengan atau tanpa katalisator enzim. Secara tidak langsung, askorbat dapat meredam aktivitas dengan cara mengubah tokoferol menjadi bentuk tereduksi. Reaksinya terhadap senyawa oksigen reaktif lebih cepat dibandingkan dengan komponen lainnya. Askorbat dapat melindungi makromolekul penting dari oksidatif. Reaksi terhadap radikal hidroksil

terbatas hanya melalui proses difusi. Vitamin C bekerja secara sinergis dengan vitamin E. Vitamin E yang teroksidasi radikal bebas dapat beraksi dengan vitamin C kemudian akan berubah menjadi tokoferol setelah mendapat ion hidrogen dari vitamin C.⁶⁴

2. Sebagai Kofaktor dalam Pembentukan Kolagen

Vitamin C membantu dalam pembentukan serabut protein dari jaringan penghubung yang dinamakan dengan kolagen. Kolagen menjadi sebagai metrik dimana tulang dan gigi dibentuk. Keadaan terluka mengakibatkan perekat kolagen (*collagen glues*) melekatkan jaringan yang terpisah agar bersatu, menjadi bentuk yang diketahui sebagai bekas luka. Sel bersatu kebanyakan karena kolagen, hal ini sangat penting pada dinding arteri, dimana harus membesar dan berkontraksi sesuai detak jantung, dan dalam dinding kapiler yang tipis dimana harus bertahan dengan denyutan nadi setiap saat.⁶⁵

3. Sebagai Kofaktor Pada Reaksi Lain

Vitamin C juga berperan sebagai kofaktor dalam sintesis senyawa lain. Sama seperti dalam pembentukan kolagen. Vitamin C membantu dalam hidroksilasi dari karnitin, senyawa yang mentransfer asam lemak rantai panjang kedalam sel dari mitokondria untuk metabolisme energi. Vitamin C juga membantu dalam pembuatan hormon, termasuk tiroksin, yang mengatur membantu dalam pembuatan hormon dan mengatur kecepatan.⁶⁵

4. Pada keadaan stress

Kelenjar adrenal mengandung lebih banyak vitamin C daripada vitamin lain dalam tubuh, dan pada keadaan stres kelenjar ini melepaskan vitamin bersama dengan hormon ke dalam darah. Stres fisik meningkatkan kebutuhan akan vitamin C.⁶⁵

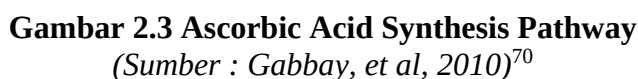
5. Melindungi kekebalan tubuh

Peran utama dari vitamin C dalam sistem imun (kekebalan tubuh) yaitu melindungi sel-sel kekebalan tubuh terhadap stres oksidatif yang dihasilkan selama infeksi. Vitamin C dipertahankan dalam tubuh pada tingkat yang relatif tinggi guna sebagai antioksidan yang efektif.⁶¹ Vitamin C terbukti dapat menjaga ketahanan tubuh dari berbagai penyakit (flu, jantung, kanker dan dapat meningkatkan produksi oksida nitrat dari endothelium, meningkatkan vasodilatasi, menurunkan tekanan darah, mencegah apoptosis sel-sel otot polos pada pembuluh darah dan membantu menjaga plak lebih stabil).⁶⁶

2.6.4 Efek samping Vitamin C

Pada umumnya vitamin C tidak berefek samping, namun dalam dosis tertentu memungkinkan terjadinya efek samping (gejala yang tidak diinginkan). Efek samping yang mungkin terjadi jika dikonsumsi dalam jumlah tinggi bisa mengakibatkan diare. Diare adalah keracunan besi dikarenakan vitamin C meningkatkan absorpsi besi. Tetapi biasanya terjadi pada orang yang memiliki penyakit gangguan kelebihan besi (*haemochromatosis*). Kondisi genetik seperti defisiensi *glucose-6-phosphatedehydrogenase* (G6PD) dapat menyebabkan penderitanya anemia hemolitik setelah mengonsumsi zat

Tikus dapat mensintesis vitamin C. Jalur biosintesis asam askorbat pada tikus melibatkan hati sebagai tempat sintesisnya, dan dengan cara ini tikus dapat memenuhi kebutuhan nutrisi normal harian.⁶⁹ Jalur sintesis vitamin C adalah melalui D-glukuronat, di mana L-gulonat dan L-gulono- γ -lakton berfungsi sebagai metabolit perantara. Kadar minimum vitamin C pada tikus Gulo - / - menunjukkan 0,33 g / L, tetapi 3,3 g / L adalah jumlah optimal untuk fungsi fisiologis vitamin C in vivo. SMP30 - / - tikus juga digunakan sebagai model hewan untuk analisis fungsi vitamin C secara in vivo.⁷⁰

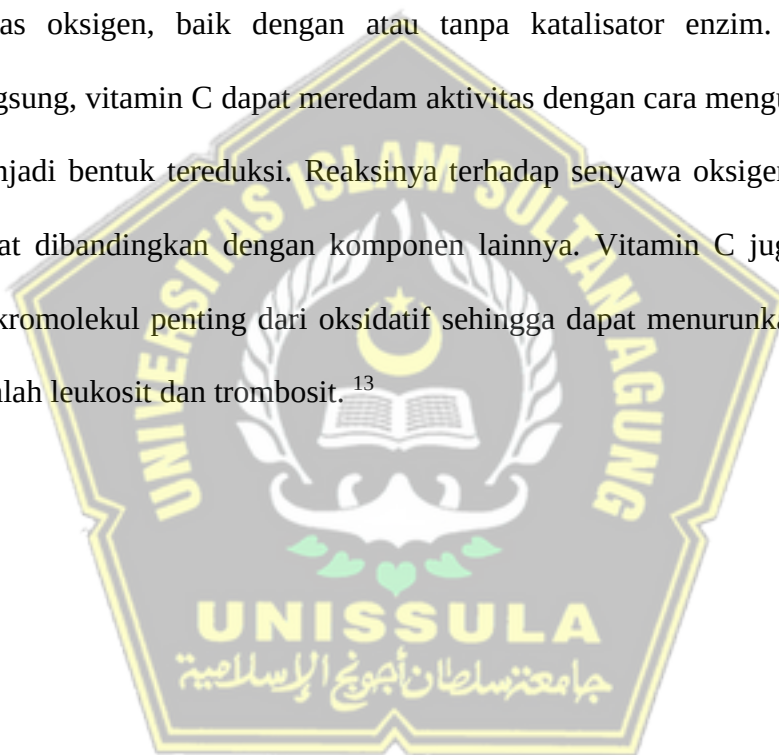


2.7 Pengaruh Vitamin C terhadap Kadar *Interleukin-6*, Jumlah Limfosit dan Trombosit pada Aktivitas Fisik Berat

Aktivitas fisik berat merangsang pengeluaran radikal bebas yang tergabung dalam *reactive oxigen spesies* (ROS) akibat dari tingginya laju metabolisme aerobik dan kurangnya pengadaan oksigen sehingga akan menimbulkan stress oksidatif.¹¹ Produksi ROS yang meningkat dapat merusak lipid, protein, DNA dan menyebabkan nekrosis atau apoptosis yang turut berperan dalam patogenesis berbagai penyakit.² Kurangnya pengadaan oksigen dapat menimbulkan stress oksidatif yang memicu terjadinya proses inflamasi di sel endotel pembuluh darah yang ditandai dengan dilepaskannya mediator-mediator inflamasi berupa sitokin-sitokin terutama *Interleukin-6* (IL-6).¹¹ *Interleukin-6* (IL-6) termasuk dalam salah satu kelompok sitokin proinflamasi sehingga sitokin ini berpeluang untuk dijadikan indikator menilai tingkat inflamasi yang dialami oleh sel endotel pembuluh darah akibat mikrotrauma yang terjadi pada otot selama aktivitas fisik berat.

Leukosit merupakan sel darah yang berperan dalam sistem pertahanan tubuh dari serangan zat asing dan sel-sel abnormal.⁵⁰ Pemberian beban maksimal saat pelatihan fisik atau kelelahan yang berat ditemukan adanya perubahan jumlah leukosit pada darah tepi, yang diduga menjadi penyebab meningkatnya kejadian infeksi. Trombosit mempunyai peran dalam melawan infeksi virus dan bakteri dengan memakan virus dan bakteri yang masuk dalam tubuh.²

Stres oksidatif dapat diatasi dengan menggunakan antioksidan. Vitamin C merupakan antioksidan eksogen yang dapat bekerja menetralkan radikal bebas di dalam tubuh. Vitamin C bekerja sebagai donor elektron, dengan cara memindahkan satu elektron ke senyawa logam Cu. Selain itu, vitamin C juga dapat menyumbangkan elektron ke dalam reaksi biokimia intraseluler dan ekstraseluler.⁶³ Vitamin C dapat langsung menangkap radikal bebas oksigen, baik dengan atau tanpa katalisator enzim. Secara tidak langsung, vitamin C dapat meredam aktivitas dengan cara mengubah tokoferol menjadi bentuk tereduksi. Reaksinya terhadap senyawa oksigen reaktif lebih cepat dibandingkan dengan komponen lainnya. Vitamin C juga melindungi makromolekul penting dari oksidatif sehingga dapat menurunkan kadar IL-6, jumlah leukosit dan trombosit.¹³



BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESA

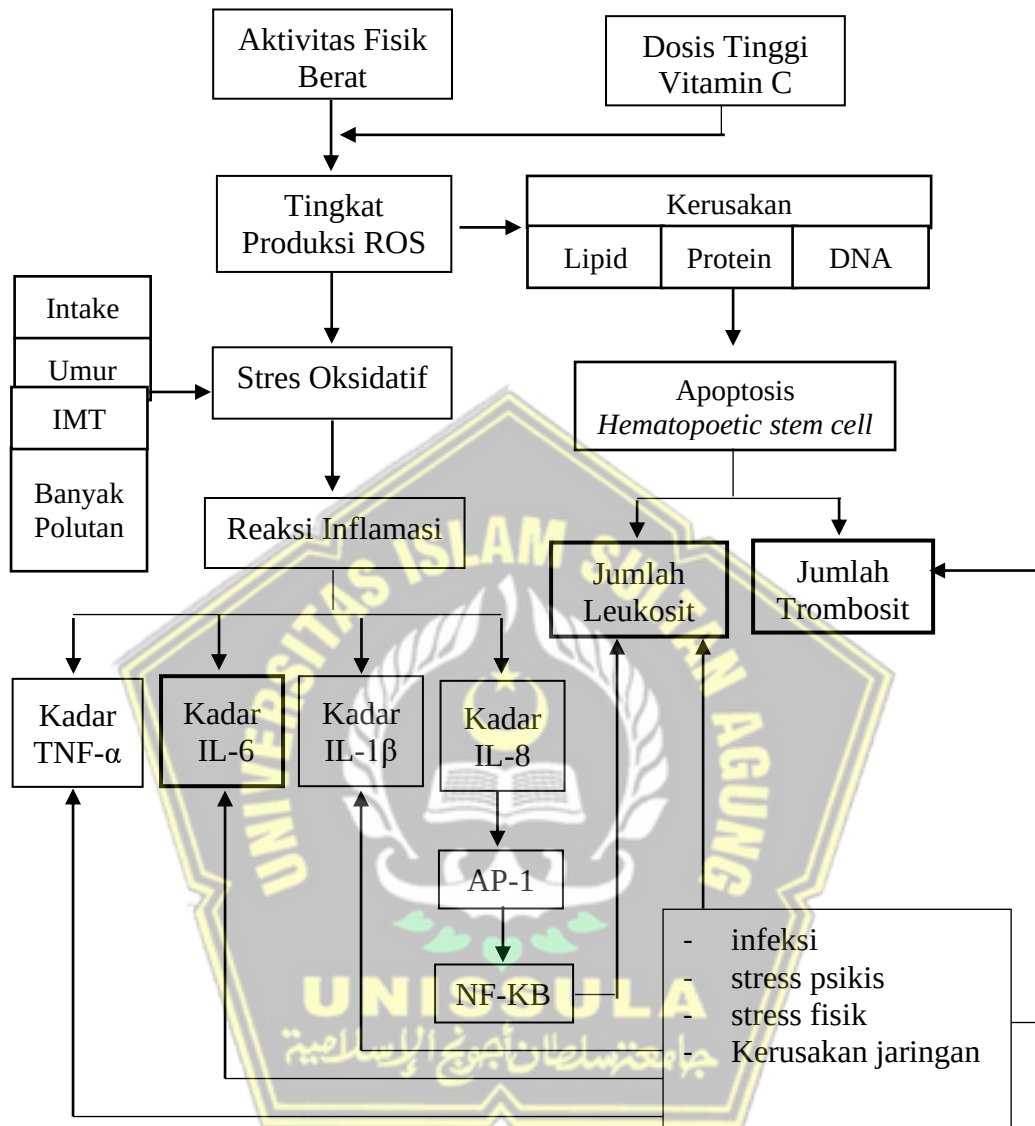
3.1 Kerangka Teori

Aktivitas fisik berat merupakan aktivitas dengan peningkatan konsumsi oksigen yang menyebabkan kebocoran elektron dari sistem transpor mitokondria yang membentuk radikal bebas yang bergabung dalam *reactive oxygen species* (ROS).¹ Produksi ROS yang meningkat dapat merusak lipid, protein, DNA dan menyebabkan nekrosis atau apoptosis yang turut berperan dalam patogenesis berbagai penyakit.² Peningkatan apoptosis *hematopoietic stem cell* meningkat yang mengakibatkan penurunan jumlah leukosit dan trombosit. Ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas (prooksidan) dan sistem pertahanan (antioksidan) tubuh dikenal sebagai stres oksidatif.³ Stres oksidatif dapat menyebabkan kerusakan terhadap dinding sel endotel darah dan memicu terjadinya proses inflamasi yang ditandai dengan dilepaskannya mediator-mediator proinflamasi berupa sitokin (TNF- α , IL-1 β dan IL-6) yang dihasilkan oleh makrofag pada aktivitas fisik berat.¹¹

Aktivitas fisik berat dapat mengubah begitu banyak jalur pensinyalan sel yang terlibat dalam aktivasi antara lain, NF-kB dan *activatory protein-1* (AP-1). Faktor-faktor tersebut terlibat dalam regulasi inflamasi dan siklus sel. Aktivasi faktor transkripsi NF-kB dan AP-1 yang dipicu oleh aktivitas fisik berat sangat mempengaruhi regulasi pembentukan kemokin inflamasi dan kematian sel. ROS akibat aktivitas fisik berat dapat mengaktivasi AP-1 yang memegang peranan penting dalam induksi aktivasi monosit dan makrofag dan

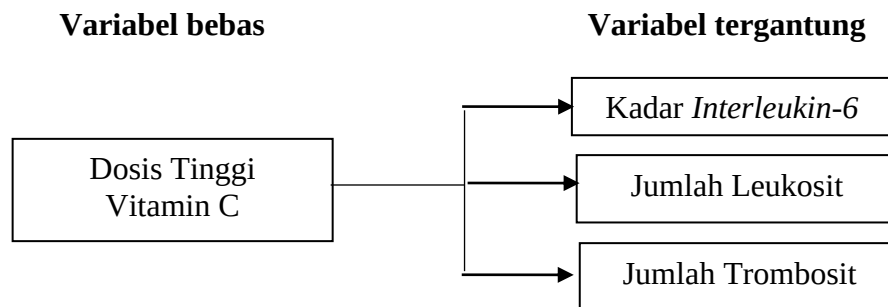
produksi IL-8 sehingga aktivitas fisik berat menyebabkan inflamasi kronik pada saluran napas dengan merubah fungsi dan imunitas mukosa, yang menyebabkan inflamasi persisten dan berkurangnya respon akut terhadap bentuk jejas lainnya. Respon inflamasi mengakibatkan terjadinya leukositosis atau peningkatan jumlah leukosit untuk meningkatkan kekebalan tubuh dalam mempertahankan kondisi tubuh.⁵⁰

Stres oksidatif dapat diatasi dengan penggunaan antioksidan. Vitamin C merupakan antioksidan eksogen yang dapat bekerja menetralkan radikal bebas di dalam tubuh. Vitamin C bekerja sebagai donor elektron, dapat menyumbangkan elektron ke dalam reaksi biokimia intraseluler dan ekstraseluler. Vitamin C dapat langsung menangkap radikal bebas oksigen, baik dengan atau tanpa katalisator enzim. Reaksinya terhadap senyawa oksigen reaktif lebih cepat dibandingkan dengan komponen lainnya. Vitamin C juga melindungi makromolekul penting dari oksidatif sehingga dapat menurunkan kadar IL-6, jumlah leukosit dan trombosit.⁶³



Gambar 3.1 Skema Kerangka Teori

3.2 Kerangka Konsep



Skema 3.2 Kerangka Konsep

3.3 Hipotesis

Terdapat pengaruh pemberian dosis tinggi vitamin C terhadap penurunan kadar *Interleukin-6 (IL-6)*, jumlah leukosit dan trombosit pada tikus yang diberi aktivitas fisik berat.

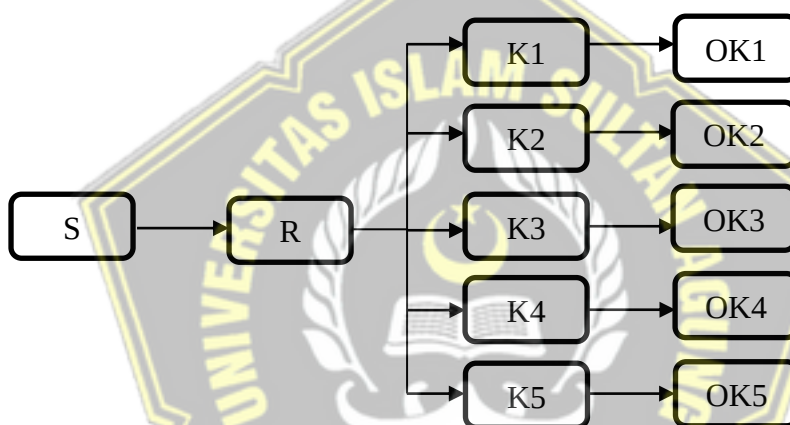


BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian yaitu eksperimental. Rancangan penelitian yang sesuai dengan masalah ini adalah *post test only control group design* terhadap hewan coba tikus galur wistar.



Gambar 4.1 Skema Rancangan Penelitian

Keterangan :

- S : Subyek penelitian
- R : Randomisasi menjadi 5 kelompok
- K1 : Kelompok kontrol dengan pemberian pakan *standard* tanpa diberi aktivitas fisik berat.
- K2 : Kelompok perlakuan dengan pemberian pakan *standard* yang diberi aktivitas fisik berat.
- K3 : Kelompok perlakuan diberi vitamin C dengan dosis 9 mg/ml/hari yang diberi aktivitas fisik berat.
- K4 : Kelompok perlakuan diberi vitamin C dengan dosis 18 mg/ml/hari yang diberi aktivitas fisik berat.
- K5 : Kelompok perlakuan diberi vitamin C dengan dosis 36 mg/ml/hari yang diberi aktivitas fisik berat.
- OK1 : Observasi pada kelompok 1
- OK2 : Observasi pada kelompok 2
- OK3 : Observasi pada kelompok 3
- OK4 : Observasi pada kelompok 4
- OK5 : Observasi pada kelompok 5

4.2 Populasi Penelitian

Populasi penelitian yaitu tikus jantan galur *wistar* berumur 10-12 minggu, dengan berat 180-220 gram, yang didapat dari Java Rats Lab Semarang. Tikus dipelihara dengan pakan pellet yang terstandar dan air minum berupa air putih suhu ruangan pemeliharaan berkisar 28° – 32° C dengan ventilasi dan ruangan yang cukup. Tikus kemudian dilakukan adaptasi selama 7 hari sebelum diberi perlakuan.

4.2.1 Teknik Pengambilan Sampel

Sampel didapatkan dengan mengalokasikan kelompok berdasarkan cara *random sampling allocation*. Tikus jantan galur *wistar* sebanyak 30 ekor yang masuk kriteria inklusi dibagi menjadi 5 kelompok secara acak sederhana, dengan satu kelompok kontrol dan empat kelompok perlakuan.

4.2.2 Kriteria Inklusi

- a. Tikus dalam keadaan aktif
- b. Secara makroskopis tikus tidak ada kelainan morfologi

4.2.3 Kriteria Eksklusi

Tikus menjadi sakit selama perlakuan

4.2.4 Kriteria Drop out

Tikus mati saat penelitian berlangsung

4.2.4 Jumlah Sampel

Besar sampel menurut WHO, ⁷¹ perkelompok minimal 5 ekor dengan cadangan 10% (1 ekor). Sampel kemudian diambil secara acak menggunakan cara *random sampling allocation*, dibagi dalam menjadi 5 kelompok yaitu 1

kelompok kontrol dan 4 kelompok perlakuan. Jumlah keseluruhan sampel tikus yang digunakan dalam penelitian ini sebanyak 30 ekor.⁷¹

4.3 Variabel dan Definisi Operasional

4.3.1 Variabel

a. Variabel Bebas

Pemberian vitamin C dosis tinggi

b. Variabel Tergantung

1. Kadar IL-6
2. Jumlah Leukosit
3. Jumlah Trombosit

c. Variabel Prakondisi

Aktivitas fisik berat berupa renang sekuat-kuatnya di sebuah wadah yang tidak ada jalan keluar untuk tikus jantan galur wistar hingga hampir tenggelam, tenggelamnya hampir seluruh badan dan mulai lemah anggota gerak yang lain, lamanya renang kurang lebih 30 menit selama 14 hari.¹³

4.3.2 Definisi Operasional

a. Vitamin C

Pemberian vitamin C dengan dosis tinggi 9, 18, 36 mg/hari di sounde sebelum melakukan aktivitas fisik berat selama 14 hari.

Skala : Nominal

b. Kadar *Interleukin-6* (IL-6)

Banyaknya IL-6 di dalam serum darah hewan coba yang diambil pada hari ke 15 pada penelitian dan dinyatakan dalam satuan ng/mL yang diukur menggunakan metode ELISA.

Skala : Rasio

c. Jumlah Leukosit

Banyaknya leukosit dalam darah hewan coba yang diambil pada hari ke 15 pada penelitian dan dinyatakan dalam satuan sel/mm³, yang diperiksa menggunakan *Automatic Hematology Analyzer*.

Skala : Rasio

d. Jumlah Trombosit

Banyaknya trombosit dalam darah hewan coba yang diambil pada hari ke 15 pada penelitian dan dinyatakan dalam satuan sel/mm³, yang diperiksa menggunakan *Automatic Hematology Analyzer*.

Skala : Rasio

4.4 Instrumen dan Bahan Penelitian

4.4.1 Instrumen Penelitian

Kandang tikus dengan tempat pakan dengan ukuran P: 40 cm, L: 30 cm, T: 30 cm, Timbangan tikus “*Nigushi Scale*”, Sarung tangan, pipet tetes, tabung *ependorf*, stopwatch, spektrofotometer, mikropipet, ELISA reader, Hematologi *Autoanalyzer*.

4.4.2 Bahan Penelitian

- a. Vitamin C
- b. *Aquadest*
- c. Reagen *Kit* IL-6

4.5 Cara Penelitian

4.5.1 Cara Persiapan Sebelum Perlakuan

- a. Sampel penelitian yaitu hewan coba harus masuk dalam kriteria inklusi, diambil secara acak sederhana sebanyak 30 ekor dengan rincian terdapat 5 kelompok dengan jumlah masing-masing sampel tiap kelompoknya adalah 6 ekor, terdiri dari kelompok kontrol dan empat kelompok perlakuan, kemudian diadaptasikan terlebih dahulu selama 7 hari.
- b. Sampel sebanyak 30 ekor tikus jantan galur wistar diaklimatisasi di laboratorium IBL hewan coba Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
- c. Hewan coba diberikan pakan standar terdiri dari protein 20-25%, pati 45-55%, lemak 10-12%, dan serat kasar 4% serta minum air putih yang sama setiap hari.

4.5.2 Cara Pemberian dan Pembuatan Dosis Vitamin C

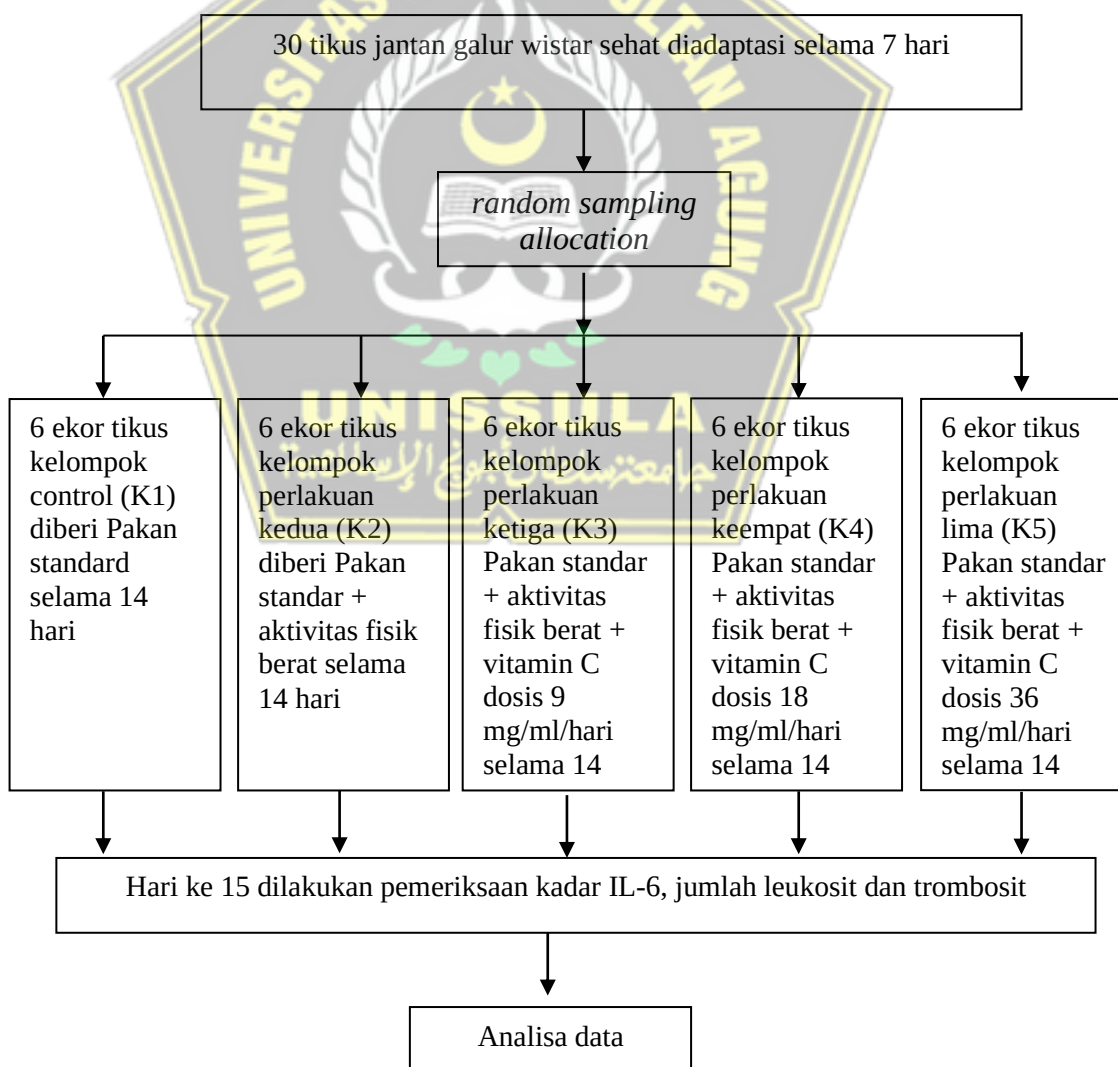
Vitamin C yang digunakan adalah *Non Acidic Vitamin C Powder* @200gr (DKE®). Dosis tinggi yang digunakan adalah sebesar 500 mg, 1000 mg dan 2000 mg. Berdasarkan tabel konversi perhitungan dosis oleh Laurence & Bacharach (1964)⁷² dengan perhitungan dosis konversi pada tikus (BB= 200 g) maka di dapat angka 9 mg/hari, 18 mg/hari, dan 36 mg/ekor/hari yang

dilarutkan dengan 1 ml aquades yang diberikan secara peroral (sonde) selama 14 hari sebelum melakukan aktivitas fisik berat.

4.5.3 Cara Pemberian aktivitas fisik berat

Aktivitas fisik berat berupa renang sekuat-kuatnya di sebuah wadah yang tidak ada jalan keluar untuk tikus jantan galur wistar hingga hampir tenggelam, tenggelamnya hampir seluruh badan dan mulai lemah anggota gerak yang lain. Lamanya renang kurang lebih 30 menit yang dihitung menggunakan *stopwatch* selama 14 hari.¹³

4.5.3 Alur Penelitian



4.6 Tempat dan Waktu Penelitian

- a. Penelitian menggunakan hewan coba tikus dilakukan di IBL Fakultas Kedokteran UNISSULA pada bulan Juni 2021.
- b. Pemeriksaan kadar IL-6, Jumlah Leukosit dan Trombosit, dilakukan di IBL Fakultas Kedokteran UNISSULA pada bulan Juni 2021.

4.7 Analisis Data

Data rerata kadar IL-6, jumlah leukosit dan trombosit disajikan secara deskriptif dalam bentuk tabel dan grafik. Data kemudian dilakukan uji normalitas dengan uji *Shapiro Wilk* dan uji homogenitas data dengan uji *Levene test*. Distribusi data kadar IL-6 didapatkan normal dan tidak homogen serta distribusi data jumlah leukosit didapatkan tidak normal dan homogen, sehingga dilanjutkan dengan uji non parametrik uji *Kruskal Wallis* antar kelompok didapatkan dengan nilai $p < 0,05$ dilanjut dengan uji beda non parametrik dua kelompok menggunakan uji *Mann Whitney*. Distribusi data jumlah trombosit didapatkan normal dan homogen, sehingga dilanjutkan dengan uji parametrik uji *One Way Anova* yang didapatkan dengan nilai $p > 0,05$ sehingga tidak dilanjutkan dengan uji *post hoc*.

BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1 Hasil Penelitian

Penelitian pemberian vitamin C dosis tinggi terhadap kadar *interleukin-6* (IL-6), jumlah leukosit dan trombosit pada tikus jantan galur wistar yang diberi aktivitas fisik berat telah dilakukan selama 14 hari. Hasil penelitian tersebut tertera pada tabel 5.1.

Tabel 5.1 Hasil analisis rerata kadar IL-6, jumlah leukosit dan trombosit

Variabel	Kelompok					Sig. (p. value)
	K1 N=6 Mean ($\pm$ SD)	K2 N=6 Mean ($\pm$ SD)	K3 N=6 Mean ($\pm$ SD)	K4 N=6 Mean ($\pm$ SD)	K5 N=6 Mean ($\pm$ SD)	
Kadar IL-6	7,8317 ($\pm$ 0,5676)	8,8300 ($\pm$ 0,7370)	8,2767 ($\pm$ 0,4671)	7,7417 ($\pm$ 0,2818)	7,3750 ($\pm$ 1,0390)	0,028*
Jumlah Leukosit	5900,0 ($\pm$ 2164,3)	12550,0 ($\pm$ 2734,0)	6650,0 ($\pm$ 1440,5)	6433,3 ($\pm$ 1772,8)	5583,3 ($\pm$ 1434,5)	0,004*
Jumlah Trombosit	332666,7 ($\pm$ 80405,6)	521333,3 ($\pm$ 249847,6)	510000,0 ($\pm$ 156170,2)	493333,3 ($\pm$ 132053,2)	457333,3 ($\pm$ 51640,1)	0,216
Keterangan: *Uji Kruskal Wallis, ** One Way Anova (Signifikan $p < 0,05$)						

Hasil analisis rerata kadar IL-6 didapatkan pada K1 (7,8317), K2 (8,8300), K3 (8,2767), K4 (7,7417), dan K5 (7,3750). Hasil analisis rerata jumlah leukosit didapatkan pada K1 (5900,0), K2 (12550,0), K3 (6650,0), K4 (6433,3), dan K5 (5583,3). Hasil analisis rerata jumlah trombosit didapatkan pada K1 (332666,7), K2 (521333,3), K3 (510000,0), K4 (493333,3) dan K5 (457333,3).

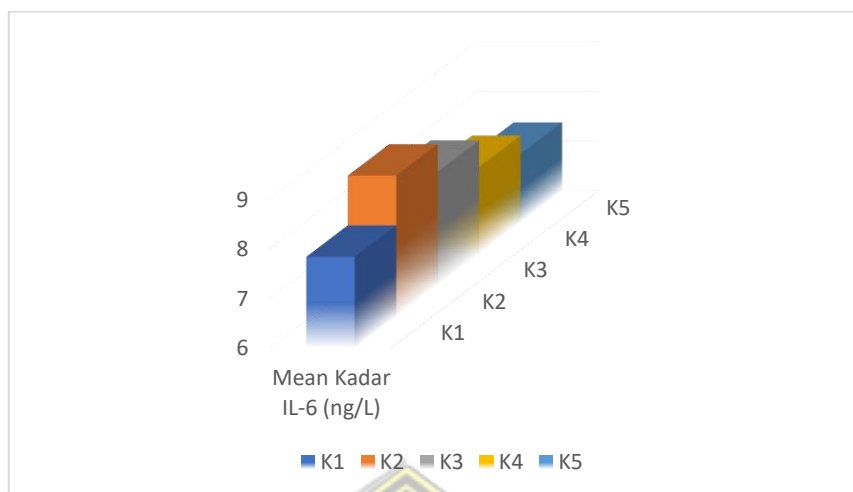
5.1.1 Kadar *Interleukin-6* (IL-6)

Tabel 5.1 menunjukkan bahwa rerata kadar IL-6 terendah yaitu pada kelompok perlakuan kelima (K5), kemudian berturut-turut diikuti oleh kelompok perlakuan keempat (K4), kelompok kontrol (K1) dan kelompok perlakuan ketiga (K3). Kelompok perlakuan kedua (K2) mendapatkan rerata kadar IL-6 yang paling tinggi. Seluruh kelompok kadar IL-6 berdasarkan uji *shapiro wilk* menunjukkan seluruh kelompok data berdistribusi normal ($p > 0,05$) dan uji homogenitas dengan menggunakan *levane test* hasilnya tidak homogen ($p = 0,032$) maka analisis data menggunakan uji non parametrik *Kruskal Wallis*. Hasil uji *Kruskal Wallis* menunjukkan perbedaan bermakna antar kelompok ($p = 0,028$). Untuk mengetahui kelompok mana yang berbeda bermakna dilakukan uji *Mann Whitney* seperti yang disajikan di tabel 5.2

Tabel 5.2 Perbedaan Kadar IL-6 Antar 2 Kelompok

Kelompok	<i>p-Value</i>
K1 vs K2	0,037*
K1 vs K3	0,150
K1 vs K4	0,631
K1 vs K5	0,522
K2 vs K3	0,150
K2 vs K4	0,016*
K2 vs K5	0,016*
K3 vs K4	0,078
K3 vs K5	0,109
K4 vs K5	0,749

* Uji *Mann whitney* dengan nilai signifikan $p < 0,05$



Gambar 5.1 Grafik Rerata Kadar IL-6

Hasil uji *Mann whitney* pada tabel 5.2 menunjukkan kadar IL-6 pada kelompok kontrol (K1) terdapat perbedaan signifikan terhadap kelompok perlakuan kedua (K2) ($p=0,037$), kelompok kontrol (K1) tidak terdapat perbedaan signifikan terhadap kelompok perlakuan ketiga (K3) ($p=0,150$), kelompok perlakuan keempat ($p=0,631$) dan kelompok perlakuan kelima (K5) ($p=0,522$). Hasil pada kelompok perlakuan kedua (K2) tidak terdapat perbedaan signifikan terhadap kelompok perlakuan ketiga (K3) ($p=0,150$) namun terdapat perbedaan yang signifikan terhadap kelompok perlakuan keempat (K4) ($p=0,016$) dan kelompok perlakuan kelima (K5) ($p=0,016$). Kelompok perlakuan ketiga (K3) tidak terdapat perbedaan yang signifikan terhadap kelompok perlakuan keempat (K4) ($p=0,078$) dan kelompok perlakuan kelima (K5) ($p=0,109$). Kelompok perlakuan keempat (K4) tidak terdapat perbedaan yang signifikan terhadap kelompok perlakuan kelima (K5) ($p=0,749$). Berdasarkan data diatas dapat disimpulkan bahwa pemberian vitamin C dengan dosis 36 mg/ml/hari dan dosis 18 mg/ml/hari berpengaruh secara signifikan dibanding dengan dosis 9 mg/ml/hari terhadap penurunan

kadar IL-6 pada tikus jantan galur *wistar* yang diberi aktivitas fisik berat sehingga pernyataan hipotesis diterima.

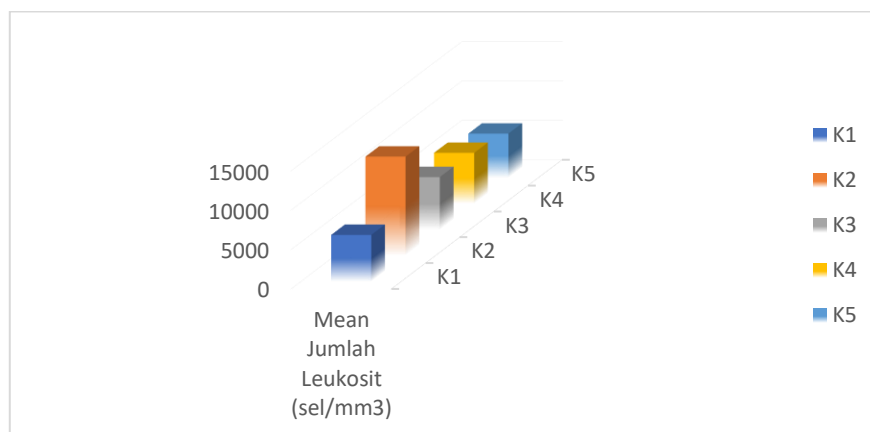
5.1.2 Jumlah Leukosit

Tabel 5.1 menunjukkan bahwa rerata jumlah leukosit terendah yaitu pada kelompok perlakuan kelima (K5), kemudian berturut-turut diikuti oleh kelompok kontrol (K1) kelompok perlakuan keempat (K4), dan kelompok perlakuan ketiga (K3). Kelompok perlakuan kedua (K2) mendapatkan rerata jumlah leukosit yang paling tinggi. Seluruh kelompok jumlah leukosit berdasarkan uji *shapiro wilk* menunjukkan salah satu data berdistribusi tidak normal pada kelompok kontrol ($p=0,040$) dan uji homogenitas dengan menggunakan *levane test* hasilnya homogen ($p>0,05$) maka analisis data menggunakan uji non parametrik *Kruskal Wallis*. Hasil uji *Kruskal Wallis* menunjukkan perbedaan bermakna antar kelompok ($p=0,004$). Untuk mengetahui kelompok mana yang berbeda bermakna dilakukan uji *Mann Whitney* seperti yang disajikan di tabel 5.3.

Tabel 5.3 Perbedaan Jumlah Leukosit Antar 2 Kelompok

Kelompok	<i>p-Value</i>
K1 vs K2	0,005*
K1 vs K3	0,262
K1 vs K4	0,335
K1 vs K5	0,872
K2 vs K3	0,004*
K2 vs K4	0,004*
K2 vs K5	0,004*
K3 vs K4	0,872
K3 vs K5	0,200
K4 vs K5	0,337

* Uji *Mann whitney* dengan nilai signifikan $p<0,05$



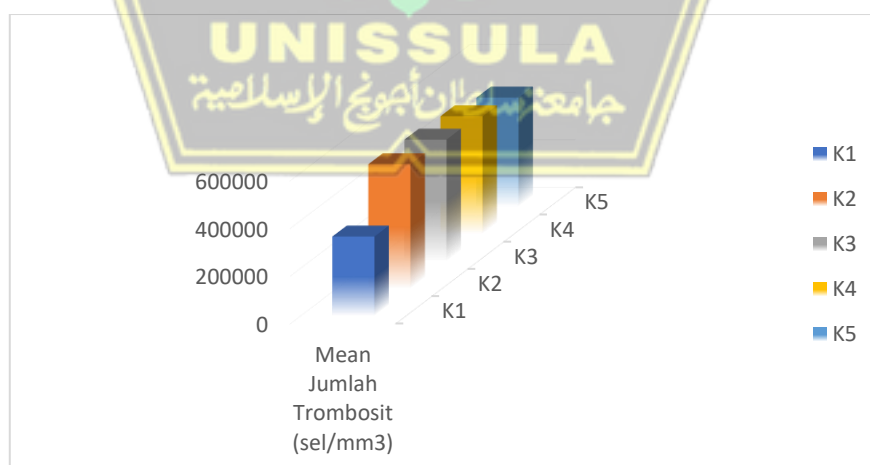
Gambar 5.1 Grafik Rerata Jumlah Leukosit

Hasil uji *Mann whitney* pada tabel 5.3 menunjukkan jumlah leukosit pada kelompok kontrol (K1) terdapat perbedaan signifikan terhadap kelompok perlakuan kedua (K2) ($p=0,005$), kelompok kontrol (K1) tidak terdapat perbedaan signifikan terhadap kelompok perlakuan ketiga (K3) ($p=0,262$), kelompok perlakuan keempat ($p=0,335$) dan kelompok perlakuan kelima (K5) ($p=0,872$). Hasil pada kelompok perlakuan kedua (K2) terdapat perbedaan signifikan terhadap kelompok perlakuan ketiga (K3) ($p=0,004$), kelompok perlakuan keempat (K4) ($p=0,004$) dan kelompok perlakuan kelima ($p=0,004$). Kelompok perlakuan ketiga (K3) tidak terdapat perbedaan yang signifikan terhadap kelompok perlakuan keempat (K4) ($p=0,872$) dan kelompok perlakuan kelima (K5) ($p=0,200$). Kelompok perlakuan keempat (K4) tidak terdapat perbedaan yang signifikan terhadap kelompok perlakuan kelima (K5) ($p=0,337$). Berdasarkan data diatas dapat disimpulkan bahwa pemberian vitamin C dengan dosis 36 mg/ml/hari berpengaruh secara signifikan dibanding dengan dosis 18 mg/ml/hari dan dosis 9 mg/ml/hari terhadap

penurunan jumlah leukosit pada tikus jantan galur *wistar* yang diberi aktivitas fisik berat sehingga pernyataan hipotesis diterima.

5.1.3 Jumlah Trombosit

Tabel 5.1 menunjukkan bahwa rerata jumlah trombosit terendah yaitu pada kelompok kontrol (K1), kemudian berturut-turut diikuti oleh kelompok perlakuan kelima (K5), kelompok perlakuan keempat (K4), dan kelompok perlakuan ketiga (K3). Kelompok perlakuan kedua (K2) mendapatkan rerata jumlah trombosit yang paling tinggi. Seluruh kelompok jumlah trombosit berdasarkan uji *shapiro* menunjukkan seluruh kelompok data berdistribusi normal ($p > 0,05$) dan uji homogenitas dengan menggunakan *levane test* hasilnya homogen ($p > 0,05$) maka analisis data menggunakan sehingga menggunakan uji parametrik *One Way Anova*. Hasil uji *One Way Anova* menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna diantara kelompok ($p = 0,216$) sehingga tidak dilanjutkan uji *Post Hoc*.



Gambar 5.1 Grafik Rerata Jumlah Trombosit

5.2 Pembahasan

Penelitian ini menggunakan sampel 30 ekor tikus jantan galur *wistar* yang terbagi menjadi 5 kelompok masing-masing berjumlah 6 ekor tikus, yaitu kelompok kontrol (K) dengan pemberian pakan standard tanpa diberi aktivitas fisik berat, kelompok perlakuan kedua (K2) dengan pemberian pakan standard yang aktivitas fisik berat, kelompok perlakuan ketiga (K3) diberi vitamin C dengan dosis 9 mg/ml/hari yang diberi aktivitas fisik berat, kelompok perlakuan keempat (K4) diberi vitamin C dengan dosis 18 mg/ml/hari yang diberi aktivitas fisik berat dan kelompok perlakuan kelima (K5) diberi vitamin C dengan dosis 36 mg/ml/hari yang diberi aktivitas fisik berat. Hari ke 15 dilakukan pemeriksaan kadar IL-6, jumlah leukosit dan trombosit. Penelitian ini menggunakan tikus jantan galur *wistar* karena telah diketahui sifat-sifatnya dengan sempurna, mudah dipelihara, hewan yang relatif sehat sangat cocok untuk berbagai macam penelitian.

Aktivitas fisik merupakan bagian dari proses metabolisme tubuh yang menghasilkan radikal bebas dan kelompok oksigen reaktif (*reactive oxygen species*/ROS). Aktivitas fisik yang berat hingga kelelahan akan menjadi ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas dan sistem pertahanan antioksidan tubuh yang dikenal sebagai stres oksidatif.³ Kelompok perlakuan yang diberikan aktivitas fisik berat dengan cara berenang selama 25-35 menit setiap hari adalah K2, K3, K4 dan K5.

Hasil pemeriksaan kadar IL-6 pada kelompok K2 yang diberi aktivitas fisik berat tanpa pemberian vitamin C mengalami peningkatan yang

signifikan dibanding dengan kelompok kontrol (K1), kelompok yang diberi vitamin C dengan dosis 9 mg/hari (K3), 18 mg/hari (K4), dan 36 mg/hari (K5) seperti pada tabel 5.1. Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan kadar IL-6 disebabkan aktivitas fisik berat dapat memicu terjadinya proses inflamasi di sel endotel pembuluh darah yang ditandai dengan dilepaskannya mediator-mediator inflamasi berupa sitokin Interleukin-6 (IL-6). IL-6 termasuk dalam salah satu kelompok sitokin pro-inflamasi sehingga sitokin ini berpeluang untuk dijadikan indikator menilai tingkat inflamasi yang dialami oleh sel endotel pembuluh darah akibat mikrotrauma yang terjadi pada otot selama aktivitas fisik berat.¹⁴

Penurunan kadar IL-6 pada kelompok K3 yang diberi aktivitas fisik berat dan pemberian vitamin C dengan dosis 9 mg/ml/hari mengalami perbedaan yang tidak signifikan dengan kelompok kontrol (K1), kelompok K4 yang diberi vitamin C dengan dosis 18 mg/ml/hari dan kelompok K5 yang diberi vitamin C dengan dosis 36 mg/ml/hari seperti pada tabel 5.1. Hal ini terjadi karena manfaat vitamin C antara lain antioksidan, antiinflamasi, dan dapat berfungsi meningkatkan sistem imun. Mekanisme antioksidan vitamin C mampu sebagai *free radical scavenging* yang menyumbangkan elektronnya ke molekul radikal bebas sehingga menjadi stabil, sedangkan vitamin C menjadi bentuk radikal yang relatif stabil dan tidak reaktif. Antiinflamasi vitamin C dengan menghambat aktivitas faktor transkripsi *nuclear factor kappa* (NF- κ B) dan menghambat kerja ROS secara langsung sehingga kadar IL-6 mengalami penurunan. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Rusiani dkk⁴

suplementasi dengan dosis 1,8 mg vitamin C dan 1,44 mg vitamin E dapat menurunkan tingkat stres oksidatif setelah melakukan aktivitas fisik maksimal pada tikus putih jantan galur *wistar*.⁴ Penelitian serupa juga dilakukan oleh Yulistiana dkk⁷³ yang menyatakan bahwa penambahan terapi injeksi vitamin C 1x 1000 mg secara intravena pada penderita PPOK Eksaserbasi terbukti dapat menurunkan rerata kadar IL-6 plasma tetapi penurunan tersebut tidak bermakna secara statistik.⁷³

Hasil pemeriksaan jumlah leukosit pada kelompok K2 yang diberi aktivitas fisik berat tanpa pemberian vitamin C mengalami peningkatan yang signifikan dibanding dengan kelompok kontrol (K1), kelompok yang diberi vitamin dengan dosis 9 mg/ml/hari (K3), 18 mg/ml/hari (K4) dan 36 mg/ml/hari (K5) seperti pada grafik 5.2. Hal ini karena selama aktivitas fisik berat dihasilkan radikal bebas yang mengoksidasi membran sel yang dapat merangsang sel leukosit. Konsumsi oksigen yang berlebihan pada aktivitas fisik berat menyebabkan terjadinya reaksi yang kompleks di dalam tubuh dan merangsang peningkatan produksi radikal bebas yang melebihi kemampuan sistem pertahanan antioksidan seluler yang mengakibatkan terjadinya stress oksidatif sehingga dapat merangsang aktivitas sel leukosit.⁷⁴

Penurunan jumlah leukosit pada kelompok K3 yang diberi aktivitas fisik berat dan pemberian vitamin C dengan dosis 9 mg/ml/hari mengalami perbedaan yang tidak signifikan dengan kelompok kontrol (K1), kelompok K4 yang diberi vitamin C dengan dosis 18 mg/ml/hari dan kelompok K5 yang diberi vitamin C dengan dosis 36 mg/ml/hari seperti pada grafik 5.2. Vitamin

C dapat mencegah kerusakan otot akibat apoptosis dan melindungi sel dari stres oksidatif.¹⁵ Aktivitas fisik berat menghasilkan radikal bebas yang mengoksidasi membran sel yang dapat merangsang sel leukosit. Vitamin C berfungsi sebagai antioksidan eksternal melalui kemampuannya secara langsung dapat mengganggu reaksi berantai radikal bebas dengan mendonorkan atom hidrogen ke radikal peroksil membentuk radikal yang tidak aktif sehingga meningkatkan sistem imun.⁷⁵ Penelitian ini sesuai dengan yang dilakukan oleh Agra yang membuktikan vitamin C dosis 2,6 mg/gramBB/hari dapat menurunkan jumlah leukosit pada mencit yang diberi paparan asap rokok.¹⁷ Penelitian lain juga serupa yang dilakukan oleh Elmatris menyatakan bahwa terdapat pengaruh pemberian vitamin C dosis 0,075 mg/g BB/hari menunjukkan peningkatan aktifitas katalase hati tikus galur wistar yang terpapar ion Pb.⁷⁶

Hasil pemeriksaan jumlah trombosit pada kelompok K2 yang diberi aktivitas fisik berat tanpa pemberian vitamin C mengalami peningkatan yang tidak signifikan dibanding dengan kelompok kontrol (K1), kelompok yang diberi vitamin dengan dosis 9 mg/ml/hari (K3), 18 mg/ml/hari (K4) dan 36 mg/ml/hari (K5) seperti pada tabel 5.1. Aktivitas fisik berat jika dilakukan terus menerus secara akut, dapat meningkatkan resiko kejadian thrombosis pembuluh darah mayor dan kejadian *cardiac arrest primer* sementara. Peningkatan jumlah trombosit berhubungan dengan pelepasan trombosit dari sumsum tulang, pembuluh darah limpa dan sirkulasi pulmonari intravascular.⁷⁷ Penelitian oleh Wang melaporkan bahwa latihan dengan

intensitas berat dapat meningkatkan daya adhesi trombosit pada permukaan lapisan fibrinogen dan ADP sehingga bisa menyebabkan agregasi.⁷⁶

Penurunan jumlah trombosit pada kelompok K3 yang diberi aktivitas fisik berat dan pemberian vitamin C dengan dosis 9 mg/ml/hari mengalami perbedaan yang tidak signifikan dengan kelompok kontrol (K1), kelompok K4 yang diberi vitamin C dengan dosis 18 mg/ml/hari dan kelompok K5 yang diberi vitamin C dengan dosis 36 mg/ml/hari seperti pada grafik 5.3. Hal ini dikarenakan vitamin C dapat mempengaruhi proses pembentukan trombosit yang meningkatkan hidroksilasi prolin menjadi menjadi hidroksiprolin yang akan membentuk kolagen. Kolagen berisi asam amino yang berfungsi untuk membentuk trombopoitin dari serin dan teorin yang berfungsi dalam peningkatan megakariosit dari *stem cell* dan membentuk dalam maturasi megakariosit menjadi trombosit. Selain itu, tikus wistar dapat memproduksi vitamin C sendiri yang menyebabkan jumlah trombosit pada K1 dengan K2,K3,K4, dan K5 hasilnya tidak jauh beda. Penelitian ini seperti yang dilakukan oleh Resmanto bahwa jumlah trombosit kelompok yang melakukan latihan fisik maksimal tidak berbeda dari kelompok yang tidak melakukan latihan fisik.¹⁶

Aktifitas fisik yang berlebih akan menjadi beban bagi tubuh sehingga menimbulkan stress fisik apabila tubuh tidak mampu berkompensasi. Stres fisik dapat meningkatkan kadar radikal bebas di dalam tubuh. Hal ini dihubungkan dengan peningkatan kerja saraf simpatis yang akan berpengaruh pada peningkatan *heart rate*, kontraksi jantung, dan tekanan darah sehingga

akan meningkatkan resiko hipoksia pada jaringan jantung. Selain itu, stres fisik juga akan memacu hipotalamus mengeluarkan *Corticotropin-releasing hormone* (CRH) yang akan merangsang hipofisis anterior mengeluarkan hormon *adrenocortikotropic hormone* (ACTH) yang bisa memacu kortek adrenal mengeluarkan hormon kortisol. Peningkatan hormon kortisol ini akan meningkatkan metabolisme lemak, protein dan karbohidrat sehingga meningkatkan resiko hipoksia dan menimbulkan keadaan stres oksidatif pada jaringan jantung.⁷⁸ Keadaan stres oksidatif ini dapat di deteksi dengan mengukur kadar malondialdehid (MDA) pada jaringan jantung, maka diharapkan dapat dilakukan perbaikan untuk penelitian yang akan datang, adapun keterbatasan dalam penelitian ini antara lain berikut:

- 1) Pemeriksaan hormone kortisol pada tikus jantan galur *wistar* yang diberi aktivitas fisik berat.
- 2) Pemeriksaan kadar malondialdehid (MDA) pada histologi jaringan jantung guna sebagai marker stres oksidatif akibat aktivitas fisik berat.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa :

- 6.1.1. Kelompok yang diberikan pakan standar tanpa aktivitas fisik berat menunjukkan rerata yang normal pada kadar *Interleukin-6* (IL-6), jumlah leukosit, dan trombosit dengan angka normal terhadap tikus jantan galur *wistar* yang diberi aktivitas fisik berat
- 6.1.2. Kelompok yang diberikan aktivitas fisik berat tanpa pemberian vitamin C menunjukkan rerata yang tinggi pada kadar *Interleukin-6* (IL-6), jumlah leukosit, dan trombosit.
- 6.1.3. Pemberian Vitamin C dengan dosis 9 mg/ml/hari dapat menurunkan kadar jumlah leukosit pada tikus jantan galur *wistar* yang diberi aktivitas fisik berat.
- 6.1.4. Pemberian Vitamin C dengan dosis 18 mg/ml/hari dapat menurunkan kadar *Interleukin-6* (IL-6) dan jumlah leukosit pada tikus jantan galur *wistar* yang diberi aktivitas fisik berat.
- 6.1.5. Pemberian Vitamin C dengan 36 mg/ml/hari dapat menurunkan kadar *Interleukin-6* (IL-6) dan jumlah leukosit pada tikus jantan galur *wistar* yang diberi aktivitas fisik berat.
- 6.1.6. Terdapat perbedaan kadar *Interleukin-6* (IL-6), jumlah leukosit, dan trombosit terhadap kelompok yang menggunakan pakan standar, kelompok

yang menggunakan pemberian Vitamin C dengan dosis 18 mg/ml/hari dan kelompok dengan pemberian Vitamin C dosis 36 mg/ml/hari.

6.2 Saran

- 6.1.1 Perlu adanya pemeriksaan hormone kortisol pada tikus jantan galur *wistar* yang diberi aktivitas fisik berat.
- 6.1.2 Perlu adanya pemeriksaan kadar malondialdehid (MDA) pada histologi jaringan jantung guna sebagai marker stres oksidatif akibat aktivitas fisik berat.



DAFTAR PUSTAKA

1. Sinaga RN, Sinaga FA. Pengaruh Pemberian Vitamin C Terhadap Kadar Malondialdehid dan Haemoglobin Atlet pada Aktivitas Fisik Maksimal. *J Unimed*. 2015;14–24.
2. Muchtadi D. *Gizi Anti Penuaan Dini*. Bandung: Alfabeta CV;
3. Apollo F, Ginting M, Fitri K, Harefa R. Pengaruh Aktivitas Fisik Maksimal Terhadap Jumlah Leukosit Pada Mahasiswa Jurusan Ilmu Keolahragaan. *J Chem Inf Model*. 2019;53(9):1689–99.
4. Rusiani E, Junaidi S, Subiyono HS, Sumartiningsih S. Suplementasi Vitamin C Dan E Untuk Menurunkan Stres Oksidatif Setelah Melakukan Aktivitas Fisik Maksimal. *Media Ilmu Keolahragaan Indones*. 2019;9(2):32–7.
5. Hayati. Dampak Latihan Intensitas Berat pada Fungsi Imun Tubuh. *Prodi Kepelatihan dan Olah Raga Univ PGRI Adi Buana Surabaya*. 2014;IV:50–6.
6. Harahap NS, Pahutar UP. Pengaruh Aktivitas Fisik Aerobik Dan Anaerobik Terhadap Jumlah Leukosit Pada Mahasiswa Ilmu Keolahragaan Universitas Negeri Medan. *Sains Olahraga J Ilm Ilmu Keolahragaan*. 2018;1(2):33.
7. Noorhasanah E. Differences influence of light and medium aerobic exercise activities to sitokin titors projectivity tumor necrosis factor (TNF- α) in teenagers. *Caring Noursing J*. 2017;1(1):21–8.
8. Wibawa JC, Arifin MZ, Herawati L. Mekanisme Vitamin C Menurunkan Stres Oksidatif Setelah Aktivitas Fisik. *J Sport Sci Educ*. 2020;5(1):1.
9. Nugroho EJ. Pengaruh Pemberian Vitamin C terhadap Nilai Limfosit pada Pasien Tuberculose di Wilayah Kerja Puskesmas Kradenan Kabupaten Grobogan. 2012;1–13.
10. Rezeki S. Efek Suplementasi Ekstrak Ikan Gabus Dan Vitamin C Terhadap Kadar Hemoglobin, Lekosit, Limfosit, Albumin Dan Imt Pada Pasien Hiv/ Aids. *gizi Indones*. 2015;38(1):41–8.
11. Rahman D. Jumlah Leukosit Dan Hitung Jenis Leukosit Pada Atlet

- Softball. 2018;2(April):1–9.
12. Fajri HR, Argarini R, Effendi C. Pengaruh Pemberian Glutathione Pra Latihan Submaksimal Terhadap Jumlah Trombosit Dan Masa Perdarahan : Studi Eksperimental Pada Hewan Coba. 2015;3(1):50–8.
 13. Hikmah AN, Chodidjah, Sa'dyah NAC. A Effect of Strenuous Physical Activity On The Sum of Leukocytes in Wistar Strain Male Mice. J Litbang Edusaintech. 2020;1(1):51–6.
 14. Yuniarti E. Pengaruh Latihan Submaksimal Terhadap Kadar Interleukin-6 Pada Siswa Pusat Pendidikan Latihan Pelajar Sumatera Barat. 2014;VI(2):189–92.
 15. Mahfida SL, Kandarina I, Farmawati A. Efektivitas Minuman Kombinasi Maltodekstrin dan Vitamin C terhadap Hitung Jenis Leukosit pada Atlet Sepak Bola. J Gizi Klin Indones. 2015;11(3):126.
 16. Resmanto. Pengaruh Pemberian Vitamin C sebagai Antioksidan terhadap Jumlah Leukosit dan Trombosit pada Latihan Fisik Maksimal. (Penelitian Eksperimental Laboratorium pada Mencit (Mus musculus). J Chem Inf Model. 2017;53(9):1689–99.
 17. Agra A. Pengaruh Pemberian Vitamin C Terhadap Jumlah Total Leukosit Mencit (Mus Musculus) Yang Dipapar Asap Rokok. Universitas Andalas; 2017.
 18. Baratawidjaja KG RI. Immunologi Dasar. Jakarta: FKUI; 2014. 219–230 p.
 19. M E, A Q, Hidalgo. Interleukin-6, A Major Cytokine In The Central Nervous System. Int J Biol Sci. 2012;8(9):1254–66.
 20. Wahyuniati N M. Peran Interleukin-10 Pada Infeksi Malaria. Peran Interleukin-10 Pada Infeksi Malar. 2015;15(2):96–103.
 21. Masfufatun M, Tania POA, Raharjo LH BA. Kadar IL-6 dan IL-10 Serum pada Tahapan Inflamasi di Rattus norvegicus yang terinfeksi Candida albicans. J Kedokt Brawijaya. 2018;30(1):19.
 22. Kang S, Tanaka T, Narazaki M KT. Targeting Interleukin-6 Signaling in Clinic. Immunity. 2019;50(4):1007–23.
 23. Tanaka T, Narazaki M KT. IL-6 In Inflammation, Immunity, And Disease.

- Cold Spring Harb Perspect Biol. 2014;6(10).
24. I S. Cermin Dunia Kedokteran- 242. Reaksi Kusta. 2016;43(7):501-504.
 25. Solang AD, Pudjiadi A LA. Hubungan Kadar Interleukin-6 dengan Luaran Infeksi Pascabedah. Sari Pediatr. 2014;16(4):236.
 26. Daikwo OA, Tende JA, Okey SM, Eze ED, Isa AS. The Effect of Aqueous Extract of Leaf of *Ficus capensis* Thunb (Moraceae) on in Vivo Leukocyte Mobilization in Wistar Rats. Br J Pharmacol Toxicol. 2012;3(3):110–4.
 27. R.A. Nawawi, Fitriani, B. Rusli H. CLINICAL PATHOLOGY AND Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik CLINICAL PATHOLOGY AND Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik. 2 Indones J Clin Pathol Med Lab. 2016;14(2).
 28. Harahap NS. Pengaruh Aktifitas Fisik Maksimal Terhadap Jumlah Leukosit dan Hitung Jenis Leukosit pada Mencit (*Mus musculus* L) Jantan. Universitas Sumatera Utara; 2008.
 29. Bakhri S. Analisis Jumlah Leukosit Dan Jenis Leukosit Pada Individu Yang Tidur Dengan Lampu Menyala Dan Yang Dipadamkan. J Media Anal Kesehat. 2018;1(1):83–91.
 30. Mushidah M MR. Perubahan jumlah leukosit akibat aktivitas fisik berat pada mencit jantan balb. J Kesehat Masy Indones. 2019;14(1):11.
 31. Hershko C, Hoffbrand AV, Keret D, Souroujon M, Maschler I, Monselise Y, et al. Role of autoimmune gastritis, *Helicobacter pylori* and celiac disease in refractory or unexplained iron deficiency anemia. Haematologica. 2005;90(5):585–95.
 32. Santoso CN, Kedokteran F, Maret US. perpustakaan.uns.ac.id digilib.uns.ac.id. 2011;I.
 33. Pagalay U, Ambarsari A. Model Matematika pada Proses Hematopoiesis dengan Perlambatan Proses Proliferasi. J Kedokt Brawijaya. 2014;28(2):120–5.
 34. Sherwood LI. Fisiologi Manusia. Jakarta: EGC; 2011.
 35. Lobang EWN, Putri IM, Hanafi Z, Widhiyastuti E. Review : Potensi Daun Pepaya (*Carica Papaya* L.) Dan Propolis Terhadap Peningkatan Trombosit.

- 2020;13(2):1–9.
36. Agatha AALCP, Salsabilla HP, Azizah U, Nicholas, Sugianto, Hidayat IR, et al. Hubungan Aktivitas Fisik terhadap Jumlah Trombosit dalam Darah Mahasiswa Shift D 2016 Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran. *Farmaka*. 2020;17:7–11.
 37. Darsana PD, Kinanti RG, Merawati D. Pengaruh Latihan Teratur terhadap Serat Otot Jantung Wistar. *J Chem Inf Model*. 2019;53(9):1689–99.
 38. Norton K, Norton L, Sadgrove D. Position statement on physical activity and exercise intensity terminology. *J Sci Med Sport*. 2010;13(5):496–502.
 39. Brown WJ, Bauman AE, Bull FC, Burton NW. Development of Evidence-based Physical Activity Recommendations for Adults (18-64 years). Vol. 1, Development of Evidence-based Physical Activity Recommendations for Adults. 2012. 167 p.
 40. Patel H, Alkhawam H, Madanieh R, Shah N, Kosmas CE, Vittorio TJ. Aerobic vs anaerobic exercise training effects on the cardiovascular system . *World J Cardiol*. 2017;9(2):134.
 41. Irawan MA, Irawan MA (n. d. . *Metabolisme Energi Tubuh & Olahraga*. Polt Sport Sci Performace Lab. 2007;1–4.
 42. Palar CM, Wongkar D, Ticoalu SHR. Manfaat Latihan Olahraga Aerobik Terhadap Kebugaran Fisik Manusia. *J e-Biomedik*. 2015;3(1).
 43. Penelitian A. Dampak Senam Aerobik terhadap Daya Tahan Tubuh dan Penyakit. *Dampak Senam Aerobik terhadap Daya Tahan Tubuh dan Penyakit*. 2011;1(1):1–9.
 44. Lestari AT. *Dasar Latihan*. 2016;1–27.
 45. Svendsen IS, Taylor IM, Tønnessen E, Bahr R, Gleeson M. Training-related and competition-related risk factors for respiratory tract and gastrointestinal infections in elite cross-country skiers. *Br J Sports Med*. 2016;50(13):809–15.
 46. Shodiq M. Pengaruh Latihan Fisik Submaksimal Terhadap Peningkatan Jumlah Sel Limfosit Pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus* Strain Wistar). *J Sport Sci*. 2015;4(2):189–96.

47. Andryani PG. Pengaruh Ekstrak Kulit Buah Naga Merah terhadap Kadar Malondialdehid Tikus setelah Aktivitas Fisik Maksimal. *J Kedokt Diponegoro*. 2018;
48. Kilapong RBJD, Supit S, Rampengan JJ V. Pengaruh Latihan Beban Pada Lansia Terhadap Kadar Tnf-A. *J e-Biomedik*. 2015;3(3).
49. Bongga S. Respon Akut Olahraga Futsal Malam Terhadap Kadar Interleukin-6 Pada Individu Dewasa Muda. *J Din*. 2018;09(2):29–34.
50. College N. *Journal of nutrition. Nature*. 1959;184(4681):156.
51. Andreacci. Excess Post-Exercise Oxygen Consumption (EPOC). 2011.
52. Sinaga FA. Stress Oksidatif Dan Status Antioksidan Pada Aktivitas Fisik Maksimal. *Gener Kampus*. 2016;9(2):176–89.
53. Halliwell B, Whiteman M. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: How should you do it and what do the results mean? *Br J Pharmacol*. 2004;142(2):231–55.
54. Berawi KN, Agverianti T. Efek Aktivitas Fisik pada Proses Pembentukan Radikal Bebas sebagai Faktor Risiko Aterosklerosis. *J Major [Internet]*. 2017;6(2):86–91. Available from: <http://juke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/majority/article/view/1019>
55. Khaira K. Menangkal Radikal Bebas dengan Anti-Oksidan. Vol. 2, STAIN Batusangkar Sumatera Barat. 2010. p. 184.
56. Lyamzaev KG, Popova EN, Chernyak B V. Mitochondria as Source of Reactive Oxygen Species under Oxidative Stress . Study with Novel Mitochondria-Targeted Antioxidants – the “ Skulachev-Ion ” Derivatives. 2010;(February).
57. Mirzad AN, Tada T, Ano H, Kobayashi I, Yamauchi T, Katamoto H. Seasonal changes in serum oxidative stress biomarkers in dairy and beef cows in a daytime grazing system. *J Vet Med Sci*. 2018;80(1):20–7.
58. Penggalih MHST, Dewinta MCN, Fikriyah CK, Kustia N, Zada AR, Sofro ZM, et al. Pengaruh suplementasi zink terhadap parameter hematologi atlet sepatu roda setelah latihan endurance. *J Gizi Klin Indones*. 2018;15(1):28–36.

59. Kadar P, Dan H, Eritrosit J. Pemberian Vitamin C Pada Latihan Fisik Maksimal Dan Perubahan Kadar Hemoglobin Dan Jumlah Eritrosit. *JSSF (Journal Sport Sci Fitness)*. 2015;4(3).
60. Telang P. Vitamin C in Dermatology. *Indian Dermatol Online J*. 2013;4:143–6.
61. Mitmesser SH, Ye Q, Evans M, Combs M. Determination of plasma and leukocyte vitamin C concentrations in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with Ester-C®. *Springerplus*. 2016;5(1).
62. N D, D D, J D. Vitamin C Promises Not Kept. *Obstet Gynecol Surv*. 2016;71(3):187–93.
63. Ujianto A. Jumlah Limfosit Darah Tepi Dan Sebaran Limfosit Sekitar Jaringan Tumor Pada Penderita Keganasan Payudara Yang Mendapat Injeksi Vitamin C. 2010;
64. Fauzi TM. Peran Antioksidan Vitamin C Pada Keadaan Stres Oksidatif Dan Hubungan Dengan Kadar Malondialdehid (Mda) Di Dalam Tubuh. *Maj Ilm Methoda* [Internet]. 2018;8(2):62. Available from: <http://ojs.lppmmethodistmedan.net/>
65. Rosana D. Struktur Dan Fungsi Protein Dan Enzim. *Biofisika* [Internet]. 2013;2(5):54. Available from: <http://staffnew.uny.ac.id/upload/132058092/pendidikan/modul-2-struktur-dan-fungsi-protein.pdf>
66. Moser MA, Chun OK. Vitamin C And Heart Health: A Review Based On Findings From Epidemiologic Studies. *Int J Mol Sci*. 2016;17(8).
67. Suganda R. Peranan Vitamin C Dalam Perawatan Kulit. *Peran Vitam C Dalam Perawatan Kulit*. 2011;1(1):1–29.
68. Lina, N Hadisaputro, S Muslim R. Faktor-Faktor Risiko Kejadian Batu Saluran Kemih pada Laki-Laki. *Publikasi*. 2008;1–9.
69. Djurašević SF, Djordjević J, Drenca T, Jasnić N, Cvijić G. Influence of vitamin C supplementation on the oxidative status of rat liver. *Arch Biol Sci*. 2008;60(2):169–73.
70. Gabbay KH, Bohren KM, Morello R, Bertin T, Liu J, Vogel P. Ascorbate

- synthesis pathway: Dual role of ascorbate in bone homeostasis. *J Biol Chem* [Internet]. 2010;285(25):19510–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M110.110247>
71. Ferdian J, Wijayahadi N. Pengaruh Pemberian Ekstrak Rimpang Rumpun Teki (*Cyperus Rotundus* L.) Terhadap Kuantitas Asi Tikus Wistar (*Rattus Norvegicus*) Betina. *Diponegoro Med J (Jurnal Kedokt Diponegoro)*. 2018;7(2):655–66.
 72. Sanders D. Perbandingan Efek Pemberian Madu dan N- acetylcysteine terhadap Gambaran Histopatologis Ginjal Mencit (*Mus musculus*) yang diberikan paparan asap rokok. *Pattimura Med Rev*. 2019;1(April).
 73. Yulistiana F, Sutanto YS, Raharjo AF, Makhahah DN. Pengaruh Vitamin C Terhadap Kadar Interleukin-6 Plasma , MDA Plasma , dan Lama Rawat Inap Penderita PPOK Eksaserbasi. *J Respir Indo*. 2016;36(3):157–66.
 74. Harahap NS, Marpaung DR, Tarigan AP. Pengaruh Pemberian Jus Buah Naga Merah Setelah Latihan Fisik Intensitas Berat Terhadap Jumlah Leukosit. *J Keolahragaan*. 2020;8(2):140–7.
 75. Reis JF, Monteiro VVS, Souza Gomes R, Carmo MM, Costa GV, Ribera PC, et al. Action mechanism and cardiovascular effect of anthocyanins: A systematic review of animal and human studies. *J Transl Med*. 2016;14(1):1–16.
 76. Sy E, Kadri H, Yerizel E. Efek Pemberian Vitamin C Terhadap Aktivitas Katalase Hati Tikus Galur Wistar yang Terpapar Ion Pb. *J Kesehat Andalas*. 2015;4(1):279–85.
 77. Sayhputera TH. Pengaruh Aktivitas Fisik Aerobik Dan Anaerobik Terhadap Jumlah Trombosit Pada Mahasiswa Ilmu Keolahragaan Universitas Negeri Medan. Vol. 4. Universitas Negeri Medan; 2017.
 78. Fadlilawati L, Purwanti S, Triliana R. Pengaruh Frekuensi Stres Fisik Dua Hari Sekali Terhadap Kadar Malondialdehid (MDA) Dan Superoksida Dismutase (SOD) Jaringan Jantung Tikus Betina. *J Bio Komplementer Med*. 2019;6(1):54–61.
 79. Mae Sri Hartati Wahyuningsih. Penghitungan Dosis Herbal. 2018;16–49.

LAMPIRAN 1

Tabel Konversi Dosis Hewan Dengan Manusia

	20 g Mencit	200 g Tikus	400 g Marmot	1,5 kg Kelinci	1 kg Kucing	4kg Kera	12 kg Anjing	70 kg Manusia
20 g mencit	1,00	7,00	12,29	27,80	23,70	64,10	124,20	287,90
200 g Tikus	0,14	1,00	1,74	3,30	4,20	9,20	17,80	56,00
400 g Marmot	0,08	0,57	1,00	2,25	2,0	5,20	10,20	31,50
1,5 kg Kelinci	0,04	0,25	1,44	1,00	1,08	2,40	4,50	14,20
1 kg Kucing	0,03	0,23	0,41	0,92	1,00	2,20	4,10	13,00
4 kg Kera	0,016	0,11	0,19	0,42	0,5	1,00	1,90	6,10
12 kg Anjing	0,008	0,06	0,10	0,22	0,2	0,52	1,00	3,10
70 kg Manusia	0,0026	0,018	0,31	0,07	0,13	0,16	0,32	1,00

(Sumber : Wahyuningsih⁷⁹)

Tabel Maksimum Larutan Sediaan Uji Untuk Hewan

Jenis Hewan Uji	Volume Maksimal (ml) sesuai Jalur Pemberian				
	i.v.	i.m.	i.p.	s.c.	p.o.
Mencit (20-30 gr)	0,5	0,05	1,0	0,5-10	1,0
Tikus (100 gr)	1,0	0,1	2,5	2,5	5,0
Hamster (50 gr)	-	0,1	1-2	2,5	2,5
Marmot (250 gr)	-	0,25	2-5	5,0	10,0
Merpati (300 gr)	2,0	0,5	2,0	2,0	10,0
Kelinci (2,5 kg)	5-10	0,5	10-20	5-10	20,0
Kucing (3 kg)	5-10	1,0	10-20	5-10	50,0
Anjing (5 kg)	10-20	5,0	20-50	10,0	100,0

(Sumber : Wahyuningsih⁷⁹)

LAMPIRAN 2

PERHITUNGAN PEMBUATAN LARUTAN DOSIS VITAMIN C

Dosis Vitamin C untuk manusia = 500, 1000, 2000 mg/70 kgBB

Faktor konversi pada tikus = 0,018

Berat rata-rata tikus dewasa = 200 gram

Konversi dosis NAC pada tikus =

$500 \text{ mg} \times 0,018 = 9 \text{ mg} / 200 \text{ gram BB tikus}$

$1000 \text{ mg} \times 0,018 = 18 \text{ mg} / 200 \text{ gram BB tikus}$

$2000 \text{ mg} \times 0,018 = 36 \text{ mg} / 200 \text{ gram BB tikus}$

Stok larutan untuk kelompok 3

$9 \text{ mg} \times 6 \text{ ekor} \times 14 \text{ hari} = 756 \text{ mg} = 0,756 \text{ gram}$

$756 \text{ mg} : 200 \text{ mg} \times 250 \text{ mg (Berat Tablet)} = 945 \text{ mg} = 0,945 \text{ gram}$

$\text{sonde @ } 1 \text{ ml} \times 6 \text{ ekor} \times 14 \text{ hari} = 84 \text{ ml}$

Stok larutan untuk kelompok 4

$18 \text{ mg} \times 6 \text{ ekor} \times 14 \text{ hari} = 1512 \text{ mg} = 1,512 \text{ gram}$

$1512 \text{ mg} : 200 \text{ mg} \times 250 \text{ mg (Berat Tablet)} = 1890 \text{ mg} = 1,890 \text{ gram}$

$\text{sonde @ } 1 \text{ ml} \times 6 \text{ ekor} \times 14 \text{ hari} = 84 \text{ ml}$

Stok larutan untuk kelompok 5

$36 \text{ mg} \times 6 \text{ ekor} \times 14 \text{ hari} = 3024 \text{ mg} = 3,024 \text{ gram}$

$3024 \text{ mg} : 200 \text{ mg} \times 250 \text{ mg (Berat Tablet)} = 3780 \text{ mg} = 3,780 \text{ gram}$

$\text{sonde @ } 1 \text{ ml} \times 6 \text{ ekor} \times 14 \text{ hari} = 84 \text{ ml}$

LAMPIRAN 3

BERAT BADAN TIKUS JANTAN GALUR WISTAR

Kelompok			Sebelum Perlakuan (gram)	Sesudah Perlakuan (gram)
I	(1)	:	210	200
	(2)	:	200	210
	(3)	:	210	220
	(4)	:	200	210
	(5)	:	200	200
	(6)	:	210	210
II	(1)	:	200	180
	(2)	:	200	200
	(3)	:	210	180
	(4)	:	200	190
	(5)	:	200	170
	(6)	:	200	190
III	(1)	:	200	210
	(2)	:	200	200
	(3)	:	210	180
	(4)	:	200	190
	(5)	:	200	180
	(6)	:	200	200
IV	(1)	:	200	190
	(2)	:	210	180
	(3)	:	200	200
	(4)	:	200	185
	(5)	:	200	190
	(6)	:	200	200
V	(1)	:	200	180
	(2)	:	200	200
	(3)	:	210	190
	(4)	:	200	200
	(5)	:	220	190
	(6)	:	210	200

LAMPIRAN 4

PROTOKOL PEMERIKSAAN *INTERLEUKIN-6* (IL-6) METODE ELISA

Siapkan reagen, sampel dan larutan standart. Usahakan sudah berada dalam suhu ruang +/- 30 menit sebelum larutan dipakai.



Ambil plate dan strip yang berisi sumuran sesuai kebutuhan, untuk strip yang tidak dipakai bisa disimpan dalam pendingin dengan suhu 2-8°C.



Masukkan 50µl larutan standart ke dalam sumuran. catatan : tidak perlu menambahkan antibody, karena didalam larutan standart sudah mengandung antibody



Masukkan 40µl sampel kedalam sumuran dan tambahkan 10µl anti- IL 6 antibody ke dalam sumuran yang berisi sampel, setelah itu tambahkan 50µl streptavidin-HRP kedalam sumuran standart dan sampel (kecuali kontrol negatif), campur larutan dan tutup dengan sealer lalu inkubasi dalam inkubator pada suhu 37°C selama 1jam



Buka sealer dan cuci sumuran selama 5x dengan buffer cuci sebanyak 0,35 ml setiap sumuran sampai sumuran penuh, dan serap menggunakan tisu hingga kering.



Masukkan 50µl larutan substrat A dan 50µl larutan substrat B kedalam semua sumuran, tutup plate menggunakan sealer, lalu inkubasi kedalam inkubator dengan suhu 37°C dengan kondisi tertutup (gelap) selama 10 menit (hingga larutan berubah dari bening menjadi biru).



Keluarkan plate berisi sumuran tambahkan 50 µl larutan stop kedalam sumuran, larutan akan berubah dari warna biru menjadi kuning. selanjutnya masukkan plate ke dalam elisa reader untuk dibaca absorbansi warnanya dengan panjang gelombang baca 450 nm (hasil valid jika pembacaan dilakukan dibawah 10 menit)

LAMPIRAN 5

DOKUMENTASI KEGIATAN PENELITIAN



Pembagian tikus *wistar* jantan secara random menjadi 5 Kelompok



Satu Kelompok berjumlah 6 tikus



Larutan Dosis Vitamin C 9 mg, 18 mg dan 36 mg



Produk Vitamin C
(Non Acidic Vitamin C Powder)



Pemberian aktivitas fisik berat dengan berenang hingga kelelahan



Pemberian larutan dosis Vitamin C melalui oral dengan cara di Sonde



Kit Reagen Pemeriksaan IL-6 metode
ELISA



Serum tikus yang berjumlah 30 sampel



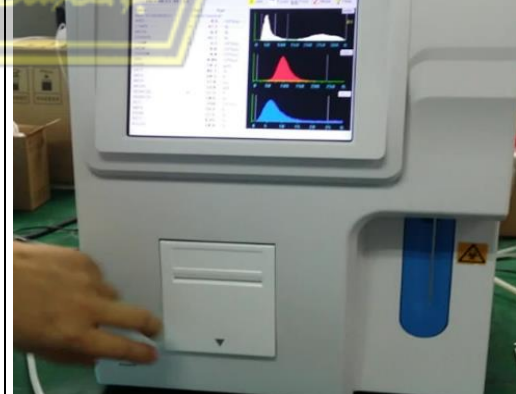
Alat sentrifuge untuk mendapatkan
serum dari darah tikus



ELISA reader merek Thermo Scientific



Pengambilan darah melalui sinus orbital



Hematology Analyzer untuk pemeriksaan
jumlah leukosit dan trombosit

LAMPIRAN 6

OLAH DATA SPSS

1. Rerata (Mean) dan Standar Deviasi

- Kadar IL-6

Statistics		Kelompok 1	Kelompok 2	Kelompok 3	Kelompok 4	Kelompok 5
N	Valid	6	6	6	6	6
	Missing	24	24	24	24	24
Mean		7.8317	8.8300	8.2767	7.7417	7.3750
Std. Deviation		.56757	.73702	.46715	.28181	1.03901

- Jumlah Leukosit

Statistics		Kelompok 1	Kelompok 2	Kelompok 3	Kelompok 4	Kelompok 5
N	Valid	6	6	6	6	6
	Missing	24	24	24	24	24
Mean		5900.00	12550.00	6650.00	6433.33	5583.33
Std. Deviation		2164.255	2734.045	1440.486	1772.757	1434.457

- Jumlah Trombosit

Statistics		Kelompok 1	Kelompok 2	Kelompok 3	Kelompok 4	Kelompok 5
N	Valid	6	6	6	6	6
	Missing	24	24	24	24	24
Mean		332666.67	521333.33	510000.00	493333.33	457333.33
Std. Deviation		80405.638	249846.886	156169.139	132052.515	51639.778

2. Uji Normalitas (Shapiro Wilk)

- Kadar IL-6

Tests of Normality						
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Kelompok 1	.188	6	.200*	.955	6	.780
Kelompok 2	.247	6	.200*	.941	6	.664
Kelompok 3	.263	6	.200*	.928	6	.567
Kelompok 4	.188	6	.200*	.921	6	.515
Kelompok 5	.245	6	.200*	.897	6	.355

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

- Jumlah Leukosit

Tests of Normality						
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Kelompok 1	.345	6	.025	.782	6	.040
Kelompok 2	.239	6	.200*	.909	6	.433
Kelompok 3	.245	6	.200*	.907	6	.414
Kelompok 4	.219	6	.200*	.867	6	.214
Kelompok 5	.231	6	.200*	.924	6	.532

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

- Jumlah Trombosit

Tests of Normality						
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Kelompok 1	.173	6	.200*	.973	6	.912
Kelompok 2	.111	6	.200*	.999	6	1.000
Kelompok 3	.292	6	.119	.893	6	.333
Kelompok 4	.176	6	.200*	.985	6	.972
Kelompok 5	.278	6	.161	.872	6	.232

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

3. Uji Homogenitas (Levene test)

Test of Homogeneity of Variances

	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Kadar IL-6 (ng/L)	3.143	4	25	.032
Jumlah Leukosit (sel/mm3)	2.046	4	25	.119
Jumlah Trombosit (sel/mm3)	2.607	4	25	.060

Jadi dapat disimpulkan bahwa

- Kadar IL-6 menunjukkan normal dan tidak homogen sehingga dilakukan uji Kruskal Wallis kemudian dilanjutkan dengan uji Man Whitney
- Jumlah Leukosit menunjukkan tidak normal dan homogen sehingga dilakukan uji Kruskal Wallis kemudian dilanjutkan dengan uji Man Whitney
- Jumlah Trombosit menunjukkan normal dan homogen sehingga dilakukan uji One Way Anova kemudian dilanjutkan dengan uji post hoc dengan uji Tukey

3. Uji Kruskal Wallis

Test Statistics^{a,b}

	Kadar IL-6 (ng/L)	Jumlah Leukosit (sel/mm3)
Chi-Square	10.882	15.345
df	4	4
Asymp. Sig.	.028	.004

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Kelompok

4. Uji Perbedaan (Mann Whitney) Kelompok Penelitian dengan Kadar IL-6

K1 dengan K2

Test Statistics ^a	
	Kadar IL-6 (ng/L)
Mann-Whitney U	5.000
Wilcoxon W	26.000
Z	-2.082
Asymp. Sig. (2-tailed)	.037
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.041 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

	Kadar IL-6 (ng/L)
Mann-Whitney U	14.000
Wilcoxon W	35.000
Z	-.641
Asymp. Sig. (2-tailed)	.522
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.589 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

K2 dengan K3**K1 dengan K3**

Test Statistics ^a	
	Kadar IL-6 (ng/L)
Mann-Whitney U	9.000
Wilcoxon W	30.000
Z	-1.441
Asymp. Sig. (2-tailed)	.150
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.180 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

Test Statistics ^a	
	Kadar IL-6 (ng/L)
Mann-Whitney U	9.000
Wilcoxon W	30.000
Z	-1.441
Asymp. Sig. (2-tailed)	.150
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.180 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

K2 dengan K4**K1 dengan K4**

Test Statistics ^a	
	Kadar IL-6 (ng/L)
Mann-Whitney U	15.000
Wilcoxon W	36.000
Z	-.480
Asymp. Sig. (2-tailed)	.631
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.699 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

Test Statistics ^a	
	Kadar IL-6 (ng/L)
Mann-Whitney U	3.000
Wilcoxon W	24.000
Z	-2.402
Asymp. Sig. (2-tailed)	.016
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.015 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

K2 dengan K5**K1 dengan K5**Test Statistics^aTest Statistics^a

	Kadar IL-6 (ng/L)
Mann-Whitney U	3.000
Wilcoxon W	24.000
Z	-2.402
Asymp. Sig. (2-tailed)	.016
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.015 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

	Kadar IL-6 (ng/L)
Mann-Whitney U	8.000
Wilcoxon W	29.000
Z	-1.601
Asymp. Sig. (2-tailed)	.109
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.132 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

K3 dengan K4

K4 dengan K5

Test Statistics^a

	Kadar IL-6 (ng/L)
Mann-Whitney U	7.000
Wilcoxon W	28.000
Z	-1.761
Asymp. Sig. (2-tailed)	.078
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.093 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

Test Statistics^a

	Kadar IL-6 (ng/L)
Mann-Whitney U	16.000
Wilcoxon W	37.000
Z	-.320
Asymp. Sig. (2-tailed)	.749
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.818 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

K3 dengan K5

Test Statistics^a

5. Uji Perbedaan (*Mann Whitney*) Kelompok Penelitian dengan Leukosit

K1 dengan K2

Test Statistics ^a	
	Jumlah Leukosit (sel/mm3)
Mann-Whitney U	.500
Wilcoxon W	21.500
Z	-2.807
Asymp. Sig. (2-tailed)	.005
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.002 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

K1 dengan K5

Test Statistics ^a	
	Jumlah Leukosit (sel/mm3)
Mann-Whitney U	17.000
Wilcoxon W	38.000
Z	-.161
Asymp. Sig. (2-tailed)	.872
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.937 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

K1 dengan K3

Test Statistics ^a	
	Jumlah Leukosit (sel/mm3)
Mann-Whitney U	11.000
Wilcoxon W	32.000
Z	-1.121
Asymp. Sig. (2-tailed)	.262
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.310 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

K2 dengan K3

Test Statistics ^a	
	Jumlah Leukosit (sel/mm3)
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	21.000
Z	-2.882
Asymp. Sig. (2-tailed)	.004
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.002 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

K1 dengan K4

Test Statistics ^a	
	Jumlah Leukosit (sel/mm3)
Mann-Whitney U	12.000
Wilcoxon W	33.000
Z	-.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.335
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.394 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

K2 dengan K4

Test Statistics ^a	
	Jumlah Leukosit (sel/mm3)
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	21.000
Z	-2.882
Asymp. Sig. (2-tailed)	.004
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.002 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

K2 dengan K5

Test Statistics ^a	
	Jumlah Leukosit (sel/mm3)
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	21.000
Z	-2.882
Asymp. Sig. (2-tailed)	.004
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.002 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

K3 dengan K5

Test Statistics ^a	
	Jumlah Leukosit (sel/mm3)
Mann-Whitney U	10.000
Wilcoxon W	31.000
Z	-1.281
Asymp. Sig. (2-tailed)	.200
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.240 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

K3 dengan K4

Test Statistics ^a	
	Jumlah Leukosit (sel/mm3)
Mann-Whitney U	17.000
Wilcoxon W	38.000
Z	-.161
Asymp. Sig. (2-tailed)	.872
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.937 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

K4 dengan K5

Test Statistics ^a	
	Jumlah Leukosit (sel/mm3)
Mann-Whitney U	12.000
Wilcoxon W	33.000
Z	-.961
Asymp. Sig. (2-tailed)	.337
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.394 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

7. Uji One Way Onova pada Jumlah Trombosit**ANOVA**

Trombosit (sel/mm3)

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	14130453333.333	4	35326133333.333	1.558	.216
Within Groups	56690933333.333	25	22676373333.333		
Total	70821386666.667	29			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Jumlah Trombosit (sel/mm3)

Tukey HSD

(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
K1	K2	-188666.667	86941.308	.224	-444002.11	66668.77
	K3	-177333.333	86941.308	.277	-432668.77	78002.11
	K4	-160666.667	86941.308	.370	-416002.11	94668.77
	K5	-124666.667	86941.308	.613	-380002.11	130668.77
K2	K1	188666.667	86941.308	.224	-66668.77	444002.11
	K3	11333.333	86941.308	1.000	-244002.11	266668.77
	K4	28000.000	86941.308	.998	-227335.44	283335.44
	K5	64000.000	86941.308	.946	-191335.44	319335.44
K3	K1	177333.333	86941.308	.277	-78002.11	432668.77
	K2	-11333.333	86941.308	1.000	-266668.77	244002.11
	K4	16666.667	86941.308	1.000	-238668.77	272002.11
	K5	52666.667	86941.308	.973	-202668.77	308002.11
K4	K1	160666.667	86941.308	.370	-94668.77	416002.11
	K2	-28000.000	86941.308	.998	-283335.44	227335.44
	K3	-16666.667	86941.308	1.000	-272002.11	238668.77
	K5	36000.000	86941.308	.993	-219335.44	291335.44
K5	K1	124666.667	86941.308	.613	-130668.77	380002.11
	K2	-64000.000	86941.308	.946	-319335.44	191335.44
	K3	-52666.667	86941.308	.973	-308002.11	202668.77
	K4	-36000.000	86941.308	.993	-291335.44	219335.44

LAMPIRAN 7

ETHICAL CLEARANCE

KOMISI BIOETIKA PENELITIAN KEDOKTERAN/KESEHATAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG SEMARANG

Sekretariat : Gedung C Lantai I Fakultas Kedokteran Unissula
Jl. Raya Kaligawe Km 4 Semarang, Telp. 024-6583584, Fax 024-6594366

Ethical Clearance

No. 146/V/2021/Komisi Bioetik

Komisi Bioetika Penelitian Kedokteran/Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang, setelah melakukan pengkajian atas usulan penelitian yang berjudul :

**PENGARUH PEMBERIAN VITAMIN C DOSIS TINGGI
TERHADAP KADAR INTERLEUKIN-6, JUMLAH LEUKOSIT
DAN TROMBOSIT PADA AKTIVITAS FISIK BERAT
(Studi Eksperimental Pada Tikus Jantan Galur Wistar)**

Peneliti Utama : Prasasti Sri Utami
Pembimbing : Prof.Dr.dr. Taufiqurrachman N, M.Kes, Sp.And (K)
Dr.dr.Sri Priyanti Mulyani, Sp.A
Tempat Penelitian : Laboratorium IBL Fakultas Kedokteran UNISSULA

dengan ini menyatakan bahwa usulan penelitian diatas telah memenuhi prasyarat etik penelitian. Oleh karena itu Komisi Bioetika merekomendasikan agar penelitian ini dapat dilaksanakan dengan mempertimbangkan prinsip-prinsip yang dinyatakan dalam Deklarasi Helsinki dan panduan yang tertuang dalam Pedoman Nasional Etik Penelitian Kesehatan (PNEPK) Departemen Kesehatan RI tahun 2004.

Semarang, 31 Mei 2021

Komisi Bioetika Penelitian Kedokteran/Kesehatan

Fakultas Kedokteran Unissula

Ketua,



(dr. Sofwan Dahlan, Sp.F(K))

LAMPIRAN 8

SERTIFIKAT TIKUS WISTAR



JAVA RAT LABS SEMARANG

Pertenenakan tikus putih Rats (*Rattus Novergicus*) & Mice (*Mus Musculus*)

Jl. Kali Licik Raya No.1 Gedawang Rt.4 Rw.1 Banyumanik Semarang Hp.082144365090

SURAT KETERANGAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Doddy Pambudi Hendrawan

Alamat : Jalan Kali Licik Raya No.1 Gedawang Rt.4 Rw.1 Banyumanik Semarang

Menerangkan bahwa :

Nama : **Prasasti Sri Utami**

Nim : **MBK. 1914010160**

Judul Penelitian : Pengaruh Pemberian Vitamin C Dosis Tinggi Terhadap Kadar *Interleukin-6*,
Jumlah Leukosit Dan Trombosit Pada Aktivitas Fisik Berat

Institusi : Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran UNISSULA

Alamat : Jalan Raya Kaligawe KM.4, Semarang 50112

Telah Membeli :

Jenis : Tikus (*Rattus Novergicus*)

Galur : Wistar

Kelamin : Jantan

Berat Badan : 200 g

Keterangan : Tikus dalam kondisi keadaan sehat, tidak cacat, dan belum pernah dipakai
untuk penelitian

Demikian surat keterangan ini dibuat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Semarang, 25 Mei 2021

Hormat Saya,



 (Doddy Pambudi Hendrawan)

LAMPIRAN 9

DATA JUMLAH LEUKOSIT DAN TROMBOSIT

KLINIK BRIMEDIKA

Melayani Umum
DOKTER UMUM – DOKTER GIGI – LABORATORIUM
Jalan Kedungmundu Raya No. 126 Semarang
Telp.(024) 6734632 Fax. (024)6734632 Email : brimediكا.smg@gmail.com

PEMERIKSAAN JUMLAH LEUKOSIT DAN TROMBOSIT

No : 35 / 1228 / VI / 2021

KELOMPOK	NO.SAMPEL	LEUKOSIT (sel/mm ³)	TROMBOSIT (sel/mm ³)
I	1	4100	204000
	2	8200	328000
	3	4500	294000
	4	9100	444000
	5	4900	366000
	6	4600	360000
II	1	14300	676000
	2	9100	884000
	3	12000	484000
	4	15800	556000
	5	9700	169000
	6	14400	368000
III	1	8500	256000
	2	8100	572000
	3	5000	616000
	4	5600	560000
	5	7000	388000
	6	5700	668000
IV	1	8500	572000
	2	8700	472000
	3	4600	516000
	4	4900	676000
	5	6200	440000
	6	5700	284000
V	1	7900	512000
	2	5900	472000
	3	6400	400000
	4	4100	388000
	5	4700	472000
	6	4500	500000

LAMPIRAN 10

DATA HASIL KADAR IL-6



UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG (UNISSULA)
INTEGRATED BIOMEDICAL LABORATORY
FAKULTAS KEDOKTERAN
 Jl. Raya Kaligawe KM.4, Semarang 50112
 Tel. +62246583584, email: ibl@unissula.ac.id

Laboratorium Biomedik Terintegrasi

SURAT KETERANGAN
No. 203/IBL-FK-SA/VI/2021

Yang Bertanda tangan di bawah ini :

Nama : dr. Masfiah, M.Si.Med, Sp.MK.
 Jabatan : Kepala Laboratorium Biomedik Terintegrasi FK Unissula

Menerangkan bahwa :

Nama Peneliti : Prasasti Sri Utami
 NIM/NIP : MBK. 19.140.10.160
 Fakultas : Kedokteran / Biomedik
 Universitas : Islam Sultan Agung
 Judul : Pengaruh Pemberian Vitamin C Dosis Tinggi Terhadap Kadar Interleukin-6, Jumlah Leukosit Dan Trombosit Pada Aktivitas Fisik Berat

Telah selesai melakukan penelitian di Laboratorium Biomedik Terintegrasi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung, untuk menunjang penyusunan Tugas Akhir ataupun Laporan Penelitian. Adapun penelitian dilakukan pada Mei 2021 s.d Juni 2021, dengan hasil terlampir.

Demikian surat keterangan ini dibuat untuk dapat dipergunakan seperlunya.

Semarang, 21 Juni 2021

Mengetahui,

Kepala Lab. Biomedik Terintegrasi
 Fakultas Kedokteran Unissula

dr. Masfiah, M.Si.Med, Sp.MK.
 NIK.210105099



UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG (UNISSULA)

INTEGRATED BIOMEDICAL LABORATORY

FAKULTAS KEDOKTERAN

Jl. Raya Kaligawe KM.4, Semarang 50112

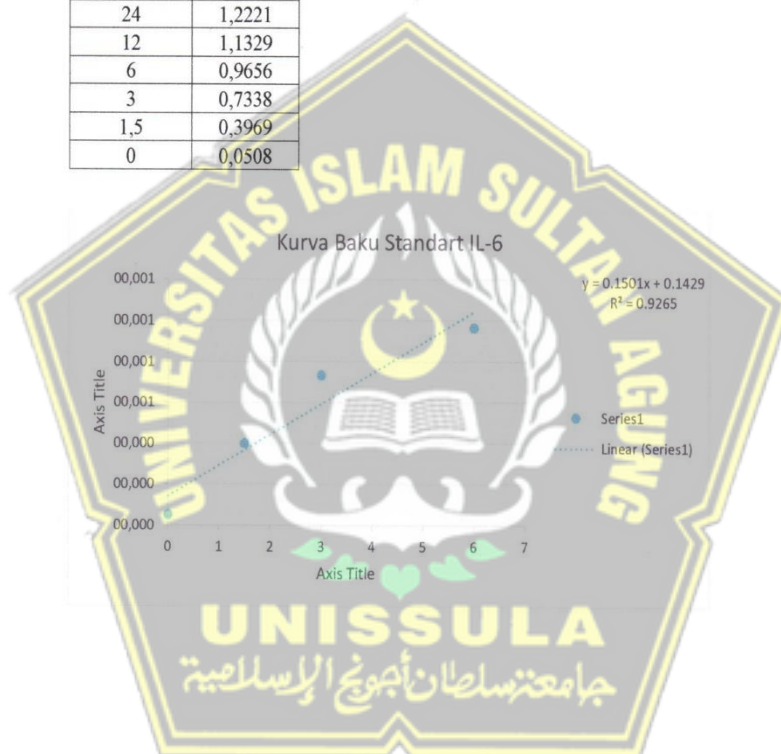
Tel. +62246583584, email: ibl@unissula.ac.id

Laboratorium Biomedik Terintegrasi

Hasil Penelitian (Pengukuran Kadar IL-6)

Kurva Baku (Standart)

Standart (ng/L)	Absorbansi
24	1,2221
12	1,1329
6	0,9656
3	0,7338
1,5	0,3969
0	0,0508





UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG (UNISSULA)

INTEGRATED BIOMEDICAL LABORATORY

FAKULTAS KEDOKTERAN

Jl. Raya Kaligawe KM.4, Semarang 50112

Tel. +62246583584, email: ibl@unissula.ac.id

Laboratorium Biomedik Terintegrasi

Tabel Perhitungan Kadar IL-6

Kode Sampel	Absorbansi	Kadar IL-6 (ng/L)
I.1	1,1339	8,51
I.2	0,9672	7,40
I.3	1,0026	7,63
I.4	1,1028	8,30
I.5	1,0749	8,11
I.6	0,9137	7,04
II.1	0,7674	8,12
II.2	0,9953	7,81
II.3	0,7844	9,03
II.4	1,0708	9,80
II.5	1,0143	9,24
II.6	1,1520	8,98
III.1	1,0392	7,82
III.2	0,9505	8,39
III.3	1,0569	8,91
III.4	1,0612	8,49
III.5	1,0111	7,64
III.6	0,9967	8,41
IV.1	1,0755	7,88
IV.2	1,0294	7,28
IV.3	1,2118	7,99
IV.4	1,3287	8,02
IV.5	1,2446	7,69
IV.6	1,2053	7,59
V.1	1,0304	6,06
V.2	1,1159	7,58
V.3	1,1941	6,18
V.4	1,1312	8,09
V.5	1,0039	7,71
V.6	1,1187	8,63