

JURNAL

PROFIL HEMATOLOGIS TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769) GALUR WISTAR PADA UJI TOKSISITAS ORAL SUBKRONIS FILTRAT BUAH LUWINGAN (*Ficus hispida* L.f.)

Disusun oleh:

Theresia Destri Ria Christianty

NPM : 130801376



UNIVERSITAS ATMA JAYA YOGYAKARTA
FAKULTAS TEKNOBIOLOGI
PROGRAM STUDI BIOLOGI
YOGYAKARTA
2017

**Profil Hematologis Tikus Putih (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769)
Galur Wistar pada Uji Toksisitas Oral Subkronis
Filtrat Buah Luwungan (*Ficus hispida* L.f.)**

**Hematologic Profile of Wistar Rat (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769)
at Subchronic Oral Toxicity Test of
Luwungan Fruit Filtrate (*Ficus hispida* L.f.)**

Theresia Destri Ria Christianty^{1,*}, B. Boy Rahardjo Sidharta¹, Laksmindra Fitria²

¹Fakultas Teknobiologi, Universitas Atma Jaya Yogyakarta, Yogyakarta

²Fakultas Biologi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

*theresia.destri1@gmail.com

Intisari

Uji toksisitas subkronis filtrat buah luwungan (*Ficus hispida*) terhadap profil hematologis telah dilakukan. Profil hematologis merupakan salah satu parameter untuk menguji keamanan buah luwungan sebagai bahan pangan atau obat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil hematologis tikus Wistar jantan dan betina dengan pemberian filtrat buah luwungan muda dan matang *per oral* selama 98 hari. Uji fitokimia filtrat buah muda dan matang dilakukan secara kualitatif dan kuantitatif terhadap senyawa flavonoid dan saponin. Profil hematologis meliputi profil eritrosit, jumlah trombosit dan profil leukosit. Tikus dibagi menjadi 3 kelompok yaitu kelompok yang diberi filtrat buah muda, atau filtrat buah matang sebanyak 1 mL *per oral* per hari konsentrasi 100% dan kelompok kontrol (plasebo). Pengukuran berat badan, dan suhu rektal sebagai parameter dasar serta pengambilan sampel darah dilakukan pada hari ke- 0, 14, 28, 42, 56, 70, 84, dan 98. Analisis menggunakan *Two Way* ANOVA dan DMRT dengan tingkat kepercayaan 95% dengan SPSS 22.0. Hasil menunjukkan buah luwungan memiliki kandungan saponin dan flavonoid. Peningkatan berat badan tikus dapat ditekan dan suhu tubuh berfluktuasi namun tetap dalam kisaran normal. Pemberian filtrat buah muda atau matang tidak bersifat toksik terhadap profil eritrosit, jumlah trombosit dan profil leukosit selama 98 hari pengujian. Konsentrasi 100% buah luwungan muda atau matang dalam penelitian menunjukkan adanya sedikit efek negatif (LOAEL). Oleh karena itu, uji toksisitas kronis perlu dilakukan sebelum buah luwungan dieksplorasi manfaat sebagai bahan pangan atau obat.

Kata kunci: buah luwungan, *Ficus hispida*, profil hematologis, profil eritrosit, profil leukosit, jumlah trombosit, Wistar, uji toksisitas subkronis.

Abstract

Sub-chronic toxicity test of luwungan (*Ficus hispida*) s fruit filtrate on the hemmatologic profile of rat has been carried out. Hemmatologic profile is one of the parameter to test the security of luwungan fruit as food or drug. The aim of this study is to know hemmatologic profile of the male and female Wistar rats with per

oral administration ripe and unripe luwungan fruit filtrate for 98 days. Phytochemicals test of unripe and ripe fruit filtrate are executed qualitative and quantitative for flavonoids and saponins compounds. Hemmatologic profile are include erythrocyte profile, platelets count, and leucocyte profile. Female dan male rats devided into 3 group which consisted of unripe fruit filtrat, or ripe fruit filtrat treatment group given 1 mL fruit filtrat administrated per oral (concentration 100%) each day and also control group (placebo). Measurement of weight, and temperature body as basic parameter and also blood sampling for hemmatologic profile were taken on the day 0; 14; 28; 42; 56; 70; 84; and 98. Analysis of result data using Two Way ANOVA and DMRT at 95% confidence level ($p < 0,05$) in SPSS 22.0. Result of this study showed that unripe or ripe fruit filtrate having flavonoids and saponin compounds. Increase in body weight of rats could pressed and body temperature fluctuated but still in normal range. Administration unripe or ripe fruit filtrate have not toxic for eryhtocyte profile, platelets count, and leucocyte profile for 98 day observed. In this study, 100% concentration ripe or unripe luwungan fruit showed a little effect (LOAEL). Therefore, chronic toxicity tests need to be done before the fruit luwungan explored the benefits as a food or a drug.

Keyword: luwungan fruits, *Ficus hispida*, hemmatologic profile, erythicyte profile, leucocyte profile, platelet count, Wistar, sub-chronic toxicity

PENDAHULUAN

Tanaman atau tumbuhan banyak dimanfaatkan masyarakat untuk obat tradisional maupun tujuan lainnya (Sutarjadi, 1992; Ningsih dkk., 2014). Namun demikian, sebagian besar penggunaan obat tradisional yang digunakan dalam jangka panjang masih berdasarkan warisan antargenerasi dan belum dilandasi dengan bukti ilmiah mengenai keamanannya serta tidak selalu aman. Oleh karena itu, pengujian ilmiah seperti uji khasiat, keamanan dan kualitas perlu dilakukan sebelum memanfaatkan bahan alam tersebut (Thomas, 1992; dan Syamsuhidayat dan Johnny, 1991). Dengan adaya bukti ilmiah mengenai keamanannya maka obat tradisional dapat digunakan dalam pelayanan kesehatan formal (Dewoto, 2007).

Salah satu tumbuhan yang berpotensi sebagai obat yaitu luwungan (*Ficus hispida* L.f). Buah luwungan dapat berbuah dalam jumlah banyak, di Nepal digunakan sebagai obat, makanan, sayuran, dan pakan ternak (Kunwar dan Bussmann, 2006). Namun di Indonesia, pemanfaatan buah luwungan dan penelitian mengenai potensi buah luwungan belum banyak dilakukan. Buah luwungan memiliki kesamaan genus dengan buah tin (*Ficus carica*). Buah tin matang dan kering di Pakistan yang diekstrak dengan air memiliki kandungan

fitokimia seperti alkaloid, flavonoid, coumarin, saponin dan terpen (Gilani dkk., 2008). Kedekatan kekerabatan antara buah tin dan buah luwungan menjadikan buah luwungan diduga juga memiliki senyawa fitokimia dan berpotensi sebagai obat.

Filtrat buah luwungan diketahui berpotensi menurunkan kadar kolesterol dan trigliserid darah pada tikus Wistar hiperlipidemia (Fitria dkk., 2015). Filtrat buah luwungan matang mampu mempertahankan profil hematologis tikus Wistar dislipidemia tetap dalam kisaran normal daripada buah mentah (Suranto, 2016). Dari khasiat tersebut maka dapat dilakukan pengembangan potensi buah luwungan menjadi produk nutrasetika yang kemudian dapat diintegrasikan menjadi fitofarmaka. Sebelum penetapan sebagai fitofarmaka, terlebih dahulu dilakukan uji toksisitas pada buah luwungan agar fitofarmaka dapat dipertanggungjawabkan keamanan dan khasiatnya (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 1992) sehingga nantinya dapat diaplikasikan kepada manusia.

Pengujian toksisitas oral akut filtrat buah luwungan selama 14 dan 28 hari telah dilakukan oleh Fitria dkk (2015) yang menunjukkan hasil bahwa filtrat buah luwungan tidak bersifat toksik. Sementara pengujian toksisitas subkronik filtrat buah luwungan belum pernah dilakukan. Oleh karena itu, pada penelitian ini dilakukan uji toksisitas subkronis terhadap profil hematologis tikus putih Galur Wistar dengan pemberian filtrat buah luwungan per oral selama 90 hari yang mengacu protokol OECD 408 (Organisation for Economic Co-operation and Development, 1988). Melalui penelitian ini dapat dipelajari efek dari penggunaan jangka panjang filtrat buah luwungan terhadap profil hematologis.

Parameter uji toksisitas meliputi uji fungsi hati dan ginjal, profil hematologis, dan kadar lipid (Fitria dkk., 2015). Dalam penelitian ini, pengujian difokuskan pada parameter profil hematologis yang meliputi jumlah eritrosit total, kadar hemoglobin, persentase hematokrit, jumlah leukosit total, jumlah neutrofil, jumlah limfosit, rasio N/L, dan jumlah trombosit total (Suranto, 2016). Profil hematologis dapat memberikan informasi mengenai adanya suatu penyakit dan tingkat keparahannya (Bastiawan dkk., 2001) dan menunjukkan kondisi fisiologis tubuh yang berkaitan dengan kesehatan (Ali dkk., 2013).

METODE PERCOBAAN

Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan adalah parutan, talenan, gelas beker, cawan petri saringan, tabung reaksi, rak tabung reaksi, gelas pengaduk, pipet tetes, *drop plate*, spektrofotometer UV-Vis Shimadzu 1800, kuvet, timbangan analitik Precisa seri XB 120A, labu takar, refluks Pyrex, pipet ukur, pro pipet, pipet tetes, vortex Thermolyne Maxi Mix II, *waterbath* IKA seri HB 10 Basic, lemari pendingin, kapiler hematokrit Marienfeld, termos es, *ice gel*, *microtube*, *syringe* ONE MED[®] 1 mL, *Hematology Analyzer Sysmex KX-21*, kandang standar, penutup kandang, botol minum, sekop, neraca OHAUS[®], termometer digital Omron, *needle* 26G

Bahan uji utama yang digunakan dalam penelitian ini yaitu buah Luwingan (*Ficus hispida* L.f.) muda dan matang segar yang diperoleh dari areaa Fakultas Biologi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Hewan uji yang digunakan yaitu tikus putih (*Rattus norvegicus* Barkenhout, 1769) galur Wistar jantan dan betina berumur ± 5 minggu yang diperoleh dari Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.

Bahan kemikalia yang digunakan yaitu asam pikrat, larutan ketamin 50 mg/kg BB, EDTA (*etylenediaminetetraacetic acid*) 2%, methanol, larutan NaOH, larutan H₂SO₄ pekat, serbuk Mg-HCl, anisaldehyd, asam sulfat 50%, standar saponin, larutan HCl 2N, dietil eter, gas nitrogen, larutan NaNO₃ 5%, larutan AlCl₃ 10%, dan larutan NaOH 1M.

Tahap Penelitian

1. Preparasi dan Pembuatan Filtrat Buah Luwingan (Fitria dkk., 2015)

Buah luwingan muda (warna hijau, bertekstur keras) dan matang (warna kuning, bertekstur lunak) segar dicuci dengan air mengalir, dibelah menjadi dua bagian, bagian dalam buah dibersihkan. Buah diparut halus, diperas, dan disaring sehingga diperoleh filtrat dengan konsentrasi 100%.

2. Uji Fotokimia

Uji kualitatif flavonoid dengan cara filtrat buah luwingan muda dan matang sebanyak 5 mL ditambahkan metanol sebanyak 10 mL, kemudian dibagi ke dalam empat lubang pada *droplet*. Lubang *droplet* A digunakan

sebagai kontrol, sedangkan lubang *droplet* B, C, dan D berturut-turut ditambahkan dengan NaOH sebanyak 2-3 tetes, H₂SO₄ pekat sebanyak 2-3 tetes, dan serbuk Mg-HCl secukupnya. Warna yang terlihat pada ketiga lubang *droplet* tersebut dibandingkan dengan kontrol dan apabila terjadi perubahan warna maka filtrat buah luwungan positif mengandung flavonoid (Gafur,2014).

Uji kualitatif saponin dilakukan dengan metode Forth. Filtrat buah luwungan sebanyak 3 mL dimasukkan ke dalam tabung reaksi, kemudian ditambahkan akuades sebanyak 5 mL. Filtrat selanjutnya dikocok kuat-kuat secara vertikal selama 30 detik. Hasil positif adanya saponin ditunjukkan dengan terbentuknya busa setebal ±1 cm yang tidak hilang selama 30 detik (Marliana dkk., 2005 dengan modifikasi).

Uji kuantitas flavonoid dengan cara filtrat buah luwungan muda dan matang dimasukkan ke dalam labu godog. 10 ml HCl 2N ditambahkan ke dalam labu godog, refluks selama 30 menit, didinginkan, kemudian diekstraksi dengan 10 mL dietil eter. Fase dietil eter diambil, kemudian ekstraksi tersebut diulangi sebanyak 2 kali. Fase dietil eter tersebut diuapkan dengan hembusan gas nitrogen hingga kering, kemudian ditambahkan 0,3 mL NaNO₃ 5%, didiamkan selama 5 menit, kemudian ditambahkan 0,6 mL AlCl₃ 10%, ditunggu hingga 5 menit dan ditambahkan 2 mL NaOH 1 M. Akuades ditambahkan hingga volume mencapai 10 mL dengan labu takar, kemudian dipindahkan ke dalam kuvet dan total flavonoid diukur absorbansinya menggunakan spektrofotometer pada panjang gelombang 510 nm (Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu, 2016).

Uji kuantitatif saponin dengan cara filtrat buah luwungan muda dan matang ditambahkan air sebanyak 5 mL, diekstraksi menggunakan vortex selama 5 menit, ditambahkan anisaldehyd sebanyak 50 µl, kemudian digojog dan didiamkan selama 10 menit. H₂SO₄ 50% sebanyak 2 mL ditambahkan, kemudian dipanaskan menggunakan penangas air pada suhu 60°C selama 10 menit. Air selanjutnya ditambahkan ke dalam larutan filtrat hingga volume 10 mL menggunakan labu takar. Absorbansi diukur menggunakan

spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 435 nm (Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu, 2016).

3. Administrasi dan Pemeliharaan Hewan Uji (OECD 408, 1988 dengan modifikasi Fitria dkk., 2015).

Hewan uji dipelihara dalam kandang berbahan kaca setinggi 30-40 cm diberi penutup dari bahan logam dan kawat dan dikelompokkan berdasarkan berat badan dan jenis kelamin masing-masing tiga ekor tiap kandang. Setiap kandang diberi *bedding* dari serutan kayu dan diganti setiap 7 hari. Aklimasi dilakukan selama 7 hari sebelum digunakan dalam penelitian. Pakan standar diberikan setiap pukul 16.00 dan air minum diberikan *ad libitum*. Parameter lingkungan berupa suhu dan kelembaban *animal room* diukur setiap hari. Hewan uji dipuaskan selama enam jam sebelum administrasi bahan uji. Administrasi *per oral* filtrat buah sebanyak 1 mL per ekor selama 98 hari.

4. Anestesi dan Eutanasi

Anestesi hewan uji sebelum pengambilan darah dilakukan secara *intramuskular* menggunakan ketamin dengan dosis 100 mg/kg BB. Eutanasi hewan uji diakhir penelitian dilakukan dengan CO₂ *chamber*. Hewan coba selanjutnya diabukan menggunakan *incinerator* di Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta (Fitria dan Sarto, 2014).

5. Pengambilan Data (Suranto, 2016 dengan modifikasi)

Sampel darah diambil dari *sinus orbitalis* menggunakan kapilar mikrohematokrit sebanyak 1 mL, kemudian dimasukkan ke dalam *microtube* yang telah berisi EDTA 2%. Darah diambil setiap 14 hari sekali pada hari ke-0, 14, 28, 42, 56, 70, 84, dan 98 untuk pengukuran profil eritrosit, jumlah trombosit dan profil leukosit (Suranto, 2016). Pengamatan parameter dasar berupa berat badan dan suhu tubuh dilakukan setiap 7 hari sekali dan pengamatan terhadap perubahan morfologi (rambut, mata, membran mukosa) dan perilaku (perubahan cara jalan, tingkah laku, dan kejang) dilakukan setiap hari.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Buah luwungan muda dan menunjukkan hasil positif mengandung flavonoid pada pengujian kualitatif yang ditandai dengan adanya perubahan warna dibandingkan warna awal pada masing-masing pereaksi (Tabel 1).

Tabel 1. Hasil Pengujian Kualitatif Flavonoid Filtrat Buah Luwungan

Filtrat Buah Luwungan	Pereaksi	Hasil	Keterangan
Muda	NaOH	Positif (+)	Cokelat kehijauan menjadi kuning tua
	H ₂ SO ₄		Cokelat kehijauan menjadi orange muda
	Mg-HCl		Cokelat kehijauan menjadi kuning muda, sedikit berbuih
Matang	NaOH	Positif (+)	Cokelat menjadi kuning tua
	H ₂ SO ₄		Cokelat menjadi orange muda
	Mg-HCl		Cokelat menjadi kuning muda, sedikit berbuih

Uji kuantitatif dilakukan untuk mengkonfirmasi hasil kualitatif dan mengetahui kadar flavonoid yang dimiliki buah luwungan muda dan matang. Hasil uji kuantitatif menunjukkan kandungan flavonoid buah muda lebih tinggi dibandingkan dengan buah matang (Tabel 2). Kandungan flavonoid buah muda yang lebih tinggi dibandingkan buah matang terjadi pada buah berwarna putih. Berbeda dengan buah berwarna merah yang kandungan antosianin dan flavonols akan meningkat selama tahap akhir pematangan buah (Marinova dkk., 2005).

Tabel 2. Hasil Pengujian Kuantitatif Flavonoid Filtrat Buah Luwungan

Filtrat Buah Luwungan	Kadar Flavonoid
Muda	20,68 mg/100 mL
Matang	15,16 mg/100 mL

Kadar flavonoid yang diperoleh dari filtrat buah luwungan berbeda dengan kadar flavonoid yang diperoleh dari daging buah luwungan. Kadar flavonoid menggunakan daging buah luwungan muda (0,211 mg/50mg) menunjukkan hasil yang lebih tinggi pada buah matang (0,317 mg/50mg) (Suranto, 2016), meskipun selisihnya tidak banyak (0,1 mg/50 mg). Setiap bagian tumbuhan memiliki komponen fitokimia yang berbeda sehingga akan menghasilkan kadar fitokimia yang berbeda pada bagian tumbuhan yang berbeda (Marinova dkk., 2005).

Pengujian senyawa saponin secara kualitatif menunjukkan hasil positif dengan terbentuknya busa yang lebih tinggi pada buah muda (Tabel 3). Hasil kuantitatif juga mengkonfirmasi hasil tersebut bahwa kandungan saponin lebih tinggi pada buah muda (Tabel 4).

Tabel 3. Hasil Pengujian Kualitatif Saponin Filtrat Buah Luwungan

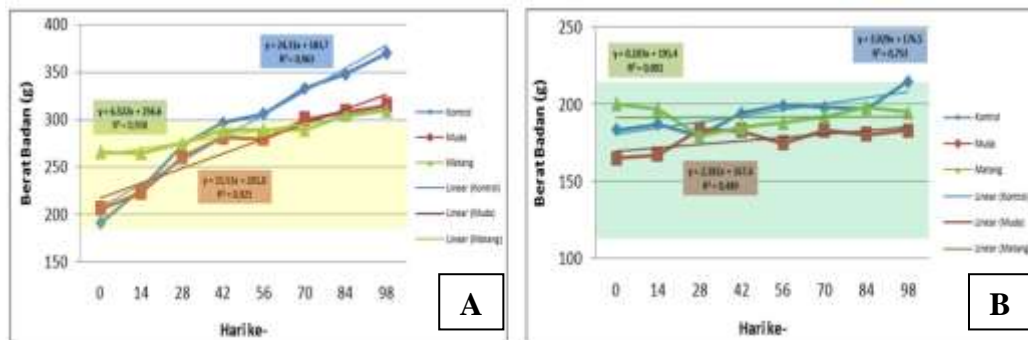
Filtrat Buah Luwungan	Hasil	Keterangan
Muda	Positif (+)	Buih ± 2 cm, tidak hilang 30 detik
Matang	Positif (+)	Buih ± 1 cm, tidak hilang 30 detik

Tabel 4. Hasil Pengujian Kuantitatif Saponin Filtrat Buah Luwungan

Filtrat Buah Luwungan	Kadar
Muda	99,6 mg/100 mL
Matang	26,2 mg/100 mL

Hasil ini sesuai dengan temuan Francis dkk. (2002) bahwa kandungan saponin pada tumbuhan/bagian tumbuhan yang memiliki umur relatif lebih muda akan lebih tinggi dibandingkan tumbuhan yang umurnya relatif lebih matang/tua. Selain itu, hasil tersebut juga sesuai dengan penelitian Suranto (2016) bahwa kandungan saponin yang terkandung dalam buah muda (2,325 mg/50 mg) lebih tinggi daripada buah matang (1,385 mg/50 mg).

Penurunan berat badan dapat menunjukkan adanya indikator stress dan menilai gejala toksik yang mungkin terjadi karena adanya senyawa toksik yang terkandung dalam bahan uji dapat menyebabkan gangguan kerja enzim pencernaan sehingga dapat menurunkan nafsu makan yang berakibat pertumbuhan tikus terganggu (Apriandi, 2013). Buah luwungan dalam penelitian tidak menunjukkan adanya senyawa toksik sehingga tidak mengganggu nafsu makan dan pertumbuhan hewan uji. Hal tersebut dapat dilihat dari tidak adanya penurunan berat badan yang signifikan, melainkan kelompok perlakuan dapat menekan peningkatan berat badan yang berlebih pada tikus jantan (Gambar 1).



Gambar 1. (A) Rerata berat badan tikus jantan (*baseline* : 157-300 g) ; (B) Rerata berat badan tikus betina (*baseline* : 125-229 g)

Tabel 5. Hasil Uji Statistik *Two Way* ANOVA Berat Badan Tikus Jantan Antarwaktu dan Antarkelompok

Hari ke-	Rerata Berat Badan Jantan berdasar Perlakuan (Gram)		
	Kontrol	Buah Muda	Buah Matang
0	191,33 ± 42,47 ^{a, x}	206,00 ± 13,25 ^{a, x}	265,93 ± 29,40 ^{a, x}
14	227,17 ± 37,23 ^{ab, x}	223,43 ± 17,18 ^{ab, x}	264,83 ± 22,09 ^{ab, x}
28	273,13 ± 47,02 ^{bc, x}	260,27 ± 18,58 ^{bc, x}	275,17 ± 24,04 ^{bc, x}
42	297,00 ± 50,90 ^{cd, x}	281,00 ± 23,58 ^{cd, x}	288,73 ± 16,71 ^{cd, x}
56	306,33 ± 48,55 ^{cd, x}	279,83 ± 17,92 ^{cd, x}	289,50 ± 21,86 ^{cd, x}
70	333,07 ± 58,09 ^{de, x}	300,23 ± 19,41 ^{de, x}	289,33 ± 24,01 ^{de, x}
84	348,00 ± 71,68 ^{de, x}	308,00 ± 17,78 ^{de, x}	305,00 ± 23,52 ^{de, x}
98	369,83 ± 79,96 ^{e, x}	314,83 ± 22,42 ^{e, x}	309,33 ± 22,38 ^{e, x}

Keterangan:

¹ Huruf yang berbeda pada akhir angka menunjukkan adanya beda nyata pada tingkat kepercayaan 95% ($\alpha=0,05$)

² Notasi ^{xyz} menunjukkan perbedaan antarwaktu pengambilan data, sedangkan notasi ^{abc} menunjukkan perbedaan antarkelompok.

³ Rerata berat badan tikus yang ditampilkan dalam tabel diikuti dengan standar deviasi yang dinyatakan dengan tanda (\pm)

Tabel 6. Hasil Uji Statistik *Two Way* ANOVA Berat Badan Tikus Betina Antarhari dan Antarperlakuan

Hari ke-	Rerata Berat Badan Betina berdasar Perlakuan (Gram)		
	Kontrol	Buah Muda	Buah Matang
0	183,47 ± 10,19 ^{a, y}	165 ± 23,78 ^{a, x}	200,33 ± 50,33 ^{a, y}
14	187,33 ± 0,58 ^{a, y}	167,14 ± 21,51 ^{a, x}	197 ± 37,88 ^{a, y}
28	179,50 ± 3,61 ^{a, y}	183,56 ± 24,56 ^{a, x}	179,83 ± 17,35 ^{a, y}
42	194,33 ± 2,93 ^{a, y}	182,8 ± 18,81 ^{a, x}	185 ± 11,17 ^{a, y}
56	199,33 ± 3,55 ^{a, y}	174,73 ± 8,54 ^{a, x}	188,17 ± 15,22 ^{a, y}
70	198,17 ± 2,93 ^{a, y}	183,1 ± 8,19 ^{a, x}	192 ± 7,94 ^{a, y}
84	197 ± 20,07 ^{a, y}	180,17 ± 1,61 ^{a, x}	198,17 ± 14,27 ^{a, y}
98	215 ± 0,0 ^{a, y}	183,17 ± 5,62 ^{a, x}	195 ± 13,70 ^{a, y}

Keterangan:

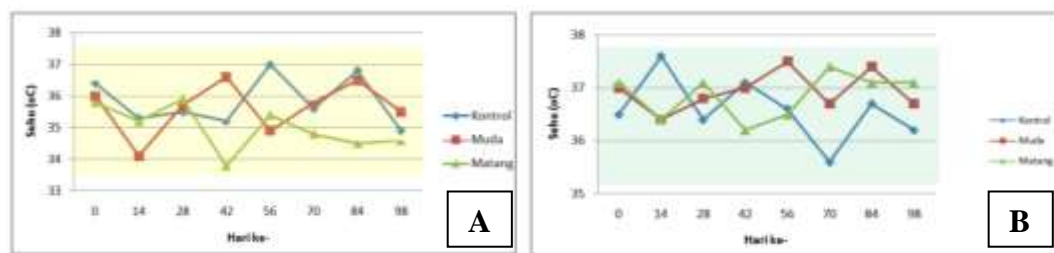
¹ Huruf yang berbeda pada akhir angka menunjukkan adanya beda nyata pada tingkat kepercayaan 95% ($\alpha=0,05$)

² Notasi ^{xyz} menunjukkan perbedaan antarwaktu pengambilan data, sedangkan notasi ^{abc} menunjukkan perbedaan antarkelompok.

³ Rerata berat badan tikus yang ditampilkan dalam tabel diikuti dengan standar deviasi yang dinyatakan dengan tanda (\pm)

Hasil uji statistik (Tabel 5) menunjukkan rerata berat badan antarwaktu yang signifikan pada hari ke-0 dan 42. Buah luwungan diketahui mengandung senyawa fitokimia saponin dan flavonoid. Flavonoid (terutama kuersetin) mampu menurunkan penyerapan glukosa dan fruktosa dalam usus dengan menghambat transporter glukosa (GLUT 2) pada mukosa usus (Ajie, 2015), sedangkan saponin dapat menghambat transport nutrisi (Francis, 2002) sehingga peningkatan berat badan yang berlebih dapat ditekan.

Adanya gangguan fisiologi tubuh dan respon imun seperti alergi dan inflamasi yang mungkin terjadi akibat pemberian bahan uji dapat terlihat melalui pengukuran suhu tubuh tikus. Pengukuran suhu tubuh melalui rektum karena dianggap pengukuran terbaik yang mewakili suhu tubuh inti (Kukus dkk., 2009).



Gambar 2. (A) Rerata suhu tubuh tikus jantan (*baseline* : 33,5 – 37,5 °C); (B) rerata suhu tubuh tikus betina (*baseline* : 35,2 – 37,8 °C)

Tabel 7. Hasil Uji Statistik *Two Way* ANOVA Suhu Tubuh Tikus Jantan Antarwaktu dan Antarkelompok

Hari ke-	Rerata Suhu Tubuh Jantan berdasar Perlakuan		
	Kontrol	Buah Muda	Buah Matang
0	36,37 ± 0,81 ^{a,y}	36,00 ± 2,18 ^{a,y}	35,77 ± 0,61 ^{a,x}
14	35,27 ± 0,35 ^{a,y}	34,13 ± 0,60 ^{a,y}	35,20 ± 0,80 ^{a,x}
28	35,47 ± 1,07 ^{a,y}	35,73 ± 0,85 ^{a,y}	35,87 ± 0,65 ^{a,x}
42	35,17 ± 0,61 ^{a,y}	36,60 ± 1,31 ^{a,y}	33,77 ± 1,07 ^{a,x}
56	36,97 ± 1,85 ^{a,y}	34,87 ± 1,33 ^{a,y}	35,37 ± 1,68 ^{a,x}
70	35,63 ± 2,06 ^{a,y}	35,80 ± 1,04 ^{a,y}	34,80 ± 0,92 ^{a,x}
84	36,80 ± 0,46 ^{a,y}	36,47 ± 0,64 ^{a,y}	34,53 ± 0,90 ^{a,x}
98	34,87 ± 1,29 ^{a,y}	35,53 ± 0,38 ^{a,y}	34,63 ± 0,40 ^{a,x}

Keterangan:

¹ Huruf yang berbeda pada akhir angka menunjukkan adanya beda nyata pada tingkat kepercayaan 95% ($\alpha=0,05$)

² Notasi ^{xyz} menunjukkan perbedaan antarwaktu pengambilan data, sedangkan notasi ^{abc} menunjukkan perbedaan antarkelompok.

³ Rerata berat badan tikus yang ditampilkan dalam tabel diikuti dengan standar deviasi yang dinyatakan dengan tanda (\pm)

Tabel 8. Hasil Uji Statistik *Two Way* ANOVA Suhu Tubuh Tikus Betina Antarhari dan Antarperlakuan

Hari ke-	Rerata Suhu Tubuh Betina berdasar Perlakuan (°C)		
	Kontrol	Buah Muda	Buah Matang
0	36,47 ± 1,10 ^{a, x}	37,02 ± 0,71 ^{a, x}	37,08 ± 0,25 ^{a, x}
14	37,57 ± 1,17 ^{a, x}	36,42 ± 0,62 ^{a, x}	36,40 ± 0,48 ^{a, x}
28	36,37 ± 0,51 ^{a, x}	36,82 ± 0,88 ^{a, x}	37,10 ± 0,85 ^{a, x}
42	37,07 ± 0,38 ^{a, x}	37,03 ± 0,65 ^{a, x}	36,23 ± 0,21 ^{a, x}
56	36,57 ± 1,06 ^{a, x}	37,53 ± 0,60 ^{a, x}	36,47 ± 0,47 ^{a, x}
70	35,57 ± 0,45 ^{a, x}	36,73 ± 0,35 ^{a, x}	37,40 ± 1,44 ^{a, x}
84	36,73 ± 1,16 ^{a, x}	37,43 ± 0,40 ^{a, x}	37,13 ± 0,46 ^{a, x}
98	36,15 ± 0,49 ^{a, x}	36,67 ± 1,76 ^{a, x}	37,10 ± 0,36 ^{a, x}

Keterangan:

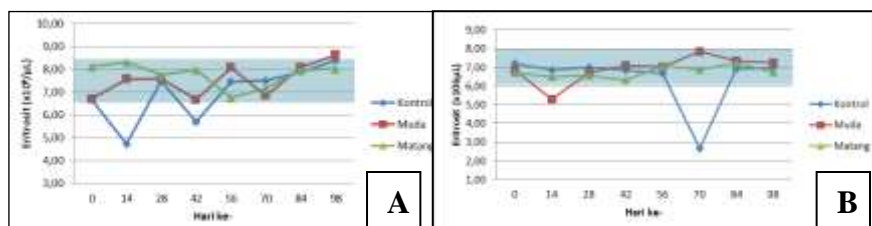
¹ Huruf yang berbeda pada akhir angka menunjukkan adanya beda nyata pada tingkat kepercayaan 95% ($\alpha=0,05$)

² Notasi ^{xyz} menunjukkan perbedaan antarwaktu pengambilan data, sedangkan notasi ^{abc} menunjukkan perbedaan antarkelompok.

³ Rerata berat badan tikus yang ditampilkan dalam tabel diikuti dengan standar deviasi yang dinyatakan dengan tanda (\pm)

Hasil menunjukkan bahwa suhu tubuh jantan dan betina tetap dalam kisaran normal dengan pemberian filtrat buah luwingan selama 98 hari (Gambar 2). Buah muda diduga bermanfaat sebagai penurun suhu tubuh pada jantan, tetapi penelitian lebih lanjut diperlukan untuk membuktikan hal ini. Hasil pengukuran yang bervariasi dapat terjadi karena terdapat keragaman kepekaan setiap hewan uji yang merupakan perbedaan biologis (Aiache, 1993). Hasil uji statistik menunjukkan suhu tubuh tikus kelompok kontrol dan perlakuan yang tidak berbeda signifikan (Tabel 7 dan 8).

Darah menjadi komponen penting dalam penilaian kondisi fisiologis (Mitruka dan Rawnsley, 1981) karena berfungsi sebagai pengedar substansi yang masuk ke dalam tubuh maupun yang dihasilkan tubuh dari proses metabolisme (Ihedioha dkk., 2012). Kondisi fisiologis tubuh yang baik akan ditandai profil darah yang baik dan komponen darah yang berada dalam kisaran normal (Ali dkk., 2013).



Gambar 3. (A) Rerata jumlah eritrosit tikus jantan (*baseline* : 6,51-8,47 x10⁶/μl); (B) rerata jumlah eritrosit betina (*baseline* : 6,07-7,92 x10⁶/μl)

Jumlah eritrosit berfluktuasi pada kisaran normal, namun beberapa titik keluar dari kisaran normal tetapi tidak signifikan (Tabel 9 dan 10) sehingga pemberian buah muda dan matang tidak berefek negatif bagi eritrosit. Penurunan jumlah eritrosit yang terjadi pada kelompok kontrol dapat disebabkan beberapa faktor seperti faktor volume darah, dan suhu lingkungan. Jumlah eritrosit total dapat meningkat pada saat suhu lingkungan rendah, sebaliknya eritrosit total dapat mengalami penurunan ketika suhu lingkungan tinggi (Wientarsih dkk., 2013). Selain itu, faktor seperti regenerasi sel darah merah perdarahan, penekanan eritropoiesis dan turunnya massa tubuh dan konsumsi pakan. Penurunan nafsu makan dapat mempengaruhi sistem hematopoiesis (pembentukan sel darah) dan menunjukkan penurunan jumlah sel darah putih, trombosit dan retikulosit (Hall, 2001; Levin, dkk., 1993; Ogawa, dkk., 1985 dalam Weiss dan Wardrop, 2010). Umur sel darah merah pada tikus berkisar 56-69 hari (Derelanko dkk., 1985 dalam Weiss dan Wardrop, 2010).

Penurunan rerata jumlah eritrosit kelompok buah luwungan muda mungkin dipengaruhi adanya kandungan senyawa saponin dan flavonoid dalam buah muda. Saponin dapat merusak membran lipid bilayer eritrosit yang menyebabkan sel darah merah mengalami hemolisis (Harbone, 1987; Sirait, 2007). Flavonoid dapat berfungsi sebagai antioksidan yang menangkal radikal bebas dan melindungi lipid membran sehingga dapat mencegah kerusakan eritrosit (Sundaryono, 2011).

Tabel 9. Hasil Uji Statistik *Two Way* ANOVA Jumlah Eritrosit Tikus Jantan Antarwaktu dan Antarkelompok

Hari ke-	Rerata Jumlah Eritrosit Jantan berdasar Kelompok		
	Kontrol	Buah Muda	Buah Matang
0	6,69 ± 0,08 ^{a, x}	6,70 ± 0,24 ^{a, x}	8,11 ± 0,31 ^{a, x}
14	4,72 ± 3,92 ^{a, x}	7,58 ± 0,21 ^{a, x}	8,31 ± 0,46 ^{a, x}
28	7,49 ± 0,41 ^{a, x}	7,59 ± 0,13 ^{a, x}	7,75 ± 0,09 ^{a, x}
42	5,69 ± 3,80 ^{a, x}	6,66 ± 2,24 ^{a, x}	7,98 ± 0,55 ^{a, x}
56	7,46 ± 0,32 ^{a, x}	8,08 ± 0,64 ^{a, x}	6,75 ± 1,34 ^{a, x}
70	7,51 ± 1,09 ^{a, x}	6,85 ± 2,01 ^{a, x}	7,17 ± 0,78 ^{a, x}
84	7,88 ± 0,45 ^{a, x}	8,09 ± 0,59 ^{a, x}	7,97 ± 1,09 ^{a, x}
98	8,40 ± 0,29 ^{a, x}	8,63 ± 0,35 ^{a, x}	8,04 ± 1,13 ^{a, x}

Keterangan:

¹ Huruf yang berbeda pada akhir angka menunjukkan adanya beda nyata pada tingkat kepercayaan 95% ($\alpha=0,05$)

² Notasi ^{xyz} menunjukkan perbedaan antarwaktu pengambilan data, sedangkan notasi ^{abc} menunjukkan perbedaan antarkelompok.

³ Rerata berat badan tikus yang ditampilkan dalam tabel diikuti dengan standar deviasi yang dinyatakan dengan tanda (\pm)

Tabel 10. Hasil Uji Statistik *Two Way* ANOVA Jumlah Eritrosit Tikus Betina Antarwaktu dan Antakelompok

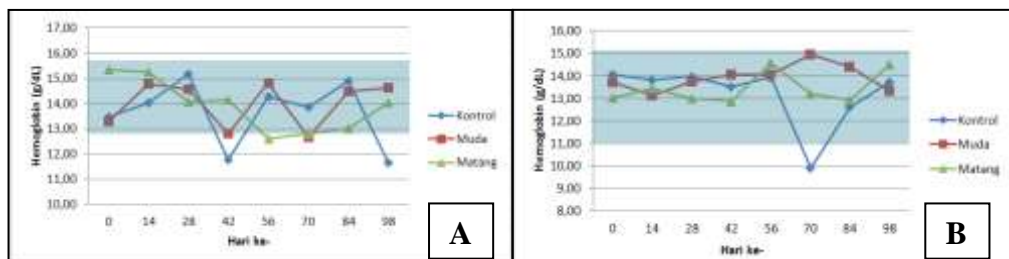
Hari ke-	Rerata Jumlah Eritrosit Betina berdasar Kelompok		
	Kontrol	Buah Muda	Buah Matang
0	7,20 ± 0,80 ^{a, x}	6,85 ± 0,35 ^{a, x}	6,72 ± 0,48 ^{a, x}
14	6,85 ± 0,36 ^{a, x}	5,28 ± 2,94 ^{a, x}	6,50 ± 0,18 ^{a, x}
28	6,99 ± 0,19 ^{a, x}	6,71 ± 0,82 ^{a, x}	6,57 ± 0,23 ^{a, x}
42	6,86 ± 0,21 ^{a, x}	7,09 ± 0,50 ^{a, x}	6,34 ± 0,32 ^{a, x}
56	6,69 ± 0,54 ^{a, x}	7,03 ± 1,31 ^{a, x}	7,07 ± 0,12 ^{a, x}
70	2,66 ± 4,13 ^{a, x}	7,85 ± 0,83 ^{a, x}	6,88 ± 0,40 ^{a, x}
84	6,94 ± 0,71 ^{a, x}	7,34 ± 0,47 ^{a, x}	7,26 ± 1,00 ^{a, x}
98	6,96 ± 0,05 ^{a, x}	7,23 ± 1,19 ^{a, x}	6,74 ± 1,25 ^{a, x}

Keterangan:

¹ Huruf yang berbeda pada akhir angka menunjukkan adanya beda nyata pada tingkat kepercayaan 95% ($\alpha=0,05$)

² Notasi ^{xyz} menunjukkan perbedaan antarwaktu pengambilan data, sedangkan notasi ^{abc} menunjukkan perbedaan antarkelompok.

³ Rerata berat badan tikus yang ditampilkan dalam tabel diikuti dengan standar deviasi yang dinyatakan dengan tanda (\pm)



Gambar 4. (A) Rerata kadar hemoglobin tikus jantan (*baseline* : 12,8-15,7 g/dL); (B) rerata kadar hemoglobin tikus betina (*baseline*: 11-15,1 g/dL).

Kadar hemoglobin seluruh kelompok mengalami fluktuasi. Kelompok kontrol individu jantan hari ke-42 dan individu betina hari ke-70 terjadi penurunan yang dalam hal ini seiring dengan penurunan jumlah eritrosit, sedangkan kelompok kontrol hari ke-98 penurunan tidak seiring penurunan jumlah eritrosit. Uji statistik menunjukkan kadar hemoglobin antarkelompok dan antarwaktu tidak berbeda signifikan (Tabel 11 dan 12).

Penurunan kadar eritrosit umumnya akan disertai pula dengan penurunan kadar hemoglobin sehingga penurunan kadar hemoglobin dapat digunakan sebagai indikasi adanya penurunan sel darah merah (Indrianti dkk., 2015). Penurunan kadar hemoglobin yang tidak diikuti oleh turunnya eritrosit dapat disebabkan adanya ketidakseimbangan sintesis sel darah merah dengan sintesis hemoglobin yaitu sintesis sel darah merah relatif lebih besar dibandingkan dengan sintesis hemoglobin sehingga eritrosit berisi sejumlah kecil hemoglobin dan tampak pucat (Bloom dan Fawcett, 1975). Selain itu, dapat juga disebabkan naiknya afinitas hemoglobin dan meningkatnya ukuran eritrosit sehingga dapat mengangkut banyak hemoglobin (Weiss dan Wardrop, 2010). Kadar hemoglobin yang tidak memiliki perbedaan secara signifikan menunjukkan bahwa proses homeostasis dalam tubuh hewan tetap dalam kondisi normal (Indrianti dkk., 2015).

Tabel 11. Hasil Uji Statistik *Two Way* ANOVA Kadar Hemoglobin Tikus Jantan Antarwaktu dan Antarkelompok

Hari ke-	Rerata Kadar Hemoglobin Jantan berdasar Kelompok		
	Kontrol	Buah Muda	Buah Matang
0	13,47 ± 0,58 ^{a, x}	13,30 ± 0,56 ^{a, x}	15,33 ± 0,40 ^{a, x}
14	14,03 ± 1,15 ^{a, x}	14,77 ± 0,23 ^{a, x}	15,27 ± 0,76 ^{a, x}
28	15,17 ± 0,51 ^{a, x}	14,57 ± 0,15 ^{a, x}	14,07 ± 0,32 ^{a, x}
42	11,77 ± 5,95 ^{a, x}	12,80 ± 4,25 ^{a, x}	14,17 ± 0,91 ^{a, x}
56	14,27 ± 0,31 ^{a, x}	14,80 ± 0,00 ^{a, x}	12,60 ± 2,74 ^{a, x}
70	13,87 ± 1,01 ^{a, x}	12,67 ± 3,27 ^{a, x}	12,80 ± 0,98 ^{a, x}
84	14,90 ± 0,78 ^{a, x}	14,47 ± 0,87 ^{a, x}	13,03 ± 2,20 ^{a, x}
98	11,65 ± 6,72 ^{a, x}	14,63 ± 0,25 ^{a, x}	14,03 ± 3,16 ^{a, x}

Keterangan:

¹ Huruf yang berbeda pada akhir angka menunjukkan adanya beda nyata pada tingkat kepercayaan 95% ($\alpha=0,05$)

² Notasi ^{xyz} menunjukkan perbedaan antarwaktu pengambilan data, sedangkan notasi ^{abc} menunjukkan perbedaan antarkelompok.

³ Rerata berat badan tikus yang ditampilkan dalam tabel diikuti dengan standar deviasi yang dinyatakan dengan tanda (\pm)

Tabel 12. Hasil Uji Statistik *Two Way* ANOVA Kadar Hemoglobin Tikus Betina Antarwaktu dan Antarkelompok

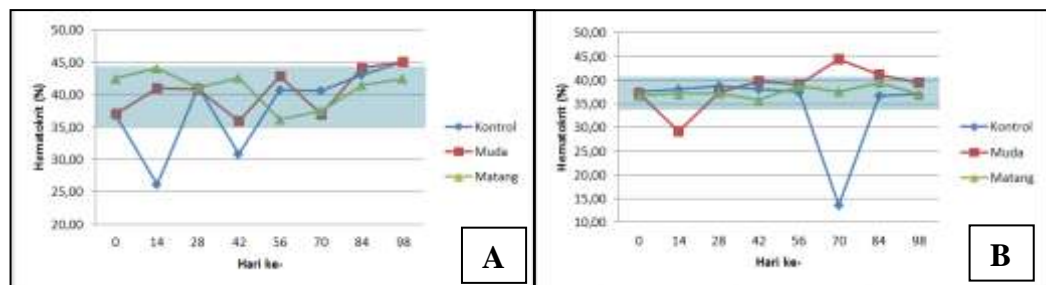
Hari ke-	Rerata Kadar Hemoglobin Betina berdasar Kelompok		
	Kontrol	Buah Muda	Buah Matang
0	14,07 ± 1,05 ^{a, x}	13,70 ± 0,80 ^{a, x}	13,03 ± 1,60 ^{a, x}
14	13,80 ± 0,10 ^{a, x}	13,14 ± 1,17 ^{a, x}	13,43 ± 0,49 ^{a, x}
28	13,97 ± 0,25 ^{a, x}	13,74 ± 1,15 ^{a, x}	13,00 ± 1,14 ^{a, x}
42	13,50 ± 0,56 ^{a, x}	14,05 ± 2,11 ^{a, x}	12,87 ± 1,02 ^{a, x}
56	13,93 ± 0,91 ^{a, x}	14,07 ± 1,96 ^{a, x}	14,57 ± 0,86 ^{a, x}
70	9,90 ± 3,38 ^{a, x}	14,93 ± 0,12 ^{a, x}	13,20 ± 0,20 ^{a, x}
84	12,60 ± 1,84 ^{a, x}	14,40 ± 0,40 ^{a, x}	12,93 ± 2,08 ^{a, x}
98	13,70 ± 0,28 ^{a, x}	13,33 ± 2,89 ^{a, x}	14,50 ± 0,40 ^{a, x}

Keterangan:

¹ Huruf yang berbeda pada akhir angka menunjukkan adanya beda nyata pada tingkat kepercayaan 95% ($\alpha=0,05$)

² Notasi ^{xyz} menunjukkan perbedaan antarwaktu pengambilan data, sedangkan notasi ^{abc} menunjukkan perbedaan antarkelompok.

³ Rerata berat badan tikus yang ditampilkan dalam tabel diikuti dengan standar deviasi yang dinyatakan dengan tanda (\pm)



Gambar 5. (A) Rerata hematokrit tikus jantan (*baseline*: 35,2-44,1 %); (B) rerata hematokrit tikus betina (*baseline*: 33,7-40,9 %).

Persentase hematokrit keluar dari kisaran normal pada beberapa titik, tetapi tidak signifikan. Nilai hematokrit merupakan persentase sel darah merah dalam volume darah (Suranto, 2016). Turunnya persentase hematokrit dapat dikaitkan dengan turunnya jumlah sel darah merah pada hari yang sama. Selain itu, dapat juga disebabkan kehilangan darah akibat pengambilan darah secara berulang (Michealson dan Lin, 1987). Menurut Wientarsih dkk., (2013) kenaikan nilai hematokrit dapat mengindikasikan adanya dehidrasi, pendarahan, atau edema yang diakibatkan adanya pengeluaran cairan dari pembuluh darah. Hasil uji statistik menunjukkan persentase hematokrit antarkelompok dan antarwaktu tidak berbeda signifikan (Tabel 13 dan 14) sehingga keluarnya persentase hematokrit dari kisaran normal tidak mengindikasikan kondisi anemia atau dehidrasi.

Tabel 13. Hasil Uji Statistik *Two Way* ANOVA Hematokrit Tikus Jantan Antarwaktu dan Antarkelompok

Hari ke-	Rerata Hematokrit Jantan berdasar Kelompok		
	Kontrol	Buah Muda	Buah Matang
0	36,90 ± 1,49 ^{a, x}	37,10 ± 1,41 ^{a, x}	42,57 ± 1,46 ^{a, x}
14	26,23 ± 21,83 ^{a, x}	40,97 ± 0,80 ^{a, x}	44,07 ± 2,75 ^{a, x}
28	41,23 ± 1,70 ^{a, x}	40,90 ± 0,36 ^{a, x}	41,10 ± 0,46 ^{a, x}
42	30,93 ± 18,91 ^{a, x}	36,00 ± 12,99 ^{a, x}	42,67 ± 2,37 ^{a, x}
56	40,80 ± 1,35 ^{a, x}	42,83 ± 3,46 ^{a, x}	36,20 ± 7,30 ^{a, x}
70	40,70 ± 4,97 ^{a, x}	37,00 ± 10,11 ^{a, x}	37,57 ± 2,50 ^{a, x}
84	43,07 ± 1,87 ^{a, x}	44,27 ± 2,33 ^{a, x}	41,57 ± 6,08 ^{a, x}
98	45,15 ± 3,75 ^{a, x}	45,13 ± 1,06 ^{a, x}	42,47 ± 6,75 ^{a, x}

Keterangan:

¹ Huruf yang berbeda pada akhir angka menunjukkan adanya beda nyata pada tingkat kepercayaan 95% ($\alpha=0,05$)

² Notasi ^{xyz} menunjukkan perbedaan antarwaktu pengambilan data, sedangkan notasi ^{abc} menunjukkan perbedaan antarkelompok.

³ Rerata berat badan tikus yang ditampilkan dalam tabel diikuti dengan standar deviasi yang dinyatakan dengan tanda (\pm)

Tabel 14. Hasil Uji Statistik *Two Way* ANOVA Hematokrit Tikus Betina Antarwaktu dan Antarkelompok

Hari ke-	Rerata Hematokrit Betina berdasar Kelompok		
	Kontrol	Buah Muda	Buah Matang
0	37,57 ± 3,46 ^{a, x}	37,24 ± 1,82 ^{a, x}	36,73 ± 2,33 ^{a, x}
14	38,17 ± 1,12 ^{a, x}	29,22 ± 16,13 ^{a, x}	37,17 ± 0,83 ^{a, x}
28	38,80 ± 0,98 ^{a, x}	37,36 ± 4,39 ^{a, x}	37,23 ± 1,47 ^{a, x}
42	38,03 ± 0,76 ^{a, x}	39,83 ± 4,43 ^{a, x}	35,80 ± 2,46 ^{a, x}
56	37,50 ± 3,27 ^{a, x}	39,10 ± 6,86 ^{a, x}	38,80 ± 0,30 ^{a, x}
70	13,67 ± 21,25 ^{a, x}	44,50 ± 4,51 ^{a, x}	37,53 ± 1,10 ^{a, x}
84	36,70 ± 4,24 ^{a, x}	41,20 ± 2,86 ^{a, x}	39,43 ± 5,49 ^{a, x}
98	37,00 ± 0,14 ^{a, x}	39,50 ± 5,77 ^{a, x}	37,00 ± 5,90 ^{a, x}

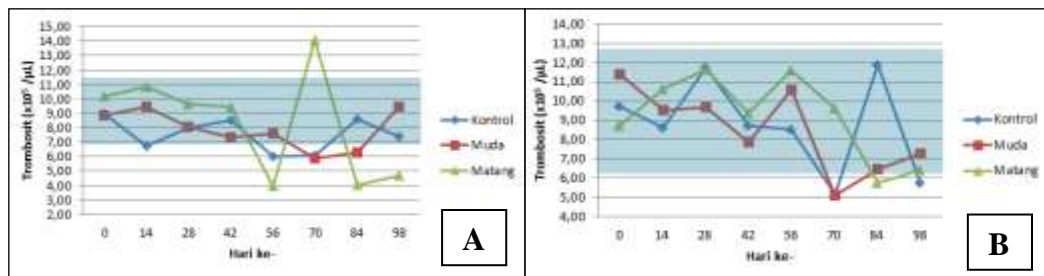
Keterangan:

¹ Huruf yang berbeda pada akhir angka menunjukkan adanya beda nyata pada tingkat kepercayaan 95% ($\alpha=0,05$)

² Notasi ^{xyz} menunjukkan perbedaan antarwaktu pengambilan data, sedangkan notasi ^{abc} menunjukkan perbedaan antarkelompok.

³ Rerata berat badan tikus yang ditampilkan dalam tabel diikuti dengan standar deviasi yang dinyatakan dengan tanda (\pm)

Berdasarkan keseluruhan pengukuran profil eritrosit, tidak ada perbedaan yang signifikan antarkelompok dan antarwaktu sehingga dapat diindikasikan bahwa buah luwungan aman dan tidak menunjukkan gejala toksik. Diketahui bahwa ekstrak kulit kayu *Ficus benghalensis* yang memiliki kesamaan genus dengan *Ficus hispida* juga tidak bersifat toksik (Chandra dkk., 2013).



Gambar 6. (A) Rerata trombosit tikus jantan (*baseline*: 6,92-11,48 x10⁶ μl); (B) rerata hematokrit tikus betina (*baseline*: 6,02-12,78 x10⁶ μl).

Jumlah trombosit mengalami fluktuasi dan beberapa titik keluar dari kisaran normal, tetapi tidak berbeda signifikan antarkelompok (Tabel 15 dan 16). Naiknya jumlah trombosit digunakan untuk menghentikan perdarahan akibat pengambilan darah. Hal ini sesuai dengan fungsi trombosit untuk menghentikan perdarahan (Gregg dan Goldschmidt-Clermont, 2013). Selain itu, kenaikan trombosit mungkin disebabkan adanya faktor perdarahan, defisiensi besi atau inflamasi. Penurunan jumlah trombosit dapat berhubungan dengan sulitnya pengambilan darah melalui vena, lemahnya produksi trombosit atau adanya kerusakan trombosit (Weiss dan Wardrop, 2010). Selain itu, dapat juga disebabkan cukup tingginya trombosit pada hari-hari sebelumnya sehingga trombosit diturunkan sebagai proses hemostasis (Fitria dkk., 2015).

Tabel 15. Hasil Uji Statistik *Two Way* ANOVA Trombosit Tikus Jantan Antarwaktu dan Antarkelompok

Hari ke-	Rerata Trombosit Jantan berdasar Kelompok		
	Kontrol	Buah Muda	Buah Matang
0	9,02 ± 2,30 ^{a, x}	8,84 ± 0,91 ^{a, x}	10,19 ± 0,97 ^{a, x}
14	6,77 ± 5,77 ^{a, x}	9,45 ± 1,65 ^{a, x}	10,84 ± 0,70 ^{a, x}
28	7,99 ± 3,76 ^{a, x}	8,06 ± 2,25 ^{a, x}	9,66 ± 1,31 ^{a, x}
42	8,57 ± 4,47 ^{a, x}	7,33 ± 3,18 ^{a, x}	9,43 ± 3,38 ^{a, x}
56	6,00 ± 1,34 ^{a, x}	7,59 ± 1,62 ^{a, x}	3,95 ± 3,04 ^{a, x}
70	6,08 ± 4,01 ^{a, x}	5,90 ± 3,63 ^{a, x}	14,12 ± 5,27 ^{a, x}
84	8,61 ± 2,17 ^{a, x}	6,31 ± 3,39 ^{a, x}	4,01 ± 0,91 ^{a, x}
98	7,39 ± 0,62 ^{a, x}	9,43 ± 1,74 ^{a, x}	4,70 ± 5,20 ^{a, x}

Keterangan:

¹ Huruf yang berbeda pada akhir angka menunjukkan adanya beda nyata pada tingkat kepercayaan 95% ($\alpha=0,05$)

² Notasi ^{xyz} menunjukkan perbedaan antarwaktu pengambilan data, sedangkan notasi ^{abc} menunjukkan perbedaan antarkelompok.

³ Rerata berat badan tikus yang ditampilkan dalam tabel diikuti dengan standar deviasi yang dinyatakan dengan tanda (\pm)

Tabel 16. Hasil Uji Statistik *Two Way* ANOVA Trombosit Tikus Betina Antarwaktu dan Antarkelompok

Hari ke-	Rerata Trombosit Betina berdasar Kelompok		
	Kontrol	Buah Muda	Buah Matang
0	9,73 ± 2,24 ^{b, x}	11,37 ± 1,63 ^{b, x}	8,73 ± 2,72 ^{b, x}
14	8,62 ± 1,66 ^{ab, x}	9,55 ± 5,39 ^{ab, x}	10,64 ± 4,03 ^{ab, x}
28	11,73 ± 1,80 ^{b, x}	9,69 ± 2,61 ^{b, x}	11,62 ± 0,83 ^{b, x}
42	8,73 ± 3,24 ^{ab, x}	7,88 ± 1,61 ^{ab, x}	9,39 ± 0,31 ^{ab, x}
56	8,52 ± 1,07 ^{b, x}	10,58 ± 3,19 ^{b, x}	11,60 ± 4,52 ^{b, x}
70	5,15 ± 7,59 ^{a, x}	5,10 ± 1,92 ^{a, x}	9,61 ± 1,91 ^{a, x}
84	11,92 ± 9,20 ^{ab, x}	6,44 ± 2,36 ^{ab, x}	5,75 ± 0,32 ^{ab, x}
98	5,78 ± 2,49 ^{a, x}	7,29 ± 3,01 ^{a, x}	6,43 ± 4,03 ^{a, x}

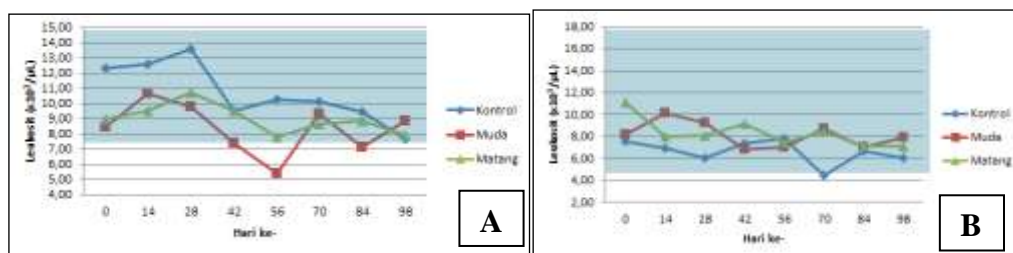
Keterangan:

¹ Huruf yang berbeda pada akhir angka menunjukkan adanya beda nyata pada tingkat kepercayaan 95% ($\alpha=0,05$)

² Notasi ^{xyz} menunjukkan perbedaan antarwaktu pengambilan data, sedangkan notasi ^{abc} menunjukkan perbedaan antarkelompok.

³ Rerata berat badan tikus yang ditampilkan dalam tabel diikuti dengan standar deviasi yang dinyatakan dengan tanda (\pm)

Perbedaan jumlah trombosit yang signifikan antarwaktu dapat disebabkan adanya respon tubuh untuk menghentikan keluarnya darah setelah proses pengambilan darah. Hal ini berkaitan dengan peran trombosit dalam menghentikan perdarahan (Gregg dan Goldschmidt-Clermont, 2013). Meskipun jumlah trombosit antarwaktu berbeda signifikan namun interaksi jumlah trombosit antarkelompok dan antarwaktu tidak signifikan (Sig. 0,571). Oleh karena itu perbedaan jumlah trombosit yang signifikan antarwaktu tidak disebabkan adanya pemberian bahan uji.



Gambar 7. (A) Rerata leukosit tikus jantan (*baseline*: 7,4-14,8 x10³/μL); (B) rerata leukosit tikus betina (*baseline*: 4,7-17,7 x10³ /μl).

Terjadi penurunan jumlah leukosit dibawah normal pada kelompok buah matang hari ke-56 tetapi tidak signifikan. Penurunan rerata eritrosit disebabkan turunnya limfosit sebagai komponen dominan leukosit pada hari tersebut (Fitria dkk., 2015). Kelompok buah muda individu jantan secara signifikan lebih rendah dibandingkan kontrol (Tabel 15), karena rerata leukosit kelompok kontrol dengan

buah muda yang berbeda pada awal pengukuran. Interaksi antarkelompok dan antarwaktu menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan (Sig. 0,221) sehingga pemberian perlakuan tidak mengganggu respon imun tikus selama 98 hari. Kandungan buah muda juga diduga dapat mempertahankan leukosit pada batas bawah kisaran normal. Leukosit berfungsi dalam sistem pertahanan tubuh dalam melawan adanya antigen (Cahyaningsih dkk., 2007). Hal ini menunjukkan tidak ada antigen yang menginfeksi tubuh hewan uji terkait pemberian bahan uji dan hewan uji dalam keadaan sehat selama proses penelitian (98 hari).

Tabel 17. Hasil Uji Statistik *Two Way* ANOVA Leukosit Tikus Jantan Antarwaktu dan Antarkelompok

Hari ke-	Rerata Leukosit Jantan berdasar Kelompok		
	Kontrol	Buah Muda	Buah Matang
0	12,30 ± 3,66 ^{a,y}	8,47 ± 0,93 ^{a,x}	9,00 ± 1,60 ^{a,xy}
14	12,60 ± 1,97 ^{a,y}	10,67 ± 1,17 ^{a,x}	9,53 ± 2,21 ^{a,xy}
28	13,60 ± 4,59 ^{a,y}	9,80 ± 3,34 ^{a,x}	10,73 ± 0,80 ^{a,xy}
42	9,53 ± 5,28 ^{a,y}	7,37 ± 3,49 ^{a,x}	9,53 ± 1,24 ^{a,xy}
56	10,23 ± 2,68 ^{a,y}	5,40 ± 0,52 ^{a,x}	7,80 ± 4,61 ^{a,xy}
70	10,13 ± 3,84 ^{a,y}	9,30 ± 5,82 ^{a,x}	8,67 ± 3,00 ^{a,xy}
84	9,47 ± 1,75 ^{a,y}	7,13 ± 2,70 ^{a,x}	8,83 ± 4,82 ^{a,xy}
98	7,65 ± 3,89 ^{a,y}	8,83 ± 1,76 ^{a,x}	7,90 ± 2,62 ^{a,xy}

Keterangan:

¹ Huruf yang berbeda pada akhir angka menunjukkan adanya beda nyata pada tingkat kepercayaan 95% ($\alpha=0,05$)

² Notasi ^{xyz} menunjukkan perbedaan antarwaktu pengambilan data, sedangkan notasi ^{abc} menunjukkan perbedaan antarkelompok.

³ Rerata berat badan tikus yang ditampilkan dalam tabel diikuti dengan standar deviasi yang dinyatakan dengan tanda (\pm)

Tabel 18. Hasil Uji Statistik *Two Way* ANOVA Leukosit Tikus Betina Antarwaktu dan Antarkelompok

Hari ke-	Rerata Leukosit Betina berdasar Kelompok		
	Kontrol	Buah Muda	Buah Matang
0	7,53 ± 2,80 ^{a,x}	8,14 ± 2,59 ^{a,y}	11,13 ± 4,59 ^{a,y}
14	6,97 ± 2,20 ^{a,x}	10,10 ± 2,77 ^{a,y}	7,97 ± 2,24 ^{a,y}
28	6,07 ± 1,75 ^{a,x}	9,26 ± 2,12 ^{a,y}	8,10 ± 3,50 ^{a,y}
42	7,37 ± 1,92 ^{a,x}	6,80 ± 1,02 ^{a,y}	9,13 ± 1,99 ^{a,y}
56	7,80 ± 1,99 ^{a,x}	7,03 ± 1,85 ^{a,y}	7,50 ± 2,69 ^{a,y}
70	4,40 ± 1,51 ^{a,x}	8,73 ± 1,83 ^{a,y}	8,43 ± 1,80 ^{a,y}
84	6,65 ± 2,05 ^{a,x}	7,00 ± 1,15 ^{a,y}	7,07 ± 1,10 ^{a,y}
98	6,05 ± 0,21 ^{a,x}	7,87 ± 2,01 ^{a,y}	7,07 ± 2,18 ^{a,y}

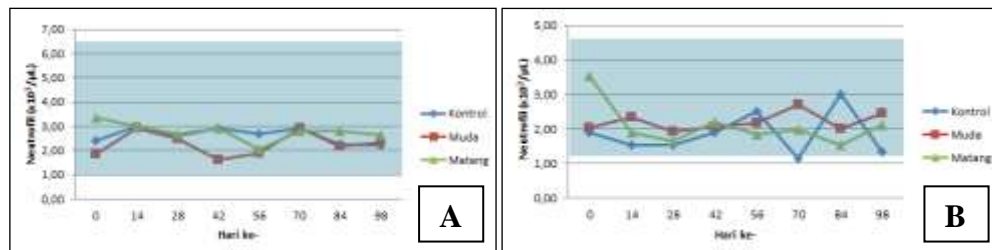
Keterangan:

¹ Huruf yang berbeda pada akhir angka menunjukkan adanya beda nyata pada tingkat kepercayaan 95% ($\alpha=0,05$)

² Notasi ^{xyz} menunjukkan perbedaan antarwaktu pengambilan data, sedangkan notasi ^{abc} menunjukkan perbedaan antarkelompok.

³ Rerata berat badan tikus yang ditampilkan dalam tabel diikuti dengan standar deviasi yang dinyatakan dengan tanda (\pm)

Kelompok perlakuan individu betina secara signifikan lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol. Buah luwungan memiliki kandungan senyawa saponin yang dapat bertindak sebagai immunomodulator (Tamamura dkk., 2012) sehingga kelompok perlakuan memiliki leukosit yang lebih tinggi daripada kontrol. Walaupun demikian, interaksi antarkelompok dan antarwaktu tidak signifikan (Sig. 0,521). Oleh karena itu dengan ada atau tidaknya pemberian filtrat buah luwungan selama masa uji (98 hari) tidak mempengaruhi jumlah leukosit.



Gambar 8. (A) Rerata neutrofil tikus jantan (*baseline*: 1-6,5 x10³/μl); (B) rerata neutrofil tikus betina (*baseline*: 1,2-4,6 x10³/μl).

Jumlah neutrofil cenderung stabil dan dipertahankan dalam batas bawah. Menurut Weiss dan Wardrop (2010) tikus normal dapat memiliki jumlah neutrofil yang rendah. Uji statistik menunjukkan jumlah neutrofil antarkelompok dan antarwaktu tidak signifikan (Tabel 19 dan 20). Neutrofil berperan dalam respon imun bawaan (Fitria dan Sarto, 2014). Rerata neutrofil yang berada pada kisaran normal pada batas bawah dan tidak signifikan antarkelompok dan antarwaktu menunjukkan bahwa pemberian buah luwungan tidak menimbulkan neutrofil menjadi aktif dan tikus tetap normal.

Tabel 19. Hasil Uji Statistik *Two Way* ANOVA Neutrofil Tikus Jantan Antarwaktu dan Antarkelompok

Hari ke-	Rerata Neutrofil Jantan berdasar Kelompok		
	Kontrol	Buah Muda	Buah Matang
0	2,40 ± 0,17 ^{a, x}	1,87 ± 0,76 ^{a, x}	3,37 ± 2,72 ^{a, x}
14	3,00 ± 1,47 ^{a, x}	2,93 ± 0,32 ^{a, x}	3,00 ± 1,91 ^{a, x}
28	2,60 ± 1,11 ^{a, x}	2,50 ± 0,87 ^{a, x}	2,70 ± 0,75 ^{a, x}
42	2,90 ± 2,21 ^{a, x}	1,63 ± 0,90 ^{a, x}	2,90 ± 0,17 ^{a, x}
56	2,70 ± 1,05 ^{a, x}	1,90 ± 0,20 ^{a, x}	2,03 ± 1,25 ^{a, x}
70	2,90 ± 1,60 ^{a, x}	2,93 ± 1,26 ^{a, x}	2,80 ± 1,06 ^{a, x}
84	2,27 ± 0,32 ^{a, x}	2,13 ± 0,76 ^{a, x}	2,77 ± 1,69 ^{a, x}
98	2,25 ± 1,20 ^{a, x}	2,33 ± 0,57 ^{a, x}	2,63 ± 1,37 ^{a, x}

Keterangan:

¹ Huruf yang berbeda pada akhir angka menunjukkan adanya beda nyata pada tingkat kepercayaan 95% ($\alpha=0,05$)

² Notasi ^{xyz} menunjukkan perbedaan antarwaktu pengambilan data, sedangkan notasi ^{abc} menunjukkan perbedaan antarkelompok.

³ Rerata berat badan tikus yang ditampilkan dalam tabel diikuti dengan standar deviasi yang dinyatakan dengan tanda (\pm)

Tabel 20. Hasil Uji Statistik *Two Way* ANOVA Neutrofil Tikus Betina Antarwaktu dan Antarkelompok

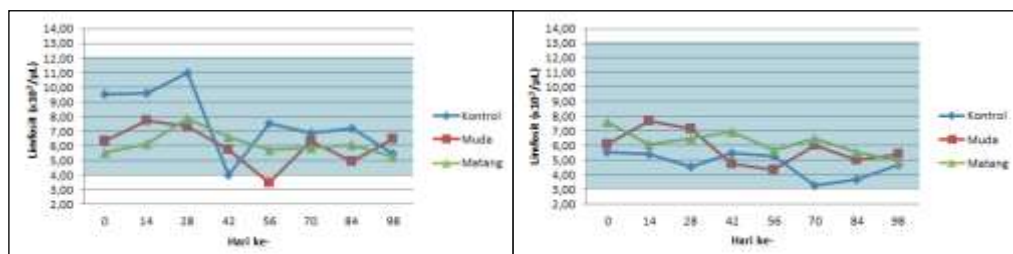
Hari ke-	Rerata Neutrofil Betina berdasar Kelompok		
	Kontrol	Buah Muda	Buah Matang
0	1,90 ± 0,70 ^{a, x}	2,02 ± 0,47 ^{a, x}	3,53 ± 0,95 ^{a, x}
14	1,53 ± 0,64 ^{a, x}	2,34 ± 0,67 ^{a, x}	1,93 ± 0,12 ^{a, x}
28	1,57 ± 0,40 ^{a, x}	1,94 ± 0,34 ^{a, x}	1,67 ± 0,59 ^{a, x}
42	1,90 ± 0,53 ^{a, x}	2,08 ± 0,22 ^{a, x}	2,20 ± 0,82 ^{a, x}
56	2,50 ± 0,56 ^{a, x}	2,15 ± 0,35 ^{a, x}	1,83 ± 0,45 ^{a, x}
70	1,13 ± 0,67 ^{a, x}	2,73 ± 1,17 ^{a, x}	2,00 ± 0,61 ^{a, x}
84	3,00 ± 2,12 ^{a, x}	2,00 ± 1,71 ^{a, x}	1,53 ± 0,21 ^{a, x}
98	1,35 ± 0,35 ^{a, x}	2,43 ± 0,49 ^{a, x}	2,13 ± 0,99 ^{a, x}

Keterangan:

¹ Huruf yang berbeda pada akhir angka menunjukkan adanya beda nyata pada tingkat kepercayaan 95% ($\alpha=0,05$)

² Notasi ^{xyz} menunjukkan perbedaan antarwaktu pengambilan data, sedangkan notasi ^{abc} menunjukkan perbedaan antarkelompok.

³ Rerata berat badan tikus yang ditampilkan dalam tabel diikuti dengan standar deviasi yang dinyatakan dengan tanda (\pm)



Gambar 8. (A) Rerata limfosit tikus jantan (*baseline*: 4,14-12,15 $\times 10^3/\mu\text{L}$); (B) rerata limfosit tikus betina (*baseline*: 3,1-13,12 $\times 10^3/\mu\text{L}$).

Jumlah limfosit berfluktuasi dan terdapat titik yang mengalami penurunan di titik batas kisaran normal, tetapi penurunan tidaklah signifikan. Penurunan limfosit apat disebabkan adanya keterlibatan timus yang seringkali diinterpretasikan berhubungan dengan stress dan berhubungan dengan penurunan limfosit (Weiss dan Wardrop, 2010). Kelompok kontrol individu jantan secara signifikan lebih tinggi daripada kelompok perlakuan. Tingginya limfosit pada kelompok kontrol digunakan sebagai tindakan preventif untuk mencegah antigen yang masuk. Selain itu, jumlah limfosit hari ke-0 kelompok kontrol berbeda dengan kelompok perlakuan menyebabkan signifikansi tersebut. Meskipun demikian, interaksi antarkelompok dan antarwaktu tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan (Sig. 0,862) sehingga dengan ada atau tidaknya pemberian perlakuan pada hewan uji tidak menimbulkan stress bagi tikus.

Adanya kandungan flavonoid dalam buah luwungan yang dapat membantu menangkal radikal bebas sehingga sistem pertahanan tubuh dipertahankan dalam kisaran normal pada batas bawah (Sundaryono, 2011) juga mungkin memengaruhi jumlah limfosit. Jumlah limfosit individu betina antarkelompok dan antarwaktu tidak signifikan sehingga pemberian buah luwungan muda dan matang tidak menyebabkan peningkatan respon imun spesifik sehingga aman untuk digunakan.

Tabel 21. Hasil Uji Statistik *Two Way* ANOVA Limfosit Tikus Jantan Antarwaktu dan Antarkelompok

Hari ke-	Rerata Limfosit Jantan berdasar Kelompok		
	Kontrol	Buah Muda	Buah Matang
0	9,50 ± 3,32 ^{a,y}	6,37 ± 0,61 ^{a,x}	5,53 ± 1,63 ^{a,x}
14	9,60 ± 1,35 ^{a,y}	7,73 ± 1,48 ^{a,x}	6,10 ± 1,76 ^{a,x}
28	11,00 ± 3,50 ^{a,y}	7,30 ± 2,52 ^{a,x}	7,87 ± 0,90 ^{a,x}
42	6,63 ± 3,19 ^{a,y}	5,73 ± 2,65 ^{a,x}	6,63 ± 1,16 ^{a,x}
56	7,53 ± 1,64 ^{a,y}	3,50 ± 0,5652 ^{a,x}	5,77 ± 3,4552 ^{a,x}
70	6,90 ± 3,16 ^{a,y}	6,37 ± 4,72 ^{a,x}	5,90 ± 2,02 ^{a,x}
84	7,20 ± 1,49 ^{a,y}	5,00 ± 2,0352 ^{a,x}	6,07 ± 3,1752 ^{a,x}
98	5,40 ± 2,69 ^{a,y}	6,50 ± 1,5552 ^{a,x}	5,27 ± 1,6252 ^{a,x}

Keterangan:

¹ Huruf yang berbeda pada akhir angka menunjukkan adanya beda nyata pada tingkat kepercayaan 95% ($\alpha=0,05$)

² Notasi ^{xyz} menunjukkan perbedaan antarwaktu pengambilan data, sedangkan notasi ^{abc} menunjukkan perbedaan antarkelompok.

³ Rerata berat badan tikus yang ditampilkan dalam tabel diikuti dengan standar deviasi yang dinyatakan dengan tanda (\pm)

Tabel 22. Hasil Uji Statistik *Two Way* ANOVA Limfosit Tikus Betina Antarwaktu dan Antarkelompok

Hari ke-	Rerata Limfosit Betina berdasar Kelompok		
	Kontrol	Buah Muda	Buah Matang
0	5,50 ± 2,31 ^{a, x}	6,12 ± 2,70 ^{a, x}	7,60 ± 4,08 ^{a, x}
14	5,43 ± 1,63 ^{a, x}	7,66 ± 2,44 ^{a, x}	6,03 ± 2,15 ^{a, x}
28	4,50 ± 1,54 ^{a, x}	7,10 ± 2,09 ^{a, x}	6,43 ± 2,97 ^{a, x}
42	5,47 ± 1,47 ^{a, x}	4,73 ± 0,96 ^{a, x}	6,93 ± 1,38 ^{a, x}
56	5,30 ± 1,61 ^{a, x}	4,35 ± 1,91 ^{a, x}	5,67 ± 2,32 ^{a, x}
70	3,27 ± 0,86 ^{a, x}	6,00 ± 1,15 ^{a, x}	6,43 ± 1,75 ^{a, x}
84	3,65 ± 0,07 ^{a, x}	5,00 ± 1,28 ^{a, x}	5,53 ± 1,16 ^{a, x}
98	4,70 ± 0,14 ^{a, x}	5,43 ± 2,14 ^{a, x}	4,93 ± 3,16 ^{a, x}

Keterangan:

¹ Huruf yang berbeda pada akhir angka menunjukkan adanya beda nyata pada tingkat kepercayaan 95% ($\alpha=0,05$)

² Notasi ^{xyz} menunjukkan perbedaan antarahari pengambil data, sedangkan notasi ^{abc} menunjukkan perbedaan antarperlakuan.

³ Rerata berat badan tikus yang ditampilkan dalam tabel diikuti dengan standar deviasi yang dinyatakan dengan tanda (\pm)

SIMPULAN

Berdasarkan penelitian toksisitas subkronis filtrat buah luwungan (*Ficus hispida*) muda dan matang pada tikus putih Galur Wistar melalui parameter profil hematologis yang telah dilakukan maka dapat disimpulkan bahwa pemberian filtrat buah muda dan matang tidak bersifat toksik dan tidak mempengaruhi profil eritrosit, jumlah trombosit dan profil leukosit selama 98 hari pengujian.

SARAN

1. Perlu dilakukan pengujian toksisitas kronis (\pm 2 tahun) untuk mengetahui efek jangka panjang penggunaan filtrat buah luwungan muda dan matang dan buah luwungan muda dan matang dapat diintegrasikan menjadi nutrasetika dan produk fitofarmaka.
2. Dilakukannya pembuatan apusan *smear* terhadap profil eritrosit, profil trombosit, dan profil leukosit serta *mixed* agar dapat diketahui secara lebih mendalam efek dari penggunaan filtrat buah luwungan muda dan matang.
3. Perlu skrining dan penelitian senyawa fitokimia lain untuk mengetahui dan menggali manfaat lain dari buah luwungan.

DAFTAR PUSTAKA

- Aiache, J.M 1993. *Farmasetika 2*. Airlangga University Press, Surabaya. Halaman 87-89.
- Ajie, R.B. 2015. White Dragon Fruit (*Hylocereus undatus*) Potential As Diabetes Mellitus Treatment. *Journal Majority*, 4(1): 69-72.
- Ali, A.A., Ismoyowati, dan Indrasanti, D. 2013. Jumlah eritrosit, kadar hemoglobin dan hematokrit pada berbagai jenis itik lokal terhadap penambahan probiotik dalam ransum. *Jurnal Ilmiah Peternakan* 1(3): 1001-1013.
- Ali, A.A., Ismoyowati, dan Indrasanti, D. 2013. Jumlah eritrosit, kadar hemoglobin dan hematokrit pada berbagai jenis itik lokal terhadap penambahan probiotik dalam ransum. *Jurnal Ilmiah Peternakan* 1(3): 1001-1013.
- Apriandi, A. 2013. Toksisitas Akut dan Subkronis Ekstrak Air dan Metanol Kerang Lamis (*Meretix meretix* Linn.) secara In Vivo pada Tikus Sprague Dawley. *Tesis S-2*. Program Studi Teknologi Hasil Perairan Institut Pertanian Bogor, Bogor.
- Bastiawan, D; A. Wahid; M. Alifudin, dan I. Agustawan. 2001. Gambaran darah Lele dumbo (*Clarias spp.*) yang diinfeksi cendawan *Aphanomyces* sp pada pH yang berbeda. *Jurnal Penelitian Indonesia* 7(3): 44-47.
- Bloom, H. J., Van Tintelen, G., Van Vorstenbosch, C., Baumans, V., dan Beynen, A. 1996. Preference of Mice and Rats for Types of Bedding Material. *Laboratory Animal*, 30: 234-244.
- Cahyaningsih, U., Malichatin, H., dan Hediando, Y.E. 2007. Diferensial Leukosit pada Ayam setelah diinfeksi *Eimeria tenella* dan Pemberian Serbuk Kunyit (*Curcuma domestica*) Dosis Bertingkat. *Seminar Nasional Teknologi Peternakan dan Veteriner*. IPB, Bogor. Halaman 593-599.
- Chandra., P., Sachan, N., Chaudhary, A., Yadav, M., Kishore, K., Ghosh., A.K. 2013. Acute and Sub Chronic Toxicity Studies and Pharmacological Evaluation Of *Ficus bengalensis* L. (Family: Moraceae) on Scopolamine-Induce Memory Impairment in Experimental Animals. *Indian Journal of Drugs*, 1(1): 6-16.
- Dewoto, H.R. 2007. Pengembangan obat tradisional Indonesia menjadi fitofarmaka. *Majalah Kelokteran Indonesia*, 57(7): 205-211.
- Fitria, L., dan Sarto, M. 2014. Profil Hematologi Tikus (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769) Galur Wistar Jantan dan Betina Umur 4, 6, dan 8 Minggu. *Biogenesis* 2(2): 94-100.
- Fitria, L., Utami, I.D., dan Suranto, R.D.P. 2015. Uji Potensi buah Luwungan (*Ficus hispida* L.f) sebagai Penurun Kadar Kolesterol Darah dengan Hewan Model Tisus Wistar (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769)

- Hiperlipidemia. *Laporan Penelitian Fakultas Biologi Dana BOPTN 2015*. Fakultas Biologi Universitas Gajah Mada Yogyakarta.
- Fitria, L., Utami, I.D., dan Suranto, R.D.P. 2015. Uji Potensi buah Luwangan (*Ficus hispida* L.f) sebagai Penurun Kadar Kolesterol Darah dengan Hewan Model Tisus Wistar (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769) Hiperlipidemia. *Laporan Penelitian Fakultas Biologi Dana BOPTN 2015*. Fakultas Biologi Universitas Gajah Mada Yogyakarta.
- Francis, G., Kerem, Z., Makkar, H.P.S., Becker, K. 2002. The biological action of saponins in animal systems: a review. *British Journal of Nutrition*, 88: 587–605.
- Gafur, M. A. 2014. Isolasi dan identifikasi Senyawa Flavonoid dari daun Jamblang (*Syzygium cumini*). *Skripsi S1*. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan dan Alam Universitas Negeri Gorontalo, Gorontalo.
- Gilani, A.H., Mehmood, M.H., Janbaz, K.H, Khan, A.U., dan Saeed, S.A. 2008. Ethnopharmacological studies on antispasmodic and antiplatelet activities of *Ficus carica*. *Journal of Ethnopharmacology* 119 (1)1-5.
- Gregg., D., dan Goldschmidt-Clermont, P.J. 2003. Platelets and Cardiovascular Disease. *Circulation*, 108: 88-90.
- Ihedioha, J.I., Ugwuja, J.I., Noel-Uneke, O.A., Udeani, I.J., dan Daniel-Igwe, G. 2012. Reference Values for the Haematology Profile of Conventional Grade Outbred Albino Mice (*Mus musculus*) in Nsukka, Eastern Nigeria. *Animal Research International*, 9(2):1601-1612.
- Indrianti M.D., Tana, S., dan Mardiaty, S.M. 2015. Hematologi Kelinci (*Lepus* sp.) setelah Perlakuan Implantasi Material Stainless Steel Aisi 316L Selama 2,5 Bulan. *Buletin Anatomi dan Fisiologi*, 23(2): 79-87.
- Kunwar, R.M., dan Bussmann, R.W. 2006. Ficus (Fig) species in Nepal: a review of diversity and indigenous uses. *Lyonia*, 11 (1): 85-97.
- Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu. 2016. *Lembar Kerja Uji Kimia dan Kompilasi Data Laboratorium Pengujian LPPT-UGM*. Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu, Yogyakarta.
- Marinova, D., Ribarova, F., Atanassova, M. 2005. Total Phenolics and Total Flavonoids in Bulgarian Fruits And Vegetables. *Journal of the University of Chemical Technology and Metallurgy*, 40(3): 255-260.
- Marliana, S.D., Suryanti, V., dan Suyono. 2005. Skrining fitokimia dan analisis kromatografi lapis tipis komponen kimia buah labu siam (*Sechium edule* Jacq. Swartz.) dalam ekstrak etanol. *Biofarmasi*, 3(1): 26-31.
- Menteri Kesehatan Republik Indonesia. 1992. *Pedoman Fitofarmaka Menteri Kesehatan Republik Indonesia*. Menteri Kesehatan RI, Jakarta. Halaman 8.
- Michealson, S.M., dan Lin J.C. 1987. Biological Effects and Health Implications of Radiofrequency Radiation. Springer Science, New York. Halaman 498.

- Mitruka, B.M., dan Rawnsley, H.M. 1981. *Hematological References Values of Normal Albino Rats*. Dalam: *Clinical Biochemical and Hematological Reference Values in Normal Experimental Animals and Normal Humans*. Masson Pub. Inc. Year Book Medical Pub. Inc. Chicago. Halaman 63-65.
- Ningsih, D.R., Zufahair, dan Purwati. 2014. Potensi ekstrak daun kamboja (*Plumera alba* L.) sebagai antibakteri dan identifikasi golongan senyawa bioaktifnya. *Molekul*, 9(2):101-109.
- Organisation for Economic Co-operation and Development. 1998. *OECD Guideline for Testing of Chemicals No. 408: Repeated Dose 90-day Oral Toxicity Study in Rodents*. The Organisation for Economic Co-operation and Development. Halaman 1-10.
- Organisation for Economic Co-operation and Development. 1998. *OECD Guideline for Testing of Chemicals No. 408: Repeated Dose 90-day Oral Toxicity Study in Rodents*. The Organisation for Economic Co-operation and Development. Halaman 1-10.
- Sundaryono, A. 2011. Uji aktivitas senyawa flavonoid total dari *Gynura segetum* (Lour) terhadap peningkatan eritrosit dan penurunan leukosit pada mencit (*Mus musculus*). *Jurnal Extracta*, 9(2):8-16.
- Sundaryono, A. 2011. Uji aktivitas senyawa flavonoid total dari *Gynura segetum* (Lour) terhadap peningkatan eritrosit dan penurunan leukosit pada mencit (*Mus musculus*). *Jurnal Extracta*, 9(2):8-16.
- Suranto, R.D.P. 2016. Profil Hematologis Tikus Putih (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769) Wistar Dislipidemia dengan Pemberian Air Perasan Buah Luwungan (*Ficus hispida* L.f) *Per Oral*. Naskah Skripsi S-1. Fakultas Biologi Universitas Gajah Mada Yogyakarta.
- Sutarjadi. 1992. *Tumbuhan Indonesia sebagai sumber Obat, Kosmetika, dan Jamu*. Prosiding Seminar dan Loka Karya Nasional Etnobotani. Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Surabaya.
- Syamsuhidayat, S.S., dan Jhonny, R.H. 1991. *Inventaris Tanaman Obat (I)*. Balitbangkes Depkes RI, Jakarta. Halaman 590.
- Tamamura, Y., Miyakoshi, M., dan Yamamoto, M. 2012. *Application of Saponin Containing Plants in Food and Cosmetics*. <http://www.intechopen.com/books/alternative-medicine/application-of-saponin-containing-plants-in-foods-and-cosmetics>. 25 Agustus 2016.
- Thomas, A.N.S. 1992. *Tanaman Obat Tradisional 2*. Kanisius, Yogyakarta. Halaman 9-10.
- Weiss, D.J., dan Wardrop K.J. 2010. *Schalm's Veterinary Hematology* 6th Edition. Wiley-Blackwell, USA. Halaman 78-84, 152-161.
- Wientarsih, I., Widhyari, S.D., dan Aryanti, T. 2013. Kombinasi Imbuhan Herbal Kunyit dan Zink dalam Pakan sebagai Alternatif Pengobatan Kolibasilosis pada Ayam Pedaging. *Jurnal Veteriner*, 14(3): 327-334.