

625

SKRIPSI :

WAHYUNINGTYAS T.S

**PENGARUH MEDROKSIPROGESTERON ASETAT  
TERHADAP FAKTOR PEMBEKUAN DARAH  
PADA TIKUS PUTIH ( Rattus norvegicus )**



**FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA**

**1988**

**SKRIPSI :**

**WAHYUNINGTYAS T.S**

**PENGARUH MEDROKSIPROGESTERON ASETAT  
TERHADAP FAKTOR PEMBEKUAN DARAH  
PADA TIKUS PUTIH ( Rattus norvegicus )**



**FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA**

**1988**



SKRIPSI :

PENGARUH MEDROKSIPROGESTERON ASETAT TERHADAP  
FAKTOR PEMBEKUAN DARAH PADA TIKUS PUTIH  
(Rattus norvegicus)

Oleh :

WAHYUNINGTYAS T.S

068110558

FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN

UNIVERSITAS AIRLANGGA

S U R A B A Y A

1 9 8 8

PENGARUH MEDROKSIPROGESTERON ASETAT TERHADAP  
FAKTOR PEMBekuAN DARAH PADA TIKUS PUTIH  
(Rattus norvegicus)


SKRIPSI

DISERAHKAN KEPADA FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN  
UNIVERSITAS AIRLANGGA SEBAGAI SALAH  
SATU SYARAT UNTUK MEMPEROLEH  
GELAR DOKTER HEWAN


OLEH

WAHYUNINGTYAS TRI SUNARWATI  
SURABAYA-JAWA TIMUR

DISETUJUI

  
(DRH. SOEPARTONO P., M.S.)

PEMBIMBING PERTAMA

  
(DR. SARMANU, M.S.)

PEMBIMBING KEDUA

FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN

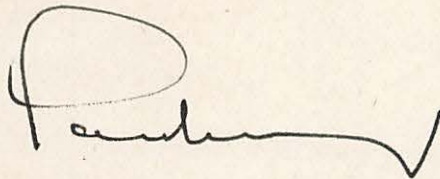
UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURABAYA

1988

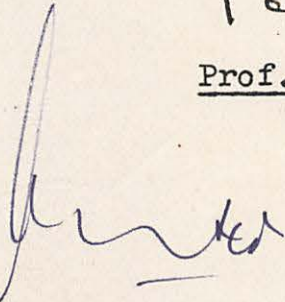
Setelah mempelajari dan menguji dengan sungguh-sungguh, kami berpendapat bahwa tulisan ini baik skope maupun kualitasnya dapat diajukan sebagai skripsi untuk memperoleh gelar DOKTER HEWAN.

Panitia Penguji :



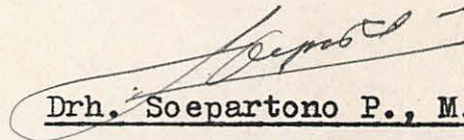
Prof. Dr. Soehartojo H., M.Sc.

Ketua



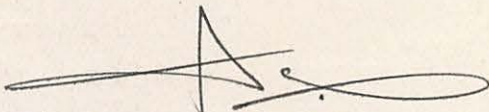
Drh. Mustahdi S., M.Sc.

Sekretaris



Drh. Soepartono P., M.S.

Anggota



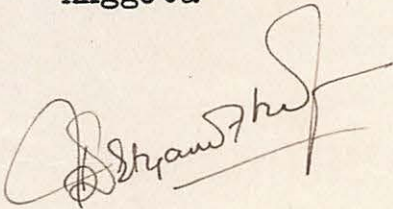
Dr. Sarmanu, M.S.

Anggota



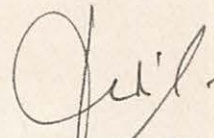
Drh. M. Zainal Arifin, M.S.

Anggota



Drh. Setyawati Sigit, M.S.

Anggota



Dr. Dedy Rifuliadi.

Anggota

Janganlah kamu berjalan di muka bumi ini  
dengan sombong, karena sesungguhnya  
kamu sekali-kali tidak dapat menembus bumi  
dan sekali-kali kamu tidak akan sampai  
setinggi gunung.

(Q.S. Al Israa': 37)

Penulis dilahirkan

di Surabaya, 28 Pebruari 1964.

Dari Ayah Soenardjo dan Ibu Soekotjowati.

Anak ketiga dari enam bersaudara.

Masuk FKH - UNAIR, Juli 1981.

Lulus Sarjana Kedokteran Hewan, 15 Januari 1987.

Lulus Dokter Hewan, 29 Oktober 1988.

Terima kasih Allah,  
Ayah-Bundaku,  
Guru dan Dosenku,  
Kakak-Adikku,  
Saudaraku, dan  
Sahabatku terkasih.



## KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, atas rahmat Allah SWT, penulis telah berhasil menyelesaikan penyusunan skripsi ini. Skripsi ini disusun berdasarkan hasil penelitian yang telah dilaksanakan penulis dengan didukung beberapa literatur penunjang. Penulisan ini disajikan sebagai salah satu syarat guna memperoleh gelar dokter hewan pada Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya.

Terima kasih yang setulus-tulusnya penulis sampaikan kepada :

Bapak Drh. Soepartono Partosoewignyo, M.S. (Kepala Lab. Patologi Klinik Kedokteran Hewan Universitas Airlangga) sebagai pembimbing pertama, dan Bapak Dr. Sarmanu (Dosen anatomi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga) sebagai pembimbing kedua.

Sahabat-sahabat penulis serta semua pihak yang telah memberikan dorongan semangat dan bantuannya hingga terselesainya penulisan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan dalam penulisan skripsi ini, maka demi perbaikan penulis mengharapkan kritik dan sarannya.

Akhirnya penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembaca.

Surabaya, Agustus 1988

Penulis

## DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR . . . . .	i
DAFTAR ISI . . . . .	ii
DAFTAR TABEL . . . . .	iii
DAFTAR GAMBAR . . . . .	iv
DAFTAR LAMPIRAN . . . . .	v
BAB I : PENDAHULUAN . . . . .	1
BAB II : TINJAUAN PUSTAKA	
Medroksiprogesteron Asetat . . . . .	5
Pembekuan Darah dan Permasalahannya	7
Mekanisme Umum Pembekuan Darah . . .	11
Mekanisme Intrinsik yang Mengawali Pembekuan Darah . . . . .	12
Mekanisme Ekstrinsik yang Mengawali Pembekuan Darah . . . . .	12
Pengaruh Hormon Steroid Terhadap Sis- tem Pembekuan Darah . . . . .	15
BAB III : MATERI DAN METODE	
Materi Penelitian . . . . .	17
Metode Penelitian . . . . .	19
BAB IV : HASIL PENELITIAN . . . . .	24
BAB V : PEMBAHASAN . . . . .	27
BAB VI : KESIMPULAN DAN SARAN . . . . .	30
RINGKASAN . . . . .	31
DAFTAR PUSTAKA . . . . .	33

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Faktor-faktor pembekuan plasma dan sinonimnya . . . . .	10
2. Susunan ransum anak ayam petelur "521" produksi PT. Charoen Pokphand Indonesia Animal Feed mill Co. Ltd. Jakarta . . . . .	18
3. Pengelompokan tikus disusun berdasarkan perlakuan dan selang waktu penyuntikan . . . . .	20
4. Rata-rata pengukuran APTT tikus putih betina yang disuntik Medroksiprogesteron Asetat	24
5. Rata-rata pengukuran PPT tikus putih betina yang disuntik Medroksiprogesteron Asetat	25
6. Hasil pengukuran APTT (faktor pembekuan intrinsik) pada tikus putih betina yang disuntik Medroksiprogesteron Asetat (MPA) dalam satuan detik . . . . .	37
7. Hasil pengukuran PPT (faktor pembekuan ekstrinsik) pada tikus putih betina yang disuntik Medroksiprogesteron Asetat (MPA) dalam satuan detik . . . . .	39

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Rumus bangun Medroksiprogesteron Asetat . .	5
2. Skema perubahan protrombin menjadi trombin dan polimerisasi fibrinogen menjadi benang-benang fibrin . . . . .	11
3. Pengaktifan faktor X oleh langkah-langkah jalan pembekuan intrinsik dan ekstrinsik. .	14

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran

Halaman

1. Hasil pengukuran APTT (faktor pembekuan intrinsik) pada tikus putih betina yang disuntik Medroksiprogesteron Asetat (MPA) dalam satuan detik . . . . . 37
2. Hasil pengukuran PPT (faktor pembekuan ekstrinsik) pada tikus putih betina yang disuntik Medroksiprogesteron Asetat (MPA) dalam satuan detik . . . . . 39

## BAB I

### PENDAHULUAN

Anjing dan kucing merupakan hewan piaraan dan kesayangan suatu keluarga, namun bilamana populasinya tidak terkendali akan menimbulkan suatu permasalahan. Telah diketahui anjing dan kucing dapat bertindak sebagai host berbagai penyakit, sehingga baik secara langsung maupun tidak langsung dapat berpengaruh pada kesehatan manusia di sekitarnya.

Salah satu alternatif untuk menanggulangi permasalahan di atas, diperlukan upaya pembatasan kelahiran. Upaya pembatasan kelahiran anjing dan kucing yang sering dilakukan pada praktek kedokteran hewan adalah dengan cara menggunakan kontrasepsi suntik, yakni memakai preparat injeksi progesteron sintetik.

Medroksiprogesteron Asetat (MPA) atau Depot Medroksiprogesteron Asetat (DMPA) adalah jenis progesteron sintetik yang sering digunakan sebagai kontrasepsi. Penggunaan kontrasepsi ini cukup praktis dan efektif, karena hanya diberikan tiga bulan sekali dengan cara suntikan intra muskuler. Bekerjanya hormon sintetik tersebut sama dengan hormon progesteron alamiah. Progesteron yang digunakan sebagai kontrasepsi oral yang diberikan setiap hari, efektifitasnya hanya kira-kira 24 jam. Efektifitas tersebut dapat diperpanjang dengan memasukkan ke dalam larutan pembawa yang dapat melepaskan

hormon itu secara perlahan-lahan (Liskin dan Quillin , 1984).

Di samping adanya keuntungan, beberapa peneliti melaporkan bahwa pemberian MPA yang berulang-ulang mempunyai pengaruh sampingan, antara lain obesitas (kegemukan), meningkatnya kadar glukosa darah, meningkatnya kadar kolesterol darah, hipertensi dan tromboflebitis atau tromboembolis (Anonimus, 1977; Anonimus, 1985; Wuryandini, 1988).

Laporan mengenai kasus tromboembolis pada wanita yang menggunakan kontrasepsi hormon (estrogen , progesteron, maupun kombinasi keduanya) semakin menjadikan perhatian para ahli. Beberapa ahli berpendapat bahwa kemungkinan ada hubungan antara pemakaian preparat kontrasepsi hormonal dengan problem timbulnya trombosis (Brakman dkk., 1967).

Pemberian preparat progesteron yang dikombinasi dengan estrogen meningkatkan beberapa faktor pembekuan darah dan terjadi hiperkoabilitas plasma darahnya (Soebredo, 1963; Egeberg dan Owren, 1963; Mink dkk., 1974).

Peneliti lain melaporkan adanya kejadian komplikasi tromboflebitis dan tromboembolis pada wanita yang mendapatkan suntikan Depot Medroksiprogesteron Asetat (Soichet, 1969; Powell dan Seymour, 1971).

Guyton (1982) berpendapat bahwa faktor predisposisi timbulnya trombosis antara lain ialah adanya lesi

intima pembuluh darah, berubahnya kecepatan aliran darah lokal, jumlah dan daya lekat trombosit serta adanya gangguan faktor pembekuan darah.

Demikian dikemukakan juga oleh Gan dkk. (1980) , bahwa timbulnya emboli berhubungan dengan sklerosis pembuluh darah, dan akan dipermudah dengan adanya peninggian fraksi lipid darah atau adanya gangguan faktor pembekuan darah.

Terdorong oleh hal-hal di atas, penulis ingin mengetahui sejauh mana Medroksiprogesteron Asetat mempengaruhi faktor-faktor pembekuan darah.

Telah diketahui mekanisme pembekuan darah senantiasa diawali oleh dua jalan, yakni jalan intrinsik dan jalan ekstrinsik, maka adanya kelainan pada faktor pembekuan darah dapat diketahui dengan melakukan pengukuran Activated Partial Tromboplastin Time (APTT) untuk jalan intrinsik dan Plasma Protrombin Time (PPT) untuk jalan ekstrinsik (Harper, 1970; Schalm dkk., 1975).

Tujuan penelitian ini ialah untuk mengetahui pengaruh pemberian Medroksiprogesteron Asetat berulang-ulang selama periode tertentu terhadap faktor pembekuan darah tikus putih betina.

Hasil penelitian ini diharapkan cukup bermakna di bidang klinis khususnya pemakaian preparat Medroksiprogesteron Asetat agar lebih berhati-hati, jika dijumpai adanya kelainan faktor pembekuan darah.



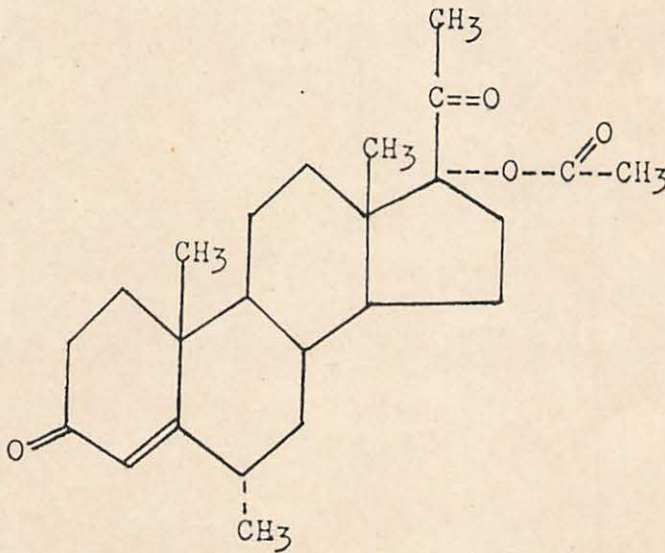
Hipotesis yang diajukan adalah ada pengaruh pemakaian preparat Medroksiprogesteron Asetat terhadap faktor pembekuan darah intrinsik maupun ekstrinsik pada tikus putih betina (Rattus norvegicus).

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### Medroksiprogesteron Asetat

Medroksiprogesteron Asetat merupakan senyawa progesteron sintetik, yang susunan kimiawinya adalah 6 $\alpha$ -Metil-17 $\alpha$ -Asetoksiprogesteron (Gambar 1). Mempunyai berat molekul 386,5 dan titik lelehnya dicapai pada temperatur 205-209°C. Daya larutnya dalam air kurang dari 1 mg/ml (Vecchio, 1976).



Gambar 1. Rumus bangun Medroksiprogesteron Asetat (Vecchio, 1976).

Preparat Depot Medroksiprogesteron Asetat tersedia dalam bentuk suspensi mikrokristal, yang kemampuannya tergantung pada derajat titik lelehnya (Topozoda dan Hafez, 1980).

Di dalam perdagangan preparat Depot Medroksipro - gesteron Asetat tersedia dengan konsentrasi 50, 100, 150 dan 400 mg/ml (Vecchio, 1976).

Medroksiprogesteron Asetat setelah disuntikkan intra muskuler akan membentuk depot di tempat penyuntikan, kemudian sedikit demi sedikit diserap ke dalam pembuluh darah. Setelah sampai di hati senyawa ini mengalami metabolisme menjadi senyawa pregnanediol, kemudian metabolit ini dibawa ke usus melalui saluran empedu, dan akhirnya dikeluarkan bersama-sama urin dan faeses (Vecchio, 1976).

Dalam studi progesteron, dikatakan bahwa jaringan lemak dapat menjadi depot (gudang) progesteron. Hal ini ditemukan pada penyuntikan progesteron berciri  $C^{14}$  pada wanita yang menderita abortus habitualis, beberapa jam kemudian ditemukan sebagian besar progesteron tersebut berada di dalam jaringan lemak (Partodihardjo, 1982).

Penyerapan Medroksiprogesteron Asetat (MPA) berjalan pelan, seperti dikemukakan Bryan (1973), bahwa anjing disuntik MPA dosis 100 mg secara sub kutan, ternyata 7 bulan setelah itu 0,2 % MPA masih ditemukan di tempat penyuntikan.

Pada kera yang disuntik MPA dosis 15 mg secara intra muskuler, dengan menggunakan metode Radioimmuno - Assay diketahui kadar MPA dalam darah masih dapat terukur setelah 30-45 hari penyuntikan (Cornette dkk., 1971).

Mekanisme kerja Medroksiprogesteron Asetat untuk maksud kontrasepsi ada tiga macam, yaitu (1) Mencegah terjadinya ovulasi dengan cara menekan faktor pengeluaran FSH pada kelenjar pituitaria di hipotalamus, (2) Menebalkan lendir serviks sehingga merupakan barrier yang menyulitkan penetrasi sperma ke dalam uterus, (3) Menipiskan lapisan endometrium sehingga kurang baik untuk nidasi blastosis seandainya blastosis benar-benar masuk uterus (Vecchio, 1976; Anonimus, 1977; Topozoda dan Hafez, 1980; Liskin dan Quillin, 1984).

#### Pembekuan Darah dan Permasalahannya

Pembekuan darah merupakan salah satu reaksi dari serangkaian kompleks peristiwa fisiologis hemostasis atau penghentian perdarahan, yaitu melalui pembentukan massa bekuan darah.

Adanya proses hemostasis sangat berguna untuk melindungi individu dari perdarahan masif sekunder akibat trauma. Dalam keadaan abnormal, dapat terjadi perdarahan yang terus menerus ataupun trombosis (penyumbatan pada cabang-cabang vaskuler) yang dapat mengancam kehidupan.

Perdarahan hebat dapat disebabkan oleh defisiensi salah satu atau beberapa faktor pembekuan darah. Demikian sebaliknya apabila faktor-faktor pembekuan darah diproduksi secara berlebihan maka viskositas darah akan

meningkat, keadaan tersebut mengakibatkan kecepatan aliran darah berkurang, sehingga lebih cenderung untuk membentuk trombi ataupun emboli (Guyton, 1982; Price dan Wilson, 1984).

Menurut Guyton (1982), sebab-sebab tromboemboli adalah (1) Setiap keadaan yang menyebabkan permukaan endotel pembuluh darah menjadi kasar, seperti disebabkan oleh arteriosklerosis, infeksi atau trauma, (2) Apabila aliran darah yang melalui pembuluh sangat lambat, sehingga konsentrasi prokoagulan (faktor-faktor pembekuan darah) sering cukup tinggi untuk mengawali pembekuan.

Tromboflebitis merupakan peradangan vena disertai trombosis vena. Faktor yang merupakan predisposisi timbulnya tromboflebitis adalah (1) Stasis vena atau penimbunan darah, (2) Kerusakan lapisan endotel vena serta (3) Hiperkoabilitas darah (Price dan Wilson, 1984).

Hiperkoabilitas adalah suatu keadaan yang cenderung untuk membeku, dapat disebabkan oleh peningkatan viskositas darah (Guyton, 1982; Price dan Wilson, 1984).

Pada proses penghentian darah (hemostasis), ada tiga proses utama yang bertanggung jawab, yaitu (1) Vasokonstriksi sementara, (2) Reaksi trombosit yang terdiri dari adhesi, reaksi pelepasan dan agregasi trombosit, dan (3) Pengaktifan faktor-faktor pembekuan (Price dan Wilson, 1984).

Segera saat pembuluh cedera respon cepat adalah vasokonstriksi, kemudian diikuti adhesi (perlekatan)

trombosit-trombosit pada dinding kolagen pembuluh darah yang cedera, lalu oleh trombosit dilepaskan ADP (Adenosin Difosfat). ADP tersebut kemudian mengaktifkan trombosit-trombosit yang berdekatan, sehingga mereka mengalami agregasi (pengumpulan). Selain itu faktor 3 trombosit dari membrana trombosit turut mempercepat terjadinya sumbat trombosit. Namun sumbat trombosit ini sifatnya masih longgar, selanjutnya akan diperkuat oleh filamen protein, yang biasa disebut fibrin (Breazile, 1971; Schalm dkk., 1975; Price dan Wilson, 1984; Parry, 1985).

Pembekuan fibrin dimulai dengan perubahan faktor X menjadi faktor Xa, sebagai bentuk aktif faktor X.

Faktor X ini diaktifkan melalui dua rangkaian reaksi, yaitu jalan intrinsik dan jalan ekstrinsik (Gambar 3).

Pada kedua rangkaian reaksi tersebut, berperan sejumlah protein yang dinamakan faktor-faktor pembekuan plasma, yang terkecuali faktor III (tromboplastin jaringan) dan faktor IV (ion Kalsium) adalah merupakan protein plasma yang bersirkulasi dalam darah sebagai molekul molekul non aktif (Schalm dkk., 1975; Guyton, 1982; Price dan Wilson, 1984).

Tromboplastin jaringan disuplai oleh jaringan, sangat penting dalam mengawali reaksi pembekuan, karena disuplai dari luar sirkulasi itu sendiri (Harper dkk., 1979). Kehadiran ion Ca sangat diperlukan dalam proses pembekuan darah, jadi harus didapatkan pada protrombin, yang untuk

pembentukan trombin, selanjutnya trombin bereaksi dengan fibrinogen membentuk endapan darah fibrin (Williams , 1968; Harper dkk., 1979). Tabel 1. menunjukkan faktor-faktor pembekuan plasma beserta sinonimnya menggunakan nomor-nomor Romawi yang sudah diterima dan dibakukan secara internasional.

Tabel 1. Faktor-faktor pembekuan plasma dan sinonimnya

Faktor	Sinonim
I	Fibrinogen
II	Protrombin
III	Tromboplastin Jaringan
IV	Kalsium
V	Plasma Aselerator Globulin
VII	Aselerator Konversi Protrombin Serum
VIII	Anti Hemofilik Globulin (AHG)
IX	Plasma Tromboplastin Komponen (PTC), Faktor Christmas
X	Faktor Stuart-Prower
XI	Plasma Tromboplastin Antecedent (PTA)
XII	Faktor Hageman
XIII	Faktor Penstabil Fibrin

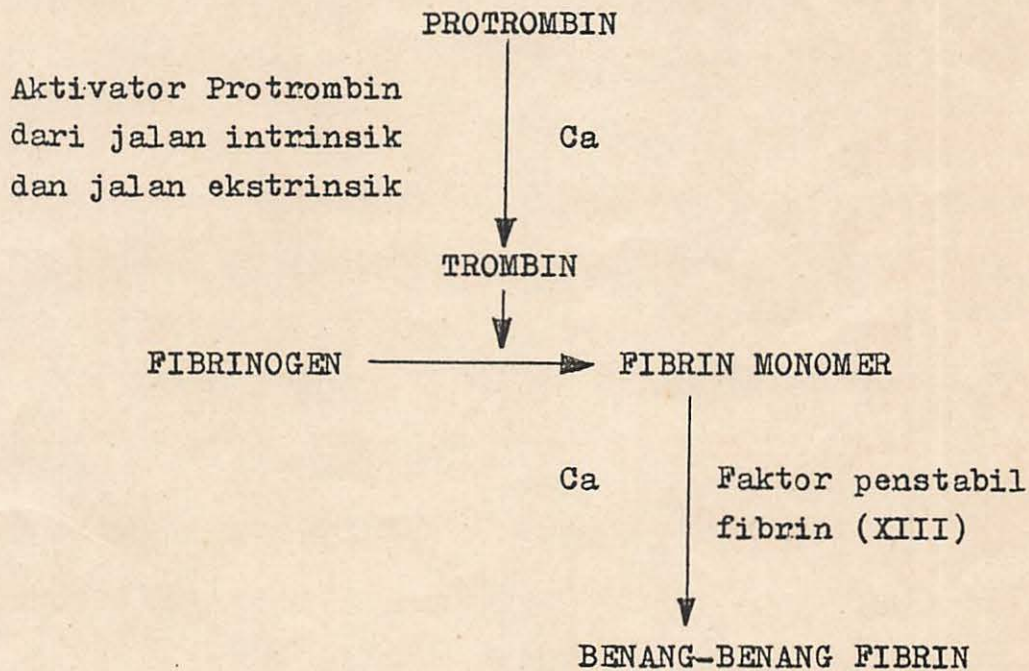
Sumber : Price dan Wilson (1984).

Semua faktor pembekuan, kecuali faktor VIII dan mungkin faktor XI dan XIII disintesis oleh hati, sedangkan faktor VIII mungkin disintesis oleh Retikulo

Endotelial Sistem (Price dan Wilson , 1984).

Mekanisme Umum Pembekuan Darah

Pembekuan darah berlangsung dalam tiga tahapan , yaitu (1) Terbentuknya zat aktivator protrombin melalui dua rangkaian reaksi, yaitu jalan intrinsik dan ekstrinsik, (2) Aktivator protrombin tersebut mengaktifkan perubahan protrombin menjadi trombin, (3) Trombin sebagai enzim proteolitik mengkatalisis perubahan fibrinogen menjadi benang-benang fibrin yang akan menjaring bekuan itu sendiri (Schalm dkk., 1975; Guyton, 1982; Price dan Wilson, 1984).



Gambar 2. Skema perubahan protrombin menjadi trombin, dan polimerisasi fibrinogen menjadi benang-benang fibrin (Guyton, 1982).



### Mekanisme Intrinsik yang mengawali Pembekuan Darah

Diberi nama jalan intrinsik, karena ia memerlukan faktor-faktor yang terdapat dalam sistim vaskular atau plasma. Mekanisme ini terjadi karena trauma darah atau gangguan komposisi darah yang menyebabkan terganggunya faktor XII dan trombosit, seperti bersentuhan dengan kolagen atau dengan permukaan yang basah seperti gelas maka terjadilah konfigurasi baru yang mengubah faktor XII menjadi enzim proteolitik yang disebut faktor XII aktif dan terjadi pula pelepasan fosfolipid trombosit yang disebut faktor 3 trombosit. Faktor XII aktif ini kemudian mengaktifkan faktor XI menjadi faktor XI aktif, lalu faktor XI aktif ini mengaktifkan faktor IX menjadi faktor IX aktif, akhirnya faktor IX aktif tersebut bekerja sama dengan faktor VIII dan fosfolipid trombosit untuk mengaktifkan faktor X menjadi faktor X aktif. Lalu faktor X aktif ini dengan peranan faktor V, fosfolipid trombosit dan dibantu ion Ca membentuk kompleks aktivator protrombin (Gambar 3).

### Mekanisme Ekstrinsik yang mengawali Pembekuan Darah

Sesuai dengan namanya, ia memerlukan faktor-faktor jaringan (tromboplastin jaringan) yang tidak terdapat pada plasma itu sendiri. Mekanisme ini terjadi karena darah bersentuhan dengan jaringan yang trauma (kasar) , sehingga jaringan tersebut mengeluarkan 2 faktor, yaitu

faktor jaringan yang merupakan enzim proteolitik dan fosfolipid jaringan. Kemudian faktor enzim proteolitik berikatan dengan faktor VII. Ikatan kompleks ini dengan dibantu fosfolipid jaringan bekerja sama untuk mengaktifkan faktor X menjadi faktor X aktif. Setelah terbentuk faktor X aktif ditambah peranan faktor V dan fosfolipid jaringan serta peranan ion Ca, maka terbentuklah kompleks aktivator protrombin (Gambar 3).

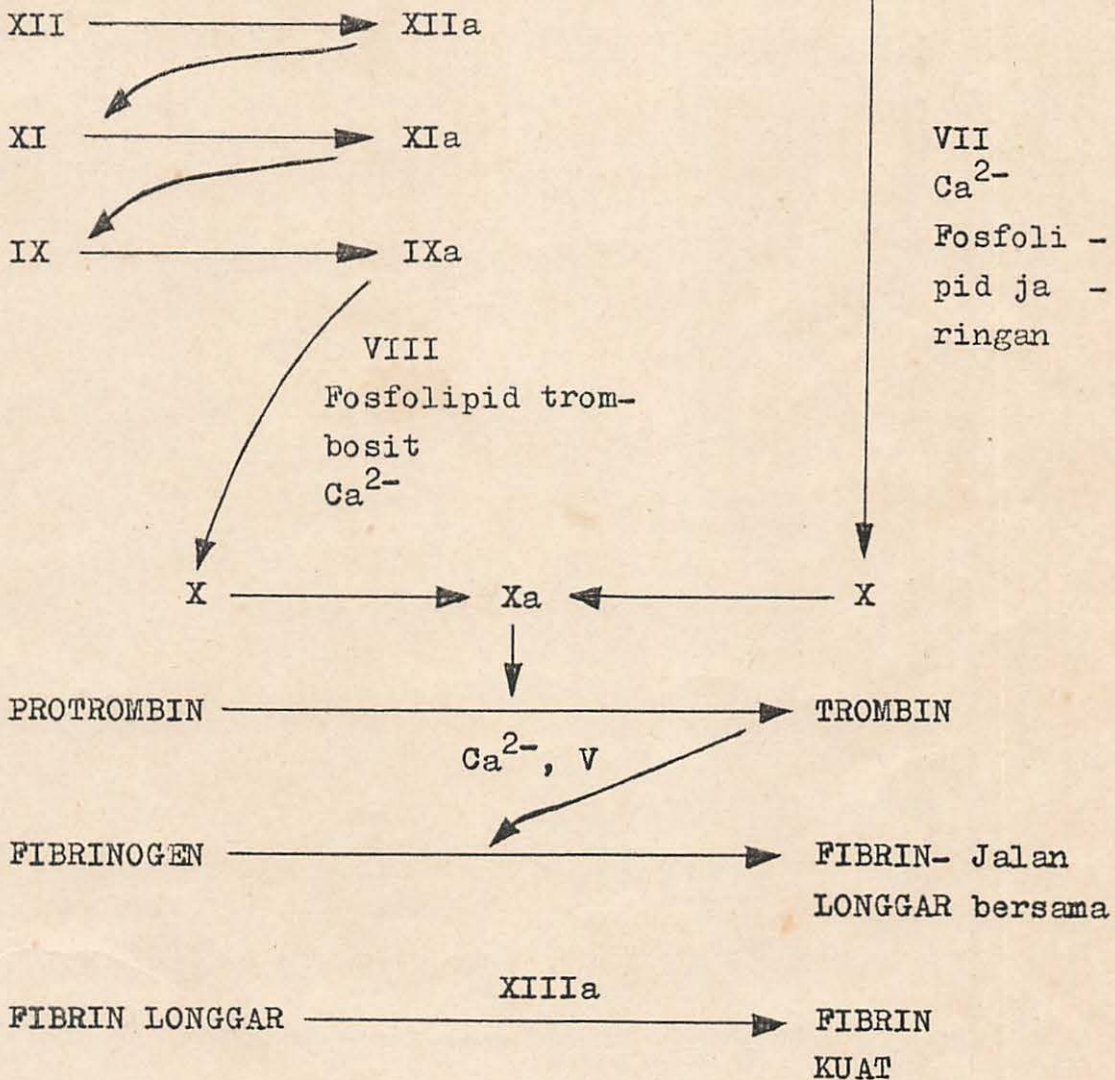
Setelah terbentuk aktivator protrombin yang mengawali pembekuan darah, selanjutnya kedua jalan tersebut berjalan bersama (common pathway) untuk mengubah protrombin menjadi trombin dengan dibantu ion Ca. Kemudian trombin sebagai enzim proteolitik mengubah fibrinogen menjadi fibrin monomer (fibrin longgar). Lalu secara otomatis fibrin monomer ini mengalami polimerisasi dengan fibrin monomer lainnya menjadi benang-benang fibrin. Benang-benang fibrin ini nantinya akan menjaring sel-sel darah, trombosit dan plasma, kemudian dengan dukungan faktor XIII (faktor penstabil fibrin) maka terbentuklah fibrin yang kuat (Schalm dkk., 1975 ; Guyton , 1982; Price dan Wilson, 1984).

Perbedaan antara jalan intrinsik dan jalan ekstrinsik terletak pada fosfolipidnya. Fosfolipid pada jalan intrinsik berasal dari trombosit, sedangkan pada jalan ekstrinsik berasal dari jaringan.

Jalan intrinsikJalan ekstrinsik

Activating surface (kolagen, kulit)

Jaringan rusak mengeluarkan tromboplastin jaringan



Gambar 3. Pengaktifan faktor X oleh langkah-langkah jalan pembekuan intrinsik dan ekstrinsik (yang dikutip dari Nossel, 1980 oleh Price dan Wilson, 1984).

### Pengaruh Hormon Steroid Terhadap Sistem Pembekuan Darah

Steroid atau sterol adalah zat organik berbentuk padat, berasal dari tumbuh-tumbuhan atau hewan. Pada umumnya steroid mempunyai struktur inti yang sama, yaitu Cyclopentano-perhydro-phenantrene. Perubahan daya kerja steroid tergantung dari jumlah karbon yang terdapat dalam struktur dan letak group fungsionalnya. Dilihat dari jumlah atom karbon, maka yang paling sedikit jumlah atom karbonnya di antara hormon steroid adalah estrogen. Hal ini mungkin disebabkan sintesis kimiawi estrogen merupakan produk paling akhir dari sintesis hormon steroid lainnya, yakni progesteron dan testosteron (Partodihardjo, 1982).

Segel dan Atkinson (1973) yang dikutip Arrata dkk. (1980) mengemukakan, bahwa setelah pemberian estrogen ternyata terjadi peningkatan aktivitas fibrinogen 50 %, faktor VIII 25 %, faktor II dan IX 75 % dan faktor XII hampir semuanya meningkat, tetapi peningkatan ini terjadi secara reversibel.

Estrogen ternyata dapat memperpendek waktu protrombin (protrombin time), demikian dikemukakan Ozsoylu dan Corbacioglu (1966), Schrogie dkk. (1967) yang dikutip Ulutin (1969).

Pengaruh Depot Medroksiprogesteron Asetat (DMPA) terhadap serial koagulasi (jumlah trombosit, waktu perdarahan, waktu koagulasi, waktu protrombin dan faktor I

atau fibrinogen) mengalami perubahan, hal ini terjadi pada kehamilan trimester ketiga. Waktu koagulasi tampak sedikit memanjang selama terapi. Demikian dikemukakan Horneman dan Osler (1972), Schwalie dan Assenzo (1973) yang dikutip Topozoda dan Hafez (1980).

Hasil penyelidikan dari 11.500 wanita yang menggunakan DMPA, ternyata 0,13 % dari wanita tersebut mengalami penggumpalan darah atau salah satu penyakit tromboembolik (Liskin dan Quillin, 1984).

Robinson (1967), memberikan preparat kombinasi estrogen-progestin dengan dua dosis yang berbeda ternyata pada dosis yang tinggi didapati penurunan APTT yang cukup berarti, sedangkan pada dosis rendah tidak terjadi perubahan. Pada pemeriksaan PPT tidak dijumpai perubahan.

Kombinasi estrogen-progestin yang diberikan pada wanita sebagai kontrasepsi, ternyata dijumpai peningkatan aktivitas faktor VIII (anti hemofilik globulin) yang berarti, sedangkan faktor VII (aselerator konversi protrombin serum) sedikit meningkat, namun peningkatan ini tidak berarti (Egeberg dan Owren, 1963).

Powell dkk. (1965) memberikan preparat Medroksi - progesteron Asetat yang dikombinasi dengan Estradiol, pengaruhnya terhadap koagulasi, pada parameter APTT didapatkan adanya kecenderungan penurunan, sedangkan parameter PPT tidak ada perubahan. Namun secara statistik, hal ini tidak menunjukkan beda yang signifikan.

### BAB III

#### MATERI DAN METODE

##### Materi Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Jl. Pandegiling III/8 Surabaya, dan untuk pemeriksaan sampel darah dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya. Waktu penelitian berlangsung selama 10 minggu, dimulai tanggal 18 Juli 1987 sampai dengan tanggal 27 September 1987.

Pada penelitian ini hewan percobaan yang digunakan adalah tikus putih betina species Rattus norvegicus, strain Winstar, sebanyak 40 ekor. Tikus ini diperoleh dari Laboratorium Hewan Institut Teknologi Bandung, berumur 3 - 4 bulan dan belum pernah beranak.

Pakan yang diberikan berupa pakan anak ayam dengan kode pemasaran "521" produksi PT. CHAROEN POKPHAND, yang komposisinya seperti tercantum pada tabel 2. Adapun minuman yang diberikan berasal dari PDAM.

Bahan kimia yang diperlukan berupa NaCl fisiologis, giemza dan alkohol 70 % guna pembuatan preparat ulas vagina. Khloroform untuk membius tikus. Antikoagulan Na sitrat 3,8 %, aquabides steril, Ortho Brain Thromboplastin, Ortho Activated PTT Reagen, Ortho Ca Khlorit 0,02 M, Ortho Plasma Coagulation Control diperlukan guna pemeriksaan pembekuan darah. Aquadestilata

dan preparat Medroksiprogesteron Asetat (dalam peneliti-  
ini digunakan preparat Depo Provera) sebagai perlakuan.  
Depo Provera dikemas dalam bentuk vial yang berisi 3 ml  
suspensi, diproduksi oleh Up John Company. Setiap ml  
mengandung 50 mg senyawa Medroksiprogesteron Asetat.

Alat-alat yang dipergunakan antara lain timbangan  
O'HAUS untuk menimbang tikus. Obyek gelas, gelas penutup,  
kapas, mikroskop sinar dan pipet digunakan untuk peme-  
riksaan preparat ulas vagina. S spuit disposibel 1 ml dan  
10 ml untuk penyuntikan Medroksiprogesteron Asetat dan  
pengambilan sampel darah. Tabung 10 X 75 mm dan penutup  
karet, alat dan tabung pemusing, pipet berskala 0,1 ml;  
0,2 ml; 0,5 ml dan 2 ml, alat penangas air, thermometer,  
waterbath dan stopwatch digunakan untuk pemeriksaan pem-  
bekuan darah. Alat tulis untuk mencatat data hasil pe-  
nelitian.

Tabel 2. Susunan ransum anak ayam petelur "521" produksi  
PT. Charoen Pokphand Indonesia Animal Feed mill  
Co. Ltd. Jakarta

Jenis kandungan	Kadar
Protein	19 - 21 %
Lemak	3 - 6 %
Serat kasar	4 - 6 %
Abu	4 - 7 %
Metabolisme Energi (K Cal/kg)	2700 - 3000

## Metode Penelitian

Sebelum penelitian dilakukan, 40 ekor tikus putih terlebih dahulu diadaptasikan selama kurang lebih dua minggu. Hal ini dimaksudkan agar diperoleh keseragaman serta pengamatan terhadap kondisi kesehatannya. Makanan dan minuman diberikan sehari tiga kali secara ad libitum. Setelah masa adaptasi, 40 ekor tikus tersebut ditimbang kemudian dibagi menjadi empat kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 10 ekor, dan pengelompokan tersebut dilakukan secara acak. Tikus-tikus tersebut kemudian diletakkan di kandang, masing-masing kandang terbuat dari bak plastik dengan ukuran panjang 45 cm, lebar 35 cm dan tinggi 18 cm. Tutupnya terbuat dari anyaman kawat.

Siklus berahi tikus terdiri atas empat periode, yaitu proestrus, estrus, metestrus dan diestrus. Setiap periode siklus berahi dapat diketahui dengan membuat preparat ulas vagina, adapun caranya adalah dililitkan kapas pada lidi, kemudian diberi NaCl fisiologis lalu dimasukkan ke dalam vaginal tikus. Setelah itu dioleskan pada obyek gelas dan ditetesi alkohol 70 % kemudian ditetesi Giemza lalu ditunggu kurang lebih 10 menit. Kemudian dicuci dengan air kran dan dikeringkan, selanjutnya diperiksa di bawah mikroskop sinar. Perubahan yang terjadi dari satu periode ke periode yang lain diketahui dari perbedaan jumlah sel leukosit, sel epitel yang mengalami kornifikasi atau sel epitel yang berinti.



Empat puluh ekor tikus putih dibagi menjadi empat kelompok, masing-masing diberi kode A, B, C dan D. Kelompok A sebagai kelompok kontrol disuntik dengan NaCl fisiologis 0,24 ml, kelompok B disuntik Medroksiprogesteron Asetat dosis 4 mg/ekor, selanjutnya berturut-turut kelompok C dan D dengan dosis 8 mg/ekor dan 12 mg/ekor. Penetapan dosis tersebut berdasarkan penelitian pendahuluan Sarmanu (1982), bahwa pemberian Medroksiprogesteron Asetat (MPA) dosis 4 mg, 8 mg dan 12 mg/ekor, ternyata masing-masing dosis berpengaruh sangat nyata terhadap berat ovarium, berat uterus, panjang dan diameter kornua uteri tikus putih bila dibandingkan dengan kontrol (dosis 0 mg/ekor).

Penyuntikan Medroksiprogesteron Asetat dilakukan sebanyak tiga kali dengan selang waktu 28 hari, secara intra muskuler, seperti tertera pada tabel 3. Penyuntikan I, II dan III berturut-turut dilakukan pada tanggal 18 Juli, 15 Agustus dan 12 September 1987. Semuanya dilakukan pada periode yang sama yaitu diestrus.

Tabel 3. Pengelompokan tikus disusun berdasarkan perlakuan dan selang waktu penyuntikan

Kelompok	Jumlah tikus	Perlakuan (dosis mg/ekor)	Selang waktu pemberian (hari)
A	10	0	28
B	10	4	28
C	10	8	28
D	10	12	28

Setelah dilakukan penyuntikan ketiga (terakhir), dua minggu kemudian dilakukan pengambilan darah, untuk selanjutnya diambil plasmanya. Dalam pengambilan darah tikus, terlebih dahulu dia dibius dengan menggunakan kapas yang diberi khloroform, selanjutnya darah diambil melalui intra kardial dengan menggunakan spuit disposibel 10 ml sebanyak kurang lebih 2 ml darah. Kemudian darah dimasukkan ke dalam tabung pemusing yang sudah berisi antikoagulan Na sitrat 3,8 % dengan perbandingan darah dan antikoagulan adalah 9 dan 1. Tabung kemudian dipusingkan dengan kecepatan 2500 rpm selama kurang lebih 15 menit, lalu plasma yang dihasilkan ditampung ke dalam tabung 10 X 75 mm yang bersih untuk selanjutnya dilakukan pemeriksaan terhadap faktor-faktor pembekuannya. Dalam hal ini metode yang digunakan untuk pemeriksaan faktor-faktor pembekuan darah adalah Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) untuk faktor intrinsik dan Plasma Protrombin Time (PPT) untuk faktor ekstrinsik.

Pemeriksaan Activated Partial Tromboplastin Time (APTT) digunakan untuk pemeriksaan faktor-faktor intrinsik (faktor I, II, V, VIII, IX, X, XI dan XII). Adapun caranya adalah sebagai berikut : Disiapkan Ortho Activated PTT Reagen dan Ortho Ca Khlorit 0,02 M, kemudian diadaptasikan terlebih dahulu ke dalam waterbath 37° C selama 10 menit. Selanjutnya ke dalam tabung 10 X 75 mm dimasukkan plasma tes (plasma tikus) sebanyak 0,1 ml, kemudian ditambahkan ke dalamnya Ortho Activated PTT Reagen

sebanyak 0,1 ml, selanjutnya tabung tersebut diinkubasikan ke dalam waterbath  $37^{\circ}$  C selama 2 menit. Kemudian Ortho Ca Klorit 0,02 M dimasukkan ke dalam tabung tadi sebanyak 0,1 ml dan bersamaan dengan itu stopwatch dijalankan, sambil tabung digoyang-goyangkan di dalam waterbath dan diamati setiap 25 detik, bila sudah tampak adanya gumpalan seperti gelatin, maka stopwatch dihentikan dan dicatat waktunya. Demikian juga untuk kontrol plasma, caranya sama hanya plasma tikus diganti Ortho Plasma Coagulation Control yang telah dilarutkan bersama 1 ml aquabides steril.

Pemeriksaan Plasma Protrombin Time (PPT) digunakan untuk memeriksa faktor-faktor ekstrinsik (faktor I, II, V, VII dan X). Adapun caranya adalah sebagai berikut : Dimasukkan plasma tes ke dalam tabung 10 X 75 mm sebanyak 0,1 ml, lalu diinkubasikan ke dalam waterbath  $37^{\circ}$ C selama 2 menit. Kemudian ditambahkan ke dalamnya Ortho Brain Thromboplastin yang sebelumnya telah dilarutkan terlebih dahulu dengan 5 ml aquabides steril, ditambahkan sebanyak 0,2 ml dan bersamaan dengan itu stopwatch dijalankan sambil tabung digoyang-goyangkan di dalam waterbath dan diamati setiap 5 detik, bila sudah tampak adanya gumpalan seperti gelatin, maka stopwatch dihentikan dan dicatat waktunya. Demikian dilakukan hal yang sama untuk kontrol plasmanya, menggunakan plasma dari Ortho yang telah dilarutkan dengan 1 ml aquabides.

Rancangan percobaan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Rancangan Acak Lengkap (RAL). Data yang diperoleh dianalisis menggunakan uji F (Sastrosupadi, 1977). Bila terdapat perbedaan yang nyata diantara perlakuan, maka dilanjutkan dengan uji BNT.

Hipotesis statistik dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

1.  $H_0$  : Tidak ada pengaruh nyata pemberian Medroksiprogesteron Asetat terhadap pengukuran APTT (faktor intrinsik) pada tikus putih betina.  
 $H_1$  : Ada pengaruh nyata pemberian Medroksiprogesteron Asetat terhadap pengukuran APTT (faktor intrinsik) pada tikus putih betina.
2.  $H_0$  : Tidak ada pengaruh nyata pemberian Medroksiprogesteron Asetat terhadap pengukuran PPT (faktor ekstrinsik) pada tikus putih betina.  
 $H_1$  : Ada pengaruh nyata pemberian Medroksiprogesteron Asetat terhadap pengukuran PPT (faktor ekstrinsik) pada tikus putih betina.

## BAB IV

### HASIL PENELITIAN

#### Pengukuran Activated Partial Tromboplastin Time (APTT)

Dari hasil pengukuran APTT, untuk mengetahui kelainan faktor pembekuan intrinsik pada 40 ekor tikus putih betina yang disuntik Medroksiprogesteron Asetat secara intra muskuler, ternyata seperti tertera pada tabel 4, rata-rata pengukuran APTT pada tikus penelitian yang disuntik Medroksiprogesteron Asetat dosis 0 mg, 4 mg, 8 mg dan 12 mg/ekor berturut-turut adalah  $33,37 \pm 6,07$ ;  $35,98 \pm 9,90$ ;  $37,90 \pm 7,88$ ;  $41,56 \pm 9,40$  detik.

Tabel 4. Rata-rata pengukuran APTT tikus putih betina yang disuntik Medroksiprogesteron Asetat

Dosis MPA (mg/ekor)	Banyak tikus (ekor)	Pengukuran APTT (detik)
0	10	$33,37 \pm 6,07$
4	10	$35,98 \pm 9,90$
8	10	$37,90 \pm 7,88$
12	10	$41,56 \pm 9,40$

(rata-rata  $\pm$  standard deviasi)

Setelah dilakukan analisis statistik, maka hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa penyuntikan Medroksiprogesteron Asetat dosis 0 mg, 4 mg, 8 mg dan 12 mg/ekor, ternyata tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna

terhadap pengukuran APTT pada 40 ekor tikus putih betina dalam percobaan ini ( $P > 0,05$ ). Hal ini diperoleh dari penghitungan data dengan uji F, didapatkan hasil  $F_{hitung}$  (1,67) lebih kecil dari  $F_{tabel}$  (2,87) pada tingkat  $P > 0,05$  (Lampiran 1).

#### Pengukuran Plasma Protrombin Time (PPT)

Demikian pula hasil pengukuran PPT, untuk mengetahui kelainan faktor pembekuan ekstrinsik pada 40 ekor tikus putih betina yang disuntik Medroksiprogesteron Asetat secara intra muskuler, ternyata seperti tertera pada tabel 5, rata-rata pengukuran PPT pada tikus penelitian yang disuntik Medroksiprogesteron Asetat dosis 0 mg, 4 mg, 8 mg dan 12 mg/ekor berturut-turut adalah  $13,77 \pm 0,92$ ;  $14,01 \pm 1,29$ ;  $14,77 \pm 1,30$  dan  $15,10 \pm 1,27$  detik.

Tabel 5. Rata-rata pengukuran PPT tikus putih betina yang disuntik Medroksiprogesteron Asetat

Dosis MPA (mg/ekor)	Banyak tikus (ekor)	Pengukuran PPT (detik)
0	10	$13,77 \pm 0,92$
4	10	$14,01 \pm 1,29$
8	10	$14,77 \pm 1,30$
12	10	$15,10 \pm 1,27$

(rata-rata  $\pm$  standard deviasi)

Setelah dilakukan analisis statistik, maka hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa penyuntikan Medroksiprogesteron Asetat dosis 0 mg, 4 mg, 8 mg dan 12 mg / ekor tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna terhadap pengukuran PPT pada 40 ekor tikus putih betina dalam percobaan ini ( $P > 0,05$ ). Hal ini diperoleh dari perhitungan data dengan uji F, didapatkan hasil  $F_{hitung}$  (2,70) lebih kecil dari  $F_{tabel}$  (2,87) pada tingkat  $P > 0,05$  (Lampiran 2).

## BAB V

### PEMBAHASAN

Berdasarkan data hasil penelitian ini, bahwa pemberian Medroksiprogesteron Asetat dengan dosis berturut-turut 0 mg, 4 mg, 8 mg dan 12 mg/ekor selang periode waktu tertentu sebanyak tiga kali penyuntikan ini, ternyata tidak memberikan pengaruh yang nyata terhadap pengukuran APTT maupun PPT ( $P > 0,05$ ). Dengan demikian dapat dikatakan bahwa pemberian Medroksiprogesteron Asetat (MPA) sebagai kontrasepsi dalam penelitian ini tidak memberikan pengaruh yang bermakna terhadap faktor pembekuan intrinsik maupun ekstrinsik darah tikus putih betina. Hal ini tidak berbeda dengan yang dikemukakan oleh Brakman dkk. (1967), bahwa pemberian preparat progestin saja sebagai kontrasepsi terhadap parameter pembekuan darah baik APTT maupun PPT tidak ada beda yang signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan, sedangkan pada pemberian preparat kombinasi progestin dan estrogen tampak adanya penurunan pada parameter APTT dan PPT yang secara statistik didapatkan beda yang signifikan ( $P > 0,05$ ).

Tidak berpengaruhnya faktor pembekuan darah oleh Medroksiprogesteron Asetat, kemungkinan karena sedikitnya bentukan polimer asam mukopolisakarida, sehingga faktor pembekuan tidak sempat terganggu. Sebagaimana telah diketahui bahwa asam mukopolisakarida adalah salah satu



diantara substansi dasar yang terdapat pada jaringan perivaskuler dan juga terdapat di dalam plasma yang keadaannya terikat dengan globulin. Mukopolisakarida pada jaringan arterial ada beberapa bentuk, antara lain bentuk mukoprotein, mukoid dan glikoprotein. Bentuk asam mukopolisakarida sendiri tergolong mukoprotein (Kirk, 1959; Ulutin, 1969).

Menurut Ulutin (1969), pemberian hormon seksual dapat mempengaruhi keberadaan substansi dasar dan sistem vaskuler. Hasil penelitian beberapa peneliti yang dikutip Ulutin (1969) mengatakan, bahwa pemberian estrogen dapat meningkatkan asam mukopolisakarida, sedangkan pemberian progesteron akan memberikan efek yang berlawanan dengan estrogen. Selanjutnya dikatakan pula bahwa beberapa mukopolisakarida turut berperan aktif dalam proses pembentukan trombosit, yang akan berpengaruh terhadap daya lekat trombosit. Dengan demikian karena efek progesteron berlawanan dengan estrogen, maka kemungkinan bentukan mukopolisakarida dalam hal ini tidak banyak, sehingga tidak cukup untuk mempengaruhi trombosit dan faktor-faktor pembekuan darah. Namun bukan berarti progesteron tidak dapat memberikan pengaruh terhadap sistem pembekuan darah, akan tetapi banyaknya pemberian (dosis) dan lamanya pemberian kemungkinan turut berpengaruh.

Karena berdasarkan hasil penyelidikan dari 11.500 wanita yang menggunakan preparat Depot Medroksiprogesteron Asetat (DMPA), ternyata 0,13 % dari wanita tadi mengalami

penggumpalan pada darahnya (Liskin dan Quillin, 1985).

Liskin dan Quillin (1985) mengemukakan, bahwa pemberian kontrasepsi progestin saja dalam hal menimbulkan efek terhadap pembekuan darah berlainan dengan pemberian progesteron yang dikombinasi dengan estrogen. Pemberian preparat progestin saja terhadap sistem pembekuan darah menimbulkan efek yang relatif sedikit bila dibandingkan dengan pemberian preparat kombinasi. Namun seberapa jauh efek progesteron dan apa penyebabnya belumlah diketahui dengan pasti.

Beberapa peneliti berpendapat bahwa, kemungkinan ada hubungan antara kejadian tromboembolis atau tromboflebitis dengan penggunaan kontrasepsi hormonal (Margulis dkk., 1965; Ulutin, 1969; Anonimus, 1970; Liskin dan Quillin, 1985). Dalam hal ini kemungkinan ada faktor lain yang turut menjadi penyebab, selain pengaruh faktor pembekuan darah, misal adanya sklerosis pembuluh darah, mengingat salah satu predisposisi timbulnya emboli adalah adanya sklerosis dengan didukung keadaan hiperlipidemia (Gan dkk., 1980). Menurut Wuryandini (1988), pemberian Depo Provera (Medroksiprogesteron Asetat) menyebabkan meningkatnya kadar kolesterol darah, sedangkan Price dan Wilson (1984) berpendapat adanya kadar kolesterol yang tinggi di dalam darah dapat mengakibatkan suatu endapan lemak pada tunika intima arteri (atherosklerosis). Maka bukan hal yang tidak mungkin pada penelitian ini terjadi atherosklerosis, yang akan mendukung terjadinya komplikasi tromboembolis atau tromboflebitis.

## BAB VI

### KESIMPULAN DAN SARAN

Pada penelitian ini, ternyata pemberian Medroksi-progesteron Asetat pada tikus putih (Rattus norvegicus), dengan dosis 0 mg, 4 mg, 8 mg dan 12 mg/ekor, secara intra muskuler tidak menimbulkan pengaruh yang bermakna terhadap pengukuran APTT dan PPT sebagai parameter untuk mengetahui adanya kelainan faktor-faktor pembekuan darah. Jadi dengan kata lain Medroksiprogesteron Asetat tidak berpengaruh nyata terhadap faktor-faktor pembekuan darah intrinsik dan ekstrinsik.

Mengingat tes evaluasi gangguan pembekuan darah tidak hanya APTT dan PPT saja, tetapi masih banyak tes-tes lain, maka disarankan agar diadakan penelitian lanjutan guna penyempurnaan penelitian ini. Misalnya dapat dilakukan tes BT (Bleeding Time) untuk menguji keadaan pembuluh maupun jumlah serta fungsi trombosit. Dapat juga dilakukan tes TT (Trombin Time) yang digunakan untuk mengukur perubahan fibrinogen menjadi fibrin, dapat untuk mendeteksi kelainan polimerisasi fibrin atau kadar fibrinogen.

## R i n g k a s a n

Medroksiprogesteron Asetat (MPA) adalah preparat progesteron sintetik yang sering digunakan sebagai sarana kontrasepsi, penggunaan kontrasepsi ini cukup praktis dan efektif, karena cukup diberikan tiga bulan sekali, secara intra muskuler. Selain digunakan pada manusia, kontrasepsi ini sering juga digunakan pada anjing dan kucing.

Beberapa kontrasepsi hormonal diketahui dapat menimbulkan efek samping gangguan pembekuan darah, yang selanjutnya dapat menimbulkan indikasi kasus trombosis atau tromboembolis yang cukup membahayakan itu.

Karenanya, kemudian dilakukanlah penelitian mengenai pengaruh Medroksiprogesteron Asetat terhadap faktor-faktor pembekuan darah. Untuk mengetahui adanya kelainan pada sistem pembekuan darah, dapat diperiksa melalui pengukuran Activated Partial Tromboplastin Time (APTT) dan Plasma Protrombin Time (PPT), masing-masing untuk melihat gangguan faktor pembekuan darah intrinsik dan ekstrinsik.

Penelitian ini dilaksanakan pada tanggal 18 Juli 1987 sampai dengan 27 September 1987, di Surabaya. Untuk keperluan penelitian ini digunakan 40 ekor tikus putih betina sebagai hewan percobaan, yang disuntik Medroksiprogesteron Asetat secara intra muskuler, sebanyak tiga kali berturut-turut dengan selang waktu pemberian 28

hari dan dosis yang diberikan adalah 0 mg, 4 mg, 8 mg , dan 12 mg/ekor. Rancangan yang dipergunakan adalah Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan ulangan 10 kali.

Hasil yang didapat dari penelitian ini , setelah melalui analisis statistik, didapatkan  $F_{hitung}$  APTT adalah 1,67 dan  $F_{hitung}$  PPT adalah 2,70 , kedua parameter di atas ternyata lebih kecil dari  $F_{tabel}$  5% yaitu 2,87 .

Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa pemberian Medroksiprogesteron Asetat dengan dosis 0 mg, 4 mg, 8 mg dan 12 mg/ekor secara intra muskuler, sebanyak tiga kali berturut-turut dengan selang waktu 28 hari, ternyata tidak berpengaruh nyata ( $P > 0,05$ ) terhadap faktor - faktor pembekuan darah intrinsik dan ekstrinsik.

## DAFTAR PUSTAKA

- Anonimus. 1970. Comments On Steroidal Contraception. Edited for the IPPF Central Medical Committee. London. England. 10-15.
- Anonimus. 1977. Beberapa Petunjuk Penggunaan Kontrasepsi suntikan. BKKBN. Jakarta. 21-38.
- Anonimus. 1985. Tehnik Keluarga Berencana (Perawatan Kesuburan). Bag. Obstetri dan Ginekologi. Fakultas Kedokteran Unpad. Bandung. 64-70.
- Arrata, W.S.M., A.Y.M. Tsai and M.A. Ismail. 1980. Oral Contraceptive General Consideration. In : E.S.E. Hafez. Ed. Human Reproduction. Conception and Contraception 2<sup>nd</sup> ed. Lea and Febiger. Philadelphia. 509-519.
- Brakman, P., O.K. Albrechtsen and T. Astrup. 1967. Blood Coagulation, Fibrinolysis and Contraceptive Hormon. J.A.M.A. 199 : 105-110.
- Breazile, J.E. 1971. Blood. In : Textbook of Veterinary Physiology. Lea and Febiger. Philadelphia. 204 - 224.
- Bryan, H.S. 1973. Parenteral Use of Medroxyprogesteron Acetate as an Antifertility Agent in the Bitch . Am. J. Vet. Res. 34 : 659-663.
- Cornette, J.C., K.T. Kirton and G.W. Duncan. 1971. Measurement of Medroxyprogesteron Acetate (Provera) by Radioimmunoassay. Endoc. Metab. 33 : 459.
- Egeberg, O. and P.A. Owren. 1963. Oral Contraception and Blood Coagulability. British. Med. J. 26 : 220 - 221.
- Gan, S., Bambang, S. Udin, Rianto, S. Arini dan H.S.G. Vincent. 1980. Farmakologi dan Terapi. Edisi 2. Bag. Kedokteran. UI. Jakarta. 265-272, 320-338 .

- ✓ Guyton, A.C. 1982. Buku Teks Fisiologi Kedokteran. Bagian 1. Terjemahan A. Dharma dan P. Lukmanto. Edisi 5. EGC. Jakarta. 130-147.
- Harper, T.A. 1970. Laboratory Guide to Disordered Haemostasis. Butterworth and Co Ltd. London. 83-110.
- Harper, H.A., V.W. Rodwell and P.A. Mayes. 1979. Review of Physiological Chemistry. 17<sup>th</sup> ed. Lange Medical Publication. Los Altos. California. 199-212.
- Kirk, J.E. 1959. Mucopolysaccharides of Arterial Tissue. In. : A.I. Lansing. Ed. The Arterial Wall. The Gerontological Society Inc. The Williams and Wilkins Co. Baltimore. 161-191.
- Liskin, L.S. and W.F. Qillin. 1984. Progestin yang Berdaya Kerja Lama, Harapan dan Prospek-prospeknya. Alih Bahasa oleh Halim Wibisono. Jaringan Informasi dan Dokumentasi Bidang KB. BKKBN. Jawa Timur. 34-42
- Margulis, R.R., J.L. Ambrus, I.B. Mink and J.C. Stryker. 1965. Progestational Agents and Blood Coagulation. Am. J. Obstet. Gynecol. 93 : 161-166.
- Mink, I.B., N.G. Courey, K.R. Niswander, R.H. Moore, M.A. Lilie and J.L. Ambrus. 1974. Progestational Agents and Blood Coagulation. Am. J. Obstet. Gynecol. 119 : 401-405.
- ✓ Parry, B. 1985. Evaluation of Haemostatic Disorders in Dogs and Cats. Vet. Ann. 25 : 302-317.
- Partodihardjo, S. 1982. Ilmu Reproduksi Hewan. Mutiara. Jakarta. 127-164.
- Powell, L.C., M.M. Guest and T.P. Bond. 1965. Coagulation and Fibrinolytic Studies in Women Receiving an Anovulatory Drug (Medroxyprogesteron Acetate with Estradiol). Am.J.Obstet.Gynecol. 93: 167-172.

- Powell, L.C. and R.J. Seymour. 1971. Effect of Depo Me -  
droxyprogesteron Acetate as a Contraceptives A -  
gents. Am. J. Obstet. Gynecol. 110 : 36-41.
- ✓ Price, S.A. and L.M. Wilson. 1984. Pathophysiology Clinical Concepts of Deseases Process. 2<sup>nd</sup> ed. EGC. Jakarta. 234-247, 475-482.
- Robinson, R.W. 1967. Effect of Estrogen-Progestin Combinations on Clotting Factors. Am. J. Obstet. Gynecol. 99 : 163-167.
- Sarmanu. 1982. Pengaruh Depo Provera pada Ovarium dan Uterus Tikus Putih (Rattus norvegicus). Fakultas Pasca Sarjana. Institut Pertanian Bogor. 16, 60.
- Sastrosupadi, A. 1977. Statistik Percobaan. Jilid I. Lembaga Penelitian Tanaman Industri. Malang. 8-34.
- ✓ Schalm, O.W., N.C. Jain and E.J. Carroll. 1975. Veterinary Hematology. 3<sup>rd</sup> ed. Lea and Febiger. Philadelphia. 284-300, 340-355.
- Soebrero, A.J., R.L. Fenichel and H.O. Singher. 1963. Effects of a Progestin-Estrogen on Blood Coagulation Mechanism. J.A.M.A. 185 : 136-139.
- Soichet, S. 1969. Depo Provera (Medroxyprogesteron Acetate) as a Female Contraceptive Agent. Int. J. Fertil. 14 : 33-38.
- Topozoda, M. and E.S.E. Hafez. 1980. Injectabel Contraceptives. In. : E.S.E. Hafez. Ed. Human Reproduction. Conception and Contraception. 2<sup>nd</sup> ed. Lea and Febiger. Philadelphia. 604-632.
- Ulutin, O.N. 1969. Sex Hormones and Blood Coagulability. In. : Poller. Ed. Recent Advances in Blood Coagulation. J.A. Churchill Ltd. London. 215-225.



- Vecchio, T.J. 1976. Long Acting Injectabel Contracepti -  
ves. In. : M.H. Briggs and G.A. Cristie. Ed. Ad-  
vances in Steroid Biochemistry and Pharmacology .  
Vol. 5. Academic Press. London. 1-8, 18-56.
- Williams, R.H. 1968. Text Book of Endocrinology. 4<sup>th</sup> ed.  
W.B. Saunders Co. Philadelphia. London. Toronto.  
847-859.
- Wuryandini, T. 1988. Pengaruh Depo Provera terhadap Ka-  
dar Kolesterol Darah Tikus Putih (Rattus norvegi-  
cus). Skripsi Fakultas Kedokteran Hewan. Unair.  
Surabaya. 22-28.

## Lampiran 1.

Tabel 6. Hasil pengukuran APTT (faktor pembekuan intrinsik) pada tikus putih betina yang disuntik Me - droksiprogesteron Asetat (MPA) dalam satuan detik

Tikus ;	Dosis pemberian MPA (mg/ekor) ;				Total
	0 ;	4 ;	8 ;	12 ;	
1 ;	25 ;	53 ;	33 ;	42,8 ;	
2 ;	24,8 ;	51,2 ;	39,8 ;	40 ;	
3 ;	42 ;	30,5 ;	52 ;	62,5 ;	
4 ;	40 ;	33 ;	36,5 ;	50 ;	
5 ;	39,4 ;	37 ;	34 ;	45,5 ;	
6 ;	34,5 ;	39 ;	46,5 ;	38 ;	
7 ;	30 ;	31 ;	44 ;	33,5 ;	
8 ;	30 ;	20 ;	30 ;	38,5 ;	
9 ;	36 ;	30,6 ;	37,2 ;	34,8 ;	
10 ;	32 ;	34,5 ;	26 ;	30 ;	
Jml ;	333,7 ;	359,8 ;	379,0 ;	415,6 ;	1488,1
$\bar{X}$ ;	33,37 ;	35,98 ;	37,90 ;	41,56 ;	
SD ;	6,07 ;	9,90 ;	7,88 ;	9,40 ;	

Perhitungan APTT

$$\begin{aligned}
 \text{JKT} &= 25^2 + 24,8^2 + \dots + 30^2 - \frac{1488,1^2}{40} \\
 &= 58285,21 - 55361,0403 \\
 &= 2924,1697
 \end{aligned}$$

## Lampiran 1 (lanjutan)

$$\begin{aligned}
 JKP &= \frac{333,7^2 + 359,8^2 + 379,8^2 + 415,6^2}{10} - \frac{1488,1^2}{40} \\
 &= 55717,6090 - 55361,0403 \\
 &= 356,5687
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 JKS &= JKT - JKP \\
 &= 2924,1697 - 356,5687 \\
 &= 2567,6010
 \end{aligned}$$

## Sidik Ragam

SK	db	JK	KT	$F_{hitung}$	$F_{tabel}$	
					0,05	0,01
Perlakuan	3	356,5687	118,8562	1,67	2,87	4,38
Sisa	36	2567,6010	71,3222			
Total	39	2924,1697				

Kesimpulan : Karena  $F_{hitung}$  (1,67) lebih kecil dari  $F_{tabel}$  5% (2,87), maka dengan demikian hipotesis nihil ( $H_0$ ) diterima, berarti tidak ada pengaruh nyata penyuntikan Medroksiprogesteron Asetat terhadap pengukuran APTT (faktor pembekuan intrinsik) pada tikus putih betina dalam penelitian ini.

## Lampiran 2.

Tabel 7. Hasil pengukuran PPT (faktor pembekuan ekstrinsik) pada tikus putih betina yang disuntik Medroksiprogesteron Asetat (MPA) dalam satuan detik

	Dosis pemberian MPA (mg/ekor)				
Tikus ;	0 ;	4 ;	8 ;	12 ;	Total
1 ;	13 <sup>0,77</sup> ;	14,4 ;	16 ;	16,2 ;	
2 ;	12,8 <sup>0,92</sup> ;	12,5 ;	13 ;	16,3 ;	
3 ;	14,9 <sup>1,13</sup> ;	12,2 ;	14,2 ;	15,8 ;	
4 ;	12,6 <sup>1,17</sup> ;	13 ;	15,8 ;	15 ;	
5 ;	14 <sup>0,23</sup> ;	14,8 ;	14 ;	14,8 ;	
6 ;	15 <sup>1,23</sup> ;	15 ;	16,2 ;	13,5 ;	
7 ;	14,8 <sup>1,03</sup> ;	15,5 ;	15 ;	15,1 ;	
8 ;	13,7 <sup>0,07</sup> ;	15,8 ;	16,3 ;	17 ;	
9 ;	12,9 <sup>0,87</sup> ;	14 ;	12,8 ;	14,3 ;	
10 ;	14 <sup>0,23</sup> ;	12,9 ;	14,4 ;	13 ;	
Jml ;	137,7 ;	140,1 ;	147,7 ;	151,0 ;	576,5
$\bar{X}$ ;	13,77 ;	14,01 ;	14,77 ;	15,10 ;	
SD ;	0,92 ;	1,29 ;	1,30 ;	1,27 ;	

## Perhitungan PPT

$$\begin{aligned}
 JKT &= 13^2 + 12,8^2 + \dots + 13^2 - \frac{576,5^2}{40} \\
 &= 8372,71 - 8308,8063 \\
 &= 63,9037
 \end{aligned}$$

## Lampiran 2 (lanjutan)

$$\begin{aligned}
 JKP &= \frac{137,7^2 + 140,1^2 + 147,7^2 + 151,0^2}{10} = \frac{576,5^2}{40} \\
 &= 8320,559 - 8308,8063 \\
 &= 11,7527
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 JKS &= JKT - JKP \\
 &= 63,9037 - 11,7527 \\
 &= 52,151
 \end{aligned}$$

## Sidik Ragam

SK	db	JK	KT	F <sub>hitung</sub>	F <sub>tabel</sub>	
					0,05	0,01
Perlakuan	3	11,7527	3,9176	2,70	2,87	4,38
Sisa	36	52,151	1,4486			
Total	39	63,9037				

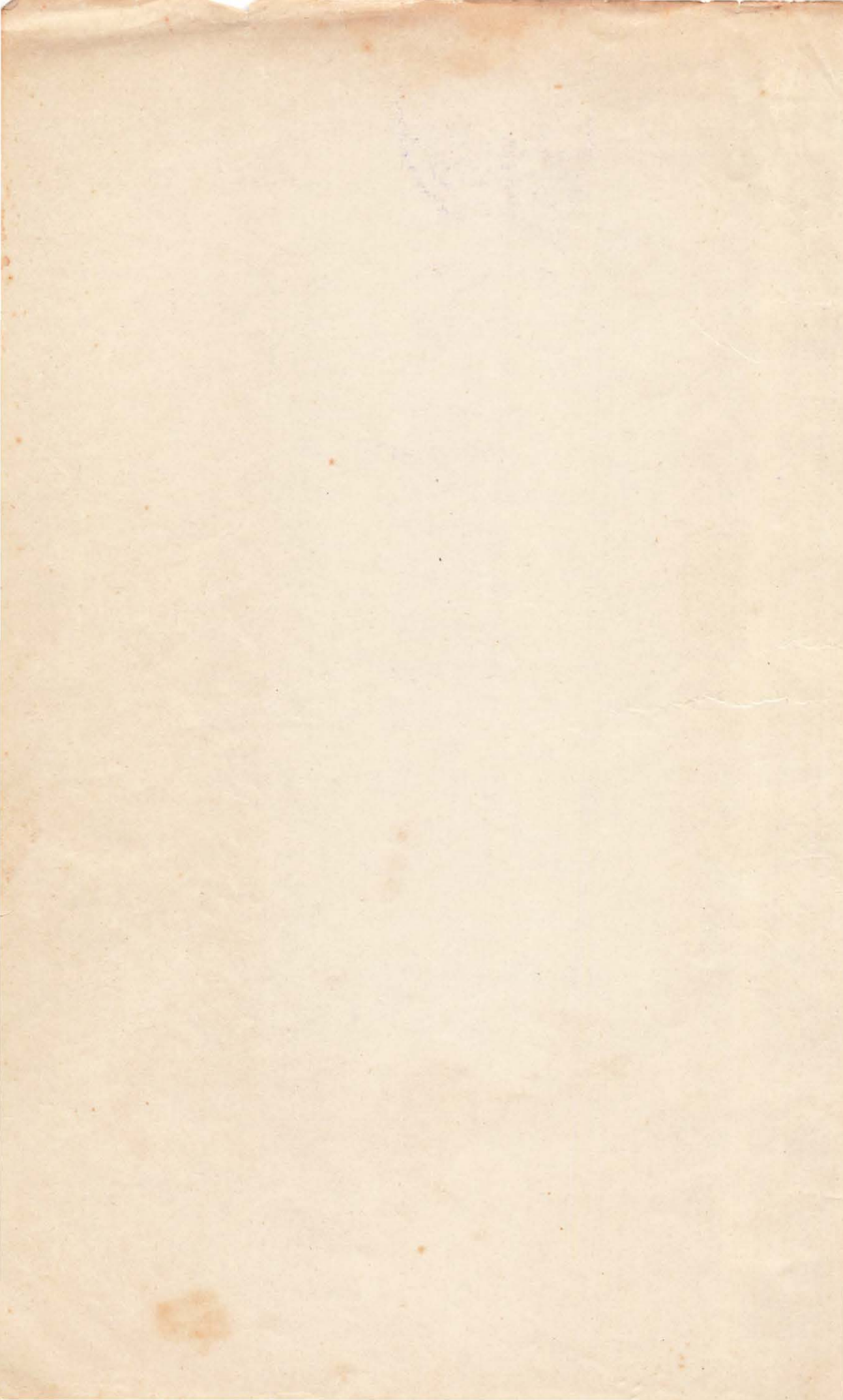
Kesimpulan : Karena  $F_{hitung}$  (2,70) lebih kecil dari  $F_{tabel}$  5% (2,87), maka dengan demikian hipotesis nihil ( $H_0$ ) diterima, jadi tidak ada pengaruh nyata penyuntikan Medroksi-progesteron Asetat terhadap pengukuran PPT (faktor pembekuan ekstrinsik) pada tikus putih betina dalam penelitian ini.

## DAFTAR : F

Values of  $n_1$ , the number of degrees of freedom of the variance

	1		2		3		4	
	P=0,05	0,01	0,05	0,01	0,05	0,01	0,05	0,01
1	161	4.052	2.00	4.999	2.16	5.403	2.25	5.625
2	18.51	98.49	19.00	99.01	19.16	99.17	19.25	99.25
3	10.13	34.12	9.55	30.81	9.28	29.46	9.12	28.71
4	7.71	21.20	6.94	18.00	6.59	16.69	6.39	15.98
5	6.61	16.26	5.79	13.27	5.41	12.06	5.19	11.39
6	5.99	13.74	5.14	10.92	4.76	9.78	4.53	9.15
7	5.59	12.25	5.74	9.55	4.35	8.45	4.12	7.65
8	5.32	11.26	4.46	8.65	4.07	7.59	3.81	7.01
9	5.12	10.56	4.26	8.02	3.86	6.99	3.63	6.42
10	4.96	10.04	4.10	7.56	3.71	6.55	3.48	5.99
11	4.84	9.65	3.98	7.20	3.59	6.22	3.36	5.67
12	4.75	9.33	3.88	6.93	3.49	5.95	3.26	5.41
13	4.67	9.07	3.80	6.70	3.41	5.74	3.18	5.20
14	4.60	8.86	3.74	6.51	3.34	5.56	3.11	5.03
15	4.54	8.68	3.68	6.36	3.29	5.42	3.06	4.89
16	4.49	8.53	3.63	6.23	3.24	5.20	3.01	4.70
17	4.45	8.30	3.59	6.11	3.20	5.18	2.96	4.67
18	4.41	8.28	3.55	6.01	3.16	5.09	2.93	4.58
19	4.38	8.18	3.52	5.93	3.13	5.01	2.90	4.50
20	4.35	8.10	3.49	5.85	3.10	4.94	2.87	4.43
21	4.32	8.02	3.47	5.78	3.07	4.87	2.84	4.37
22	4.30	7.94	3.44	5.72	3.05	4.82	2.82	4.31
23	4.28	7.88	3.42	5.66	3.03	4.76	2.80	4.26
24	4.26	7.82	3.44	5.61	3.01	4.72	2.76	4.22
25	4.24	7.77	3.38	5.57	2.99	4.68	2.76	4.18
26	4.22	7.72	3.37	5.53	2.98	4.64	2.74	4.14
27	4.21	7.68	3.35	5.49	2.96	4.60	2.73	4.11
28	4.20	7.64	3.34	5.45	2.95	4.57	2.71	4.07
29	4.18	7.60	3.33	5.42	2.93	4.54	2.70	4.04
30	4.17	7.56	3.32	5.39	2.92	4.54	2.69	4.02
32	4.15	7.50	3.30	5.34	2.90	4.46	2.67	3.97
34	4.13	7.44	3.28	5.29	2.88	4.42	2.65	3.93
38	4.10	7.35	3.25	5.21	2.85	4.34	2.62	3.86
42	4.07	7.27	3.22	5.15	2.83	4.29	2.59	3.80
46	4.05	7.21	3.20	5.10	2.81	4.24	2.57	3.76
50	4.03	7.17	3.18	5.06	2.79	4.20	2.56	3.72
100	3.94	6.90	3.09	4.82	2.70	3.98	2.46	3.51
∞	3.85	6.66	3.00	4.62	2.61	3.80	2.38	3.54
∞	3.84	6.64	2.19	4.60	2.60	3.78	2.37	3.32

Statistical Methods oleh Snedecor, 1937 dikutip oleh Sastrosupadi, 1977.





14 SEP 2001

14 JUN 1989

11 JUL 1990

29 Jul 1989

1 APR 1990

19 APR 1990

6 MAY 1990

20 MAY 1990

5 JUN 1990

23 JUN 1990

10 JUL 1990

4 OCT 1990

22 OCT 1990

13 JUN 1992

28 MAY 1992

13 MAY 1992

28 APR 1992

13 APR 1992

25 DEC 1990

10 JAN 1991

26 SEP 1991

18 OCT 1991



