

**PENGUJIAN EFEK HORMON ERITROPOIETIN TERHADAP
PRODUKSI SEL DARAH MERAH PADA
HEWAN *MUS MUSCULUS***



Disusun oleh:

Kelompok Biologi XI MIPA 5

Tahun pelajaran 2020/2021

**SMA Katolik St. Louis 1 Surabaya
Jalan M. Jasin Jalan Polisi Istimewa No. 7**

Lembar Pengesahan

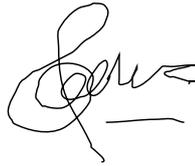
Laporan Studi Ekskursi Kelompok Biologi berjudul “Pengujian Efek Hormon Eritropoietin terhadap Produksi Sel Darah Merah Hewan *Mus musculus*” di PT Daewoong Infion telah disahkan dan dinilai pada Selasa, 23 Febuari 2021 oleh

Guru Pembimbing Bidang Studi Bahasa Indonesia,



(Anastasia Rina W., S.Pd., M.Hum)

Guru Pembimbing Bidang Studi Bahasa Inggris,



(Benedicta Vredeswinda Putri K., S.Pd.)

Guru Pembimbing Bidang Studi Biologi.



(P. Eko Sugiharto, S.Si., M.Kes.)

DAFTAR NAMA SISWA KELOMPOK BIOLOGI KELAS XI MIPA 5

Alexandro Bryan	XI MIPA 5/01
Brian Sebastian	XI MIPA 5/08
Celine Purnomo	XI MIPA 5/12
Christopher Agung	XI MIPA 5/14
Debora Riadi Alim S.	XI MIPA 5/18
Etania Noelani H.	XI MIPA 5/20
Gloria Jessica Ignacia	XI MIPA 5/23
Helidorus Keegan D. M.	XI MIPA 5/24
Theofila Jessica Shianto	XI MIPA 5/35

ABSTRACT

Mariono, H.K.D., Shianto, T.J., Purnomo, C., et al. (2021). *Pengujian efek hormon eritropoietin terhadap produksi sel darah merah pada hewan *Mus musculus**.

PT Daewoong Infion is one of the growing companies that concentrates on the biotechnological field. PT Daewoong Infion applies animal tissue culture to produce various kinds of drugs, one of which is Epodion that contains erythropoietin. The aim of this paper is to explain the effect of erythropoietin hormone on the production growth of erythrocytes (red blood cells) in *Mus musculus*. Erythropoietin (EPO) is a glycoprotein hormone that stimulates erythropoiesis, defined as the metabolic pathway that produces erythrocytes (red blood cells). Decreased erythropoietin levels could be caused by chronic kidney damage, cancer, or other diseases, which results in anemia. Thus, additional intake of erythropoietin is necessary to treat anemia. Epodion drug validation must be fulfilled by testing and implementing regulations from the Food and Drug Supervisory Agency (FDSA) and pharmaceutical books from the Ministry of Health of the Republic of Indonesia. Drug injection is one of the validation tests that uses *Mus musculus* as the test object. Before injecting the drug, one of the important things to remember is to know how much drug we could inject into the test object and the injection method. By doing so, the test object will not be harmed in any ways. Therefore, it dictates to have a strong understanding regarding the use of Epodion drug in *Mus musculus* as well as the proper testing requirements and observation of the test object.

Keywords: Epodion drugs, Erythropoietin, *Mus musculus*.

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas karunia-Nya, sehingga laporan studi ekskursi mata pelajaran Biologi mengenai pengujian efek hormon eritropoietin pada penambahan sel darah merah hewan *Mus musculus* di PT Daewoong Infion dapat diselesaikan dengan baik.

Laporan studi ekskursi ini berisi penjelasan tentang mekanisme hormon Eritropoietin yang bekerja pada hewan *Mus musculus* serta ketentuan objek uji coba. Penjelasan yang disampaikan juga meliputi karakteristik *Mus musculus*, pengaruh hormon eritropoietin terhadap perbanyakan sel darah merah, dan fungsi Uji Assay pada kualitas hormon.

Kegiatan ini tidak dapat berlangsung dengan baik tanpa dukungan dari pihak-pihak yang bersangkutan. Maka dari itu penulis ucapkan terimakasih kepada:

1. Dra. Sri Wahjoeni Hadi S. selaku kepala SMAK St. Louis 1 Surabaya,
2. Bapak Fransiskus Asisi Subono, S.SI., M.Kes selaku Wakasek Kurikulum,
3. Ibu Anastasia Rina W., S.Pd., M.Hum selaku pembina mata pelajaran Bahasa Indonesia,
4. Ibu Benedicta Vredeswinda Putri K., S.Pd. selaku pembina mata pelajaran Bahasa Inggris,
5. Bapak Petrus Eko Sugiharto, S.Si., M.Kes. selaku pembina mata pelajaran Biologi,
6. Ibu Julita S.Si., Apt., Perwakilan PT Daewoong Infion,
7. Bapak Ibu Guru Panitia Ekskursi,
8. Orang tua siswa kelas XI SMA Katolik St. Louis 1 Surabaya, dan
9. Pihak-pihak terkait yang telah membantu dalam proses penyusunan laporan ini.

Penulis menyadari bahwa laporan ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, diharapkan kritik dan saran dari pembaca agar laporan ini dapat menjadi lebih baik kedepannya. Semoga laporan ini dapat menambah pengetahuan dan wawasan pembaca dalam memahami mekanisme pengujian hormon eritropoietin pada tubuh *Mus musculus*.

Surabaya, 16 Februari 2021

Penulis

DAFTAR ISI

JUDUL	
LEMBAR PENGESAHAN	i
DAFTAR NAMA SISWA KELOMPOK BIOLOGI KELAS XI MIPA 5 ..	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR GAMBAR	vi
BAB I. PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	2
C. Tujuan	2
D. Manfaat	3
BAB II. GAMBARAN UMUM PERUSAHAAN	
A. Sejarah.....	4
B. Visi dan Misi	5
C. Struktur Organisasi	6
D. Produk Epodion.....	8
BAB III. PEMBAHASAN	
A. Pengujian Hormon Eritropoietin Pada <i>Mus musculus</i>	10
B. Uji Assay	11
C. Alasan dan Kriteria <i>Mus musculus</i> Dijadikan Subjek Pengujian Eritropoietin	12
D. Mekanisme Eritropoietin Membentuk Sel Darah Merah Baru	13
E. Pengaruh Eritropoietin terhadap Tubuh <i>Mus musculus</i>	14
F. Tahapan Teknis Penyuntikan Epodion.....	19
BAB IV. PENUTUP	
A. Kesimpulan	21
B. Saran.....	21
CITATION	23

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Logo PT Daewoong Infion	6
Gambar 2.2 Logo PT Infion Pharmaceutical Company.....	6
Gambar 2.3 Logo PT Daewoong Indonesia.....	6
Gambar 2.4 Bagan Struktur Organisasi PT Daewoong Infion.....	7
Gambar 2.5 Dalam Proses Kultur Jaringan Eksplan CHO	7
Gambar 2.6 Epodion 2000 IU	8
Gambar 2.7 Epodion 3000 IU	8
Gambar 2.8 Epodion 4000 IU	9
Gambar 2.9 Epodion 10000 IU	9
Gambar 3.1 Mus musculus.....	10
Gambar 3.2 Proses Uji Assay.....	11
Gambar 3.3 Proses Eritropoiesis	13
Gambar 3.4 Alat Hemositometer	15
Gambar 3.5 Pembagian Bidang pada Kamar Hitung.....	16
Gambar 3.6 Pipet Thoma untuk Mengencerkan Eritrosit	17
Gambar 3.7 Kamar Hitung Improved Neubaur.....	18
Gambar 3.8 Cara Menghitung Eritrosit Di Dalam Kamar Hitung	18
Gambar 3.9 Injeksi Subkutan.....	20
Gambar 3.10 Derajat Penyuntikan dengan Teknik Injeksi Subkutan	20

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Anemia merupakan salah satu penyakit yang paling banyak diderita di dunia, terutama di negara berkembang. Diperkirakan 30% penduduk dunia menderita anemia. Berdasarkan data dari Organisasi Kesehatan Dunia/*World Health Organization (WHO)* pada tahun 2013, prevalensi anemia sebesar 40-88%. Hal ini menandakan bahwa adanya jumlah yang relatif besar untuk penderita anemia. Akibatnya, para penderita anemia harus memenuhi kebutuhan eritrosit dengan penyuntikan hormon secara berkala. Kandungan yang dibutuhkan dalam penyuntikan hormon tersebut adalah hormon eritropoietin.

Eritropoietin (bahasa Inggris: *erythropoietin, hematopoietin, hemopoietin, EPO*) merupakan hormon glikoprotein yang merangsang produksi sel darah merah (eritropoiesis). Eritropoiesis adalah sebuah mekanisme metabolisme yang menghasilkan eritrosit. Penurunan tingkat eritropoiesis dapat diakibatkan oleh kerusakan ginjal kronis, kanker, ataupun penyakit-penyakit lainnya, yang mengakibatkan gejala anemia pada tubuh.

Epodion merupakan obat yang dapat digunakan untuk menangani anemia. Pengembangan Epodion dilakukan melalui metode kultur jaringan dengan menggunakan sel hewan *Chinese Hamster Ovary (CHO)*. Kultur jaringan merupakan metode untuk memperbanyak sel dengan mengisolasi bagian dari objek penelitian serta memelihara jaringan tersebut hingga menjadi individu baru. Dengan menggunakan kultur jaringan hewan, pembuatan obat-obatan dan produk-produk baru dapat dilakukan. Salah satu perusahaan yang berhasil berkembang dalam bidang kultur jaringan hewan yaitu PT Daewoong Infion. Perusahaan ini memproduksi obat Epodion yang mengandung eritropoietin sebagai zat aktif. Dengan itu, penyakit gagal ginjal kronis, kanker, dan penyakit kelainan lainnya yang berakibat pada anemia dapat diatasi melalui

rangsangan eksternal eritropoietin. Oleh karena itu diperlukan pengetahuan untuk menguji jumlah eritrosit dalam darah, hal itu dapat dilakukan menggunakan alat hemositometer.

Sebelum obat Epodion dapat dipasarkan, beberapa validasi obat harus dipenuhi dengan pengujian dan pelaksanaan peraturan dari Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) dan buku farmasi dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes). Keakuratan dan kemurnian obat juga perlu diperhatikan melalui pengujian. Injeksi obat Epodion pada hewan *Mus musculus* merupakan salah satu pengujian validasi obat tersebut. Selain pengujian, teknik penyuntikan pun harus diperhatikan agar hasil dari obat Epodion dapat lebih maksimal. Oleh karena itu, perlu adanya pemahaman mengenai penggunaan dan pengamatan terhadap obat Epodion.

B. Rumusan Masalah

- a. Apa itu hormon eritropoietin dan obat Epodion?
- b. Apa itu uji *Assay*?
- c. Mengapa *Mus musculus* dipilih dan karakteristik apa saja yang harus terpenuhi sebagai subjek pengujian?
- d. Bagaimana mekanisme kerja eritropoietin dalam tubuh *Mus musculus*?
- e. Bagaimana mekanisme injeksi Epodion yang benar?
- f. Bagaimana cara menghitung jumlah eritrosit dalam darah?
- g. Bagaimana pengaruh dan efek samping eritropoietin terhadap tubuh *Mus musculus* setelah diinjeksikan?

C. Tujuan

Tujuan penyusunan laporan ini adalah sebagai berikut:

- a. Untuk mengenal hormon eritropoietin dan obat Epodion;
- b. Untuk mengenal pengujian *Assay*;
- c. Untuk mengetahui alasan dan karakteristik *Mus musculus* dipilih menjadi subjek pengujian;

- d. Untuk mengetahui mekanisme hormon Erythropoietin dalam tubuh *Mus musculus* sehingga dapat memicu pertumbuhan sel darah merah;
- e. Untuk mengetahui mekanisme injeksi Epodion yang benar;
- f. Untuk mengetahui cara menghitung jumlah eritrosit dalam darah;
- g. Untuk mengetahui pengaruh hormon Erythropoietin setelah diinjeksikan pada tubuh *Mus musculus*.

D. Manfaat

Manfaat penyusunan laporan ini adalah sebagai berikut:

- a. Siswa dapat mengenal hormon eritropoietin dan obat Epodion;
- b. Siswa dapat mengenal pengujian *Assay*;
- c. Siswa dapat mengetahui alasan dan karakteristik *Mus musculus* dipilih menjadi subjek pengujian eritropoietin;
- d. Siswa dapat mengetahui mekanisme hormon Erythropoietin dalam tubuh *Mus musculus* yang memicu pertumbuhan sel darah merah;
- e. Siswa mengetahui mekanisme injeksi Epodion yang benar;
- f. Siswa dapat mengetahui cara menghitung jumlah eritrosit dalam darah;
- g. Siswa dapat mengetahui pengaruh hormon Erythropoietin setelah diinjeksikan pada tubuh *Mus musculus*.

BAB II

GAMBARAN UMUM PERUSAHAAN

A. SEJARAH

PT Daewoong Infion didirikan pada tahun 2015 sebagai perusahaan Bio Pharmaceutical pertama yang memproduksi produk biologi dari bahan mentah hingga produk jadi. PT Daewoong Infion merupakan perusahaan lokal kerjasama yang terjadi pada tahun 2012 antara *Daewoong Pharmaceutical Co, Ltd* dengan PT Infion.

Daewoong Pharmaceutical Co, Ltd adalah perusahaan farmasi dari Korea yang didirikan oleh Dr. Seokchun Young-Hwan Yoon pada tahun 1945, dan telah masuk dalam 50 besar perusahaan kesehatan global pada tahun 2020. Daewoong memperluas kerjasama di seluruh dunia untuk mengembangkan bisnis dan menjadi grup perusahaan kesehatan yang mendunia dengan membangun beberapa cabang perusahaan di Asia. Pada tahun 2005, dirikan anak perusahaan di Indonesia, yaitu PT Daewoong Pharmaceutical Company Indonesia. Sejak didirikannya cabang di Indonesia, kontribusi terhadap kesehatan masyarakat di Indonesia meningkat dengan adanya pemasaran obat-obatan dan peralatan kesehatan yang berlisensi dan berkualitas tinggi.

PT Infion merupakan perusahaan di Indonesia yang bergerak di bidang farmasi. Perusahaan ini terletak di Pandaan, Jawa Timur dan didirikan pada tahun 2008. PT Infion sendiri memiliki visi utama untuk menjadikan Indonesia negara yang mandiri dalam bidang kesehatan.

PT Daewoong Infion dibangun untuk mengembangkan bidang bioteknologi farmasi di Indonesia. Perusahaan ini menggunakan teknologi canggih dan terkemuka untuk memproduksi obat biologis pertama di Indonesia dengan kualitas yang tinggi. Ruang lingkup bisnis PT Daewoong Infion mencakup pembuatan produk bioteknologi komersial untuk pasar domestik serta internasional.

B. VISI DAN MISI

Dr. Seokchun Young-Hwan Yoon, pendiri PT Daewoong berprinsip bahwa kesuksesan dapat terjadi dengan menghargai proses, bekerja dengan prinsip, dan mengikuti hukum alam. Sejak mendirikan PT Daewoong, beliau berpegang teguh pada pepatah “Apa yang Anda tabur, itulah yang akan Anda tuai.” Dengan mengikuti kepemimpinannya, kini Jeon Seung Ho, *Chief Executive Officer* (CEO) memiliki tujuan agar PT Daewoong Infion dapat menjadi perusahaan berbasis kesehatan global yang meningkatkan kualitas hidup pelanggan dan masyarakat.

Visi PT Daewoong Infion agar dapat bersaing secara internasional dan menjadi perusahaan kesehatan global yang besar adalah dengan fokus untuk menjaga dan mengutamakan kesehatan dan kualitas kehidupan masyarakat. Hal ini dilakukan dengan produksi yang terjamin kualitas dan konsistensinya.

Misi yang dijalankan oleh PT Daewoong Infion adalah untuk memberikan produk yang dapat meningkatkan kualitas kehidupan konsumen secara bermutu dan bernilai, serta dapat memberikan solusi absolut yang paling efektif dan efisien dalam bidang farmasi. Tidak hanya bermisi untuk memberikan produk yang berkualitas, PT Daewoong Infion juga memiliki misi agar setiap prosesnya ditangani dengan pelayanan maksimal. Dengan misi yang sudah ditetapkan oleh PT Daewoong, maka sudah pasti mereka mampu menjadi perusahaan kesehatan global yang besar.

Maka, kelompok bidang studi biologi Program Studi Ekskursi Virtual SMAK St. Louis 1 Surabaya mengucapkan terima kasih kepada PT Daewoong Infion beserta perwakilannya, Ibu Julita, S. Si., Apt. yang sudah memberikan waktu dan tenaga untuk berbagi ilmu dan pengetahuan mengenai biofarmasi, dan pihak lainnya yang telah berpartisipasi untuk acara studi ekskursi virtual ini agar dapat diselesaikan tanpa adanya hambatan.

C. STRUKTUR ORGANISASI

PT Daewoong Infion merupakan perusahaan lokal yang bekerjasama dengan PT Daewoong Indonesia, yang merupakan anak perusahaan dari Daewoong Pharmaceutical Co, Ltd, yaitu perusahaan farmasi di Korea. Misi PT Daewoong Infion adalah untuk menjaga kesehatan masyarakat dan membentuk komunitas yang sehat dengan menghasilkan obat-obatan berkualitas dengan keyakinan “Memberi Kembali kepada Masyarakat melalui Obat-Obatan” dan “Mengejar Hukum Alam”

Berikut ini adalah tampilan logo perusahaan PT Daewoong Infion



Gambar 2.1 Logo PT Daewoong Infion

Berikut ini adalah tampilan logo perusahaan PT Infion Pharmaceutical Company



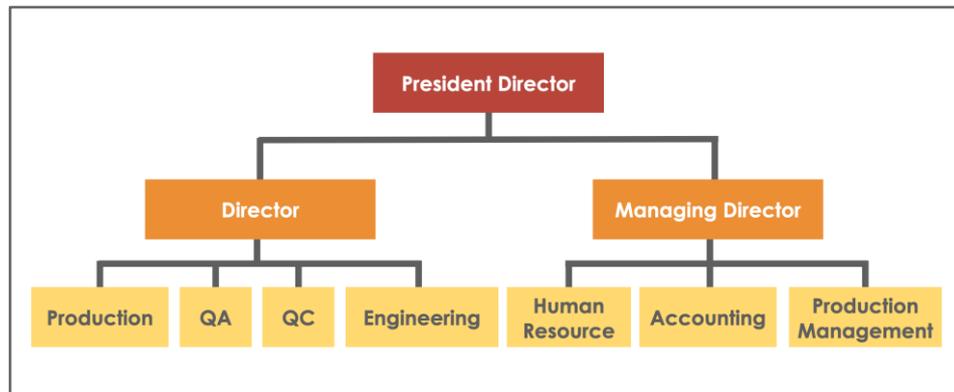
Gambar 2.2 Logo PT Infion Pharmaceutical Company

Berikut ini adalah tampilan logo perusahaan PT Daewoong Indonesia



Gambar 2.3 Logo PT Daewoong Indonesia

Berikut ini adalah bagan struktur organisasi dari PT Daewoong Infion



Gambar 2.4 Bagan Struktur Organisasi PT Daewoong Infion

Semua penanggung jawab produksi, pengontrolan kualitas (*quality control*), penjaminan kualitas (*quality assurance*), dan teknis harus memiliki kompetensi dalam industri farmasi. Dengan syarat, setiap penanggung jawab adalah apoteker terdaftar, independen, dan memiliki jabatan yang *full time*. Pegawai yang berposisi di bawah manajer, harus memiliki bidang studi di antara lain: apoteker/farmasi, industri bioteknologi, biologi, dan teknik kimia.

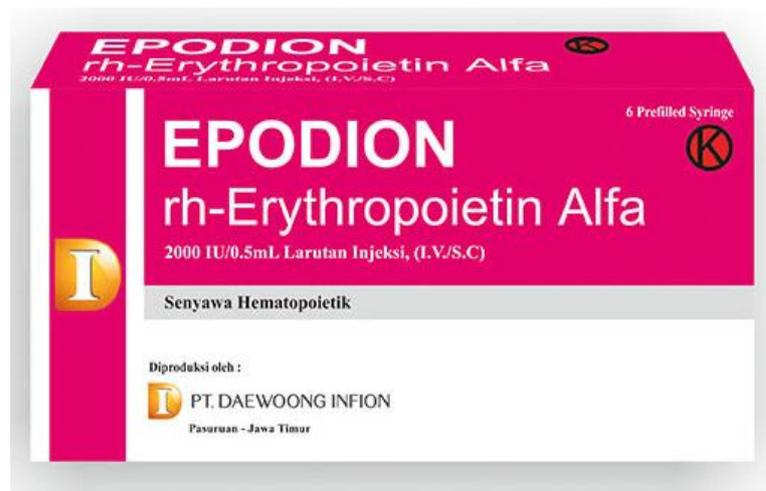


Gambar 2.5 Dalam Proses Kultur Jaringan Eksplan CHO

D. PRODUK EPODION

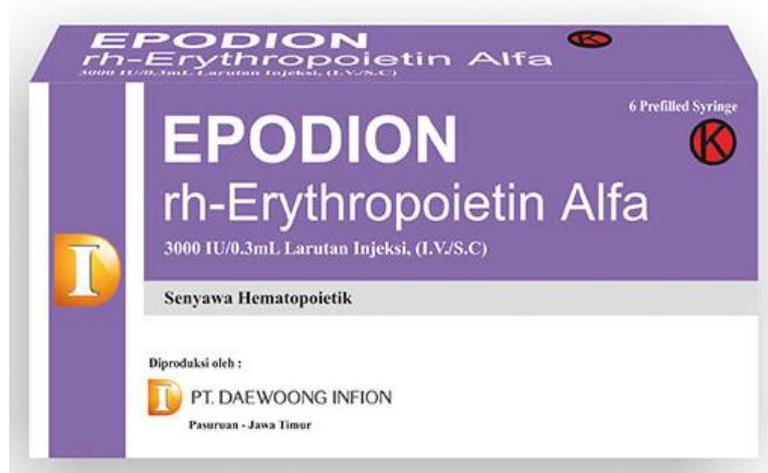
PT Daewoong Infion memproduksi berbagai jenis obat-obatan. Obat Epodion merupakan salah satu produk dari perusahaan tersebut. Berdasarkan konsentrasi zat aktif eritropoietin pada obat tersebut, Epodion mencakup beberapa jenis, yaitu sebagai berikut :

1. Epodion 2000 IU/0.5 mL



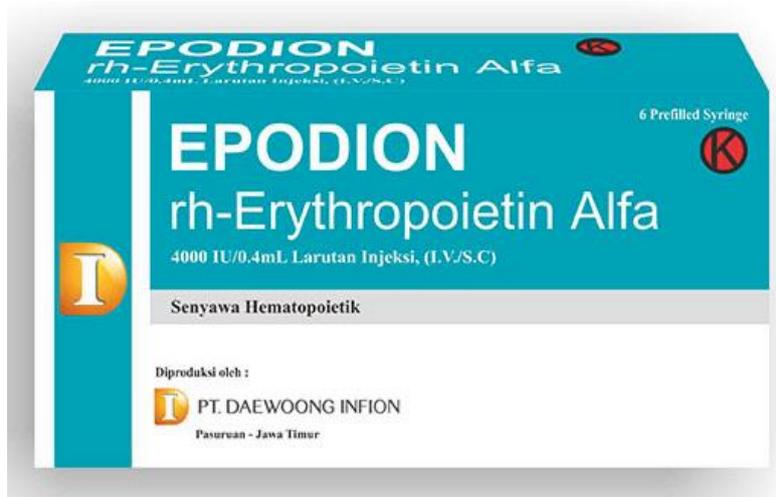
Gambar 2.6 Epodion 2000 IU

2. Epodion 3000 IU/0.3 mL



Gambar 2.7 Epodion 3000 IU

3. Epodion 4000 IU/0.4 mL



Gambar 2.8 Epodion 4000 IU

4. Epodion 10000 IU/1 mL



Gambar 2.9 Epodion 10000 IU

BAB III

PEMBAHASAN

A. Pengujian Hormon Eritropoietin Pada *Mus Musculus*

Eritropoietin (bahasa Inggris: erythropoietin, hematopoietin, hemopoietin, EPO) merupakan hormon glikoprotein yang merangsang produksi sel darah merah (eritropoiesis). Eritropoiesis adalah sebuah mekanisme metabolisme yang menghasilkan eritrosit. Penurunan tingkat eritropoiesis dapat diakibatkan oleh kerusakan ginjal kronis, kanker, ataupun penyakit-penyakit lainnya, yang mengakibatkan gejala anemia pada tubuh.

Epodion merupakan obat yang memiliki kandungan eritropoietin sebagai zat aktifnya. Obat ini digunakan untuk mengobati anemia dari penderita gagal ginjal kronik, dan pasien kanker kemoterapi. Rangsangan eksternal yang diterima dari obat ini dapat meningkatkan produksi sel darah merah dan mencegah penurunan kadar hemoglobin. Pembentukan sel darah merah pada tubuh distimulasi oleh hormon eritropoietin. Hasil dari kultur jaringan hewan dari *Chinese Hamster Ovary (CHO)* dimanfaatkan untuk obat ini. Untuk memproduksi obat dengan kandungan yang tepat diperlukannya teknik pembibitan jaringan yang tepat dan lingkungan yang bebas dari kontaminasi. Sebelum obat ini diedarkan ke masyarakat, diperlukannya pengujian hormon eritropoietin dari obat Epodion dan diinjeksi pada hewan *Mus musculus* untuk dapat dijamin ketepatan dan kemurnian obat.



Gambar 3.1 *Mus musculus*

B. Uji Assay

Uji Assay merupakan pengukuran dari suatu zat untuk menentukan keberadaan dan dampaknya. Pada tahap pengujian ini, obat Epodion dengan konsentrasi yang berbeda akan diinjeksikan dan diujikan pada *Mus musculus* sesuai dengan dosis yang telah ditentukan.



Gambar 3.2 Proses Uji Assay

Tujuan dari uji Assay ini untuk mengukur keakuratan dan kemurnian obat Epodion. *Mus musculus* yang diuji harus sesuai dengan kriteria yang tertera pada buku pedoman standar produk Farmakope, yaitu: berumur 8 minggu, berkelamin jantan, dan berat 23-28 gram. Tujuan dari penentuan kriteria *Mus musculus* yaitu untuk mengurangi perubahan variable sehingga hasil yang diperoleh lebih akurat. *Mus musculus* akan di tes kembali pada hari ke-4 setelah penyuntikan untuk mengukur apakah sel darah merah muda (retikulosit) mengalami pertambahan jumlah yang ditetapkan.

Sebelum pemberian obat ke dalam tubuh hewan, perlu diperhitungkan berat dari hewan uji, konsentrasi dan dosis obat yang diberikan. Ketiga faktor tersebut berguna untuk menentukan Volume Administrasi Obat (VAO). Berat badan hewan uji seperti *Mus musculus* sebaiknya ada dikisaran 17-25 g. Perhitungan volume administrasi obat menggunakan rumus, sebagai berikut:

$$VAO = \frac{Dosis \left(\frac{mg}{kg \text{ bb}} \right) \times \text{Berat badan hewan (kg)}}{Konsentrasi obat \left(\frac{mg}{mL} \right)}$$

Dengan menggunakan data perhitungan diatas, maka data efek kerja obat pada mencit dapat diperoleh dengan lebih akurat.

C. Alasan dan Kriteria *Mus musculus* Dijadikan Subjek Pengujian

Eritropoietin

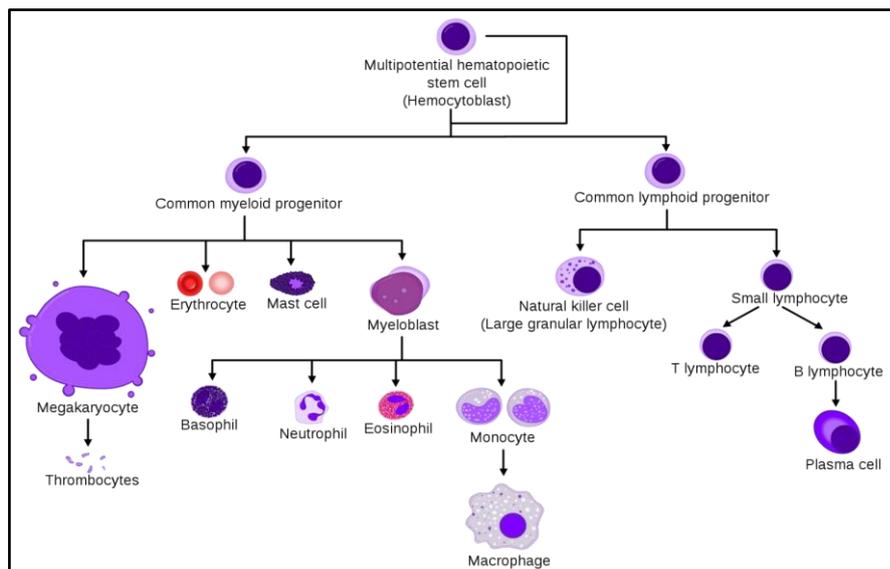
Ada beberapa alasan mengapa dalam uji coba obat Epodion ini dilakukan pada *Mus musculus*. Pertama, *Mus musculus* memiliki tubuh yang kecil serta mudah berkembang, sehingga memudahkan peneliti untuk menguji obat yang ingin digunakan dan dapat mengurangi waktu peneliti untuk melihat hasil dari percobaan. Kedua, harga dan biaya perawatan *Mus musculus* yang murah. Dengan murahnya biaya perawatan, serta uji coba atau dalam produksi obat dapat dikurangi.

Berdasarkan data dari Akademi Farmasi Saraswati Denpasar, banyaknya penelitian menggunakan *Mus musculus* memudahkan peneliti untuk memahami karakteristik, anatomi, fisiologi, dan genetik dari *Mus musculus*. Selain pemilihan *Mus musculus* sebagai objek uji, ada juga variabel lain yang harus dipertahankan agar hasil lebih akurat. *Mus musculus* jantan dipilih karena pada *Mus musculus* betina dapat mengalami siklus fluktuasi hormon dari waktu ke waktu. Hal ini dihindari karena siklus hormon dapat mempengaruhi hasil penelitian.

Salah satu cara untuk mengukur pertumbuhan *Mus musculus* adalah dengan melihat penambahan berat badan yang dialami. Terdapat dua fase yang terjadi dalam pertumbuhan *Mus musculus*, yaitu fase tumbuh cepat dan fase tumbuh lambat. Fase tumbuh cepat atau fase pertama terjadi saat laju penambahan bobot badan *Mus musculus* meningkat tajam, sedangkan fase tumbuh lambat atau fase kedua terjadi saat laju penambahan berat badan mulai menurun sampai menjadi nol (telah mencapai tubuh dewasa). Diantara kedua fase tersebut terdapat titik peralihan dan biasa terjadi pada usia 29-30 hari. Pemilihan fase yang tepat dapat berdampak pada keakuratan hasil percobaan.

D. Mekanisme Eritropoietin Membentuk Sel Darah Merah Baru

Tubuh manusia menghasilkan 2 juta eritrosit setiap detik melalui proses eritropoiesis. Eritropoiesis manusia merupakan proses multi-langkah dari sel induk hematopoietik multipoten/*multipotent hematopoietic stem cell* (HSC) sampai menjadi eritrosit yang dewasa (Orkin, 2000). Produksi eritrosit oleh sumsum tulang belakang dirangsang oleh eritropoietin, yaitu hormon yang disekresikan oleh ginjal. Eritropoietin ini sendiri juga dapat diperoleh melalui obat seperti epodion.



Gambar 3.3 Proses Eritropoiesis

Berikut ini adalah proses eritropoiesis dalam tubuh.

1. Fase diawali dengan diferensiasi eritroid melibatkan fase keterlibatan. Fase ini adalah saat sel induk hematopoietik multipoten berdiferensiasi menjadi progenitor eritroid yang lebih menjadi progenitor myeloid umum, progenitor eritroid megakariositik dan akhirnya unit pembentuk eritroid penuh/*burst-forming unit-erythroid* (BFU-E). BFU-E adalah sel progenitor pertama yang berfungsi hanya pada garis keturunan eritroid (Gregory dan Eaves, 1977). BFU-E ini selanjutnya berdiferensiasi

menjadi unit pembentuk koloni-eritroid (*CFU-E*), setelah itu terjadi diferensiasi terminal.

2. Fase kedua dari pematangan eritroid melibatkan diferensiasi prekursor berinti sel dari proeritroblas menjadi eritroblas basofilik, polikromatofilik dan ortokromatik. Akumulasi hemoglobin secara bertahap, penurunan ukuran sel yang progresif dan kondensasi nukleus merupakan pertanda fase pematangan eritroid. Akhirnya, fase ini menghasilkan enukleasi (Granick dan Levere, 1964).
3. Fase terakhir dari perkembangan eritroid melibatkan pematangan retikulosit yang kemudian akan menjadi eritrosit. Dalam tahap ini eritrosit memperoleh bentuk bikonkafnya melalui pemodelan ulang membran luas dan bersirkulasi dalam aliran darah.

E. Pengaruh Eritropoietin terhadap Tubuh *Mus musculus*

Dalam sebuah penelitian eritropoietin dengan subjek *Mus musculus* para ahli mengkomplekskan mRNA penyandi eritropoietin dengan *TransIT-mRNA* secara *in vivo*. Dalam waktu 6 jam dan bertahan hingga 4 hari peningkatan kadar eritropoietin dalam tubuh *mus musculus* yang juga mengakibatkan peningkatan jumlah retikulosit dan hematokrit (kadar sel darah merah) secara signifikan. Injeksi mingguan 100 ng mRNA eritropoietin cukup untuk meningkatkan hematokrit dari 43% menjadi 57%, yang dipertahankan dengan pengobatan lanjutan. Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa hormon eritropoietin meningkatkan produksi eritrosit dari *Mus musculus*.

Bahan aktif Epodion merupakan rekombinan eritropoietin alfa manusia yang merupakan rantai tunggal glikoprotein dengan kandungan 165 asam amino dan berat molekul 26-30 kDa dengan glikosilasi. Epoetin alfa dapat diperoleh dengan menggunakan teknologi genetik. Penggunaan obat Epodion yang mengandung eritropoietin dapat meningkatkan jumlah eritrosit karena dapat merangsang eritropoiesis menjadi lebih cepat. Hal ini dapat dibuktikan dengan menguji jumlah eritrosit sebelum dan sesudah penyuntikan

obat. Pengujian jumlah eritrosit dilakukan dengan menggunakan hemositometer.

Hemositometer merupakan alat yang dipakai untuk menghitung jumlah eritrosit. Alat ini terdiri dari kamar hitung, kaca penutupnya dan dua jenis pipet.



Gambar 3.4 Alat Hemositometer

Berikut ini adalah rangkaian bagian dari hemositometer:

1) Kamar hitung.

Improved Neubauer merupakan garis kamar hitung yang sering kali digunakan. Bidang kamar hitung dengan luas sebesar 9 mm^2 dibagi menjadi sembilan bagian, dan menghasilkan luas per bidang pembagiannya sebesar 1 mm^2 . Lalu, bidang besar dibagi lagi menjadi 16 bidang berukuran sedang yang luasnya masing-masing $\frac{1}{4} \times \frac{1}{4} \text{ mm}^2$. Bidang besar yang terletak di tengah-tengah kamar hitung dibagi menjadi 25 bagian, dan menjadi bidang berukuran kecil. Dengan pembagian bidang tersebut, jumlah bidang kecil itu berjumlah 400 buah yang masing-masing luasnya $\frac{1}{20} \times \frac{1}{20} \text{ mm}^2$. Tinggi kamar hitung merupakan jarak dari permukaan yang

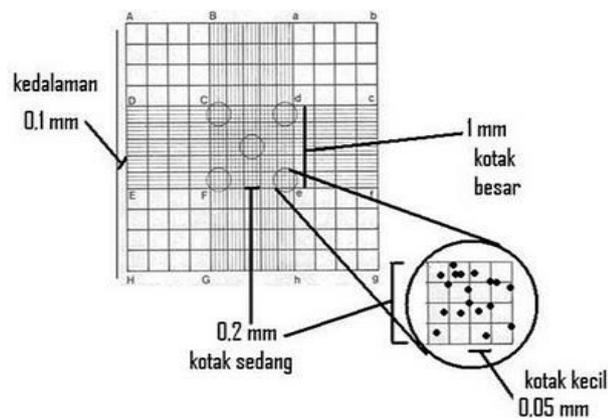
bergaris-garis hingga menyampai kaca penutup yang sebesar $\frac{1}{10}$ mm. Maka volume di atas tiap-tiap bidang menjadi sebagai berikut:

$$1 \text{ bidang kecil} = \frac{1}{20} \times \frac{1}{20} \times \frac{1}{10} = \frac{1}{4000} \text{ mm}^3$$

$$1 \text{ bidang sedang} = \frac{1}{4} \times \frac{1}{4} \times \frac{1}{10} = \frac{1}{160} \text{ mm}^3$$

$$1 \text{ bidang besar} = 1 \times 1 \times \frac{1}{10} = \frac{1}{10} \text{ mm}^3$$

$$\text{Seluruh bidang yang dibagi} = 3 \times 3 \times \frac{1}{10} = \frac{9}{10} \text{ mm}^3$$



Gambar 3.5 Pembagian Bidang pada Kamar Hitung

2) Kaca penutup

Kaca penutup memiliki ketentuan khusus, yaitu harus lebih tebal dari kamar hitung dan kaca penutup biasa, dan memiliki permukaan yang sangat datar. Kaca penutup yang digunakan untuk menghitung jumlah trombosit lebih tebal dari pada yang digunakan untuk pengamatan dengan mikroskop biasa.

3) Pipet

Pipet Thoma merupakan alat yang digunakan untuk mengencerkan eritrosit. Berikut ini adalah ciri-ciri dan ketentuan dari pipet hemositometer:

1. Alat ini terdiri dari sebuah pipa kapiler yang bergaris dan salah satu ujungnya berbentuk bola berongga dengan sebutir kaca berwarna merah di dalamnya.

2. Pertengahan pipa kapiler ditandai dengan garis dan angka 0,5. Sedangkan bagian bawah dekat bola berongga ditandai dengan garis dan angka 1,0. Di atas bola tersebut, terdapat angka-angka lain yang ditandai dengan angka 101. Angka tersebut tidak menunjukkan perbandingan volume, melainkan untuk mengetahui persentase pengenceran darah. Pengenceran darah dalam pipet merupakan hal yang penting dan menentukan hasil dari pengujian. Jika sampel darah mencapai angka 0,5 dan cairan pengencer mencapai angka 101, darah akan diencerkan sebesar 200 kali. (Gandasoebrata R., 2007)

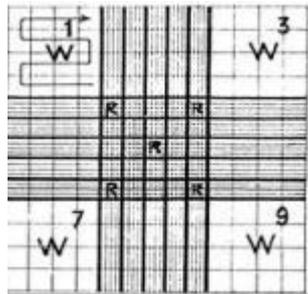


Gambar 3.6 Pipet Thoma untuk Mengencerkan Eritrosit

4) Perhitungan jumlah eritrosit

Jumlah eritrosit dapat dihitung dengan menggunakan 5 bidang berukuran sedang yang terletak di bidang besar palung tengah. Bidang tersebut terdiri dari 4 bidang di pinggir dan 1 bidang di tengah-tengah (bertanda R). Setiap dari bidang ini dibagi menjadi 16 kotak yang lebih kecil dengan masing-masing luasnya $\frac{1}{400}$ mm². Dengan demikian, perhitungan eritrosit dilakukan dalam 80 kotak-kotak kecil tersebut. Secara

keseluruhan, luasnya sebesar $80 \times \frac{1}{400} \text{ mm}^2 = \frac{1}{5} \text{ mm}^2$ (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 1989)

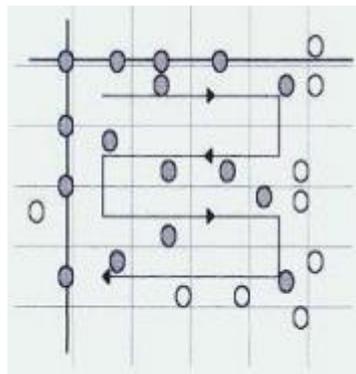


Gambar 3.7 Kamar Hitung Improved Neubaur

Keterangan

W : kotak untuk hitung jumlah leukosit

R : kotak untuk hitung jumlah eritrosit



Gambar 3.8 Cara Menghitung Eritrosit Di Dalam Kamar Hitung

Keterangan :

○: tidak dihitung

●: dihitung

Gambar 3.8 menggambarkan tahapan untuk menghitung eritrosit di dalam kamar hitung *Improved Neubauer*. Berikut ini adalah tahapan untuk membaca ilustrasi tahapan tersebut:

1. Pertama, hitunglah dari sudut kiri atas, lalu ke kanan.
2. Kedua, turun ke bawah dan dari kanan ke kiri.

3. Ketiga, turun lagi ke bawah dan mulai lagi dari kiri ke kanan.
4. Tahapan tersebut dilakukan dengan teknik yang sama pada 5 bidang tersebut. Ruang yang termasuk dalam perhitungan merupakan kotak yang menyentuh garis batas sebelah atas dan kiri. Sedangkan ruang yang tidak termasuk merupakan kotak yang menyentuh garis batas sebelah kanan dan bawah. (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 1989)

Jumlah eritrosit dapat diperoleh dari perhitungan:

$$\text{Luas 80 petak kecil} = 80 \times \frac{1}{400} \text{ mm}^2 = \frac{1}{5} \text{ mm}^2$$

$$\text{Tinggi kaca penutup} = \frac{1}{10} \text{ mm.}$$

$$\text{Maka, isi 80 petak kecil} = \frac{1}{5} \text{ mm}^2 \times \frac{1}{10} \text{ mm} = \frac{1}{50} \text{ mm}^3 \text{ yang didalamnya terdapat}$$

N eritrosit. Pengenceran 200x Jadi rumus perhitungan jumlah eritrosit :

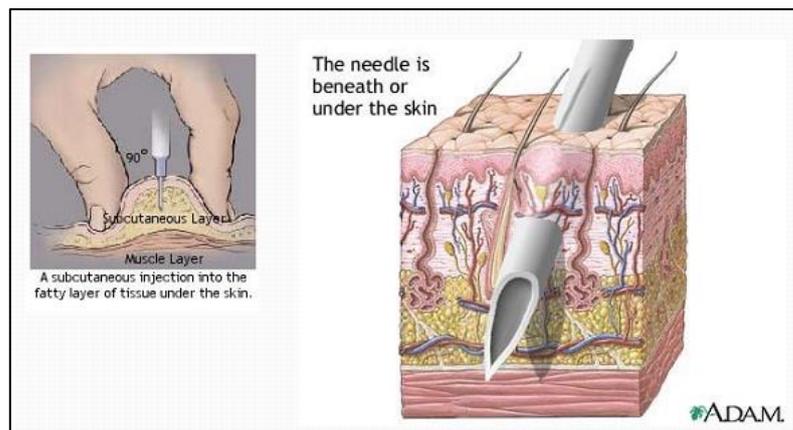
$$\begin{aligned} \Sigma \text{ eritrosit per mm}^3 &= N \times 50 \times 200 = N \times 10000/\mu\text{l darah} \\ &= N \times 104 /\mu\text{l darah} \\ &= 0,01 N \times 1012/\text{L} \end{aligned}$$

F. Tahapan Teknis Penyuntikan Epodion

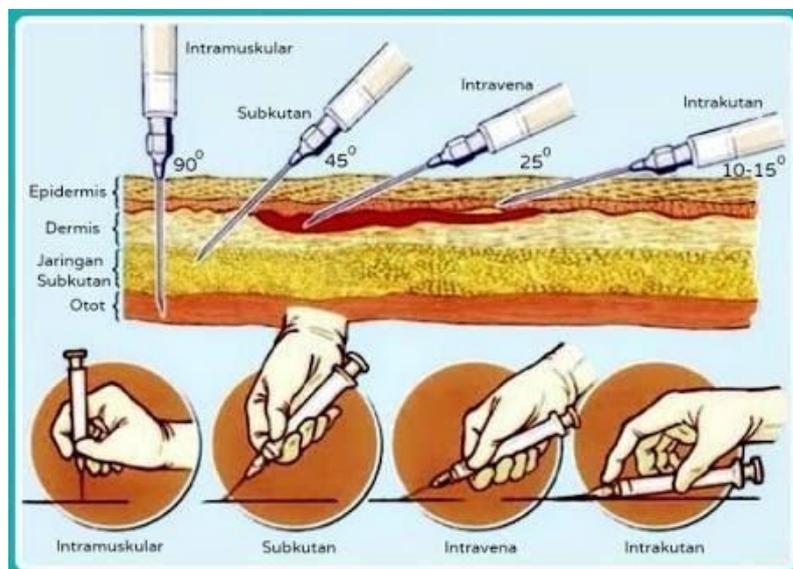
Teknik injeksi obat ke dalam tubuh bervariasi, dua diantaranya adalah injeksi subkutan dan intramuskular. Penyuntikan obat Epodion dapat dilakukan dengan teknik injeksi subkutan, dan injeksi intramuskular. Akan tetapi, sangat disarankan oleh ahli medis untuk melakukannya dengan teknik injeksi subkutan. Injeksi subkutan merupakan pemberian obat ke dalam jaringan lemak di bawah kulit menggunakan jarum hipodermik yang dapat dilakukan secara individu oleh pasien.

Terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi rute subkutan diantaranya ukuran molekul akan menyebabkan kecepatan penetrasi molekul besar lebih rendah, viskositas obat akan mempengaruhi kecepatan difusi obat ke dalam cairan tubuh, karakteristik anatomi sisi injeksi, yaitu vaskularitas, jumlah jaringan lemak akan mempengaruhi kecepatan absorpsi obat.

Injeksi subkutan memiliki kecepatan absorpsi yang paling rendah, dan dilanjutkan dengan urutan injeksi intramuskular, dan injeksi intravena. Perbandingan kecepatan absorpsi antara Subkutan, Intramuskular dan Intravena adalah Subkutan < Intramuskular < Intravena. Kecepatan absorpsi cairan dari deposit injeksi subkutan dapat menurun karena kekurangan rute subkutan. Penggunaan injeksi subkutan dapat menghindarkan pasien dari komplikasi lokal (iritasi dan nyeri pada tempat injeksi), dan akumulasi obat yang tidak terabsorpsi. Cara dan daerah tempat penyuntikan digambarkan di bawah ini.



Gambar 3.9 Injeksi Subkutan



Gambar 3.10 Derajat Penyuntikan dengan Teknik Injeksi Subkutan

BAB IV

PENUTUP

A. Kesimpulan

Epodion merupakan obat yang diproduksi oleh PT Daewoong Infion dengan kandungan eritropoietin sebagai zat aktifnya yang berfungsi untuk menangani anemia. Eritropoietin adalah hormon glikoprotein yang disekresikan oleh ginjal untuk merangsang produksi sel darah merah oleh sumsum tulang belakang. Sebelum Epodion diedarkan, perlu diadakan pengujian untuk menjamin ketepatan dan kemurnian, salah satunya adalah Uji *Assay*. Uji *Assay* adalah tahap pengujian biologis yang membutuhkan subjek pengujian, dalam kasus ini yang digunakan adalah *Mus musculus*. *Mus musculus* dipilih sebagai objek uji *Assay* karena memiliki tubuh yang kecil, mudah berkembang, serta harga dan biaya perawatan yang murah. *Mus musculus* yang diuji harus sesuai dengan kriteria yang tertera pada pedoman standar produk farmakope, yaitu: berumur 8 minggu, berjenis kelamin jantan, dan memiliki berat 23-28 gram. Obat Epodion dapat diinjeksikan ke dalam tubuh manusia menggunakan teknik injeksi subkutan. Injeksi subkutan merupakan teknik yang paling efektif untuk injeksi Epodion karena dapat menghindari akumulasi obat yang berlebihan dalam lapisan dermis. Alat hemositometer dapat digunakan untuk menghitung jumlah eritrosit sebelum dan sesudah injeksi obat Epodion. Dengan demikian, dapat diketahui pengaruh hormon eritropoietin terhadap jumlah eritrosit, yaitu peningkatan produksi eritrosit yang diakibatkan banyaknya rangsangan pada eritropoiesis.

B. Saran

Dalam proses penerapan kultur jaringan PT Daewoong Infion untuk mengurangi sampah plastik sekali pakai, seperti botol *T-flask* dan *Roller bottle*. Walaupun penggunaan plastik sekali pakai praktis, higienis, dan tanpa perlu melalui proses sterilisasi, limbah plastik yang dihasilkan akan semakin banyak. Oleh karena itu, diharapkan agar PT Daewoong Infion beralih pada

botol-botol yang dapat dipakai berulang kali meskipun hal ini mengakibatkan proses produksi yang lebih panjang dan rumit. Dengan mengubah botol plastik menjadi botol lain yang dapat dipakai kembali, emisi gas-gas rumah kaca dapat menurun.

CITATION

- Aryal, S. (2021, February 4). *Polyacrylamide gel electrophoresis*. Microbe Notes. Retrieved from <https://microbenotes.com/polyacrylamide-gel-electrophoresis-page/>
- Sumartiningtyas, H.K.N. (2020, March 13). *Penyakit ginjal di indonesia meningkat 2 kali lipat, bisakah dicegah?* KOMPAS.com. Retrieved from <https://www.kompas.com/sains/read/2020/03/13/193200823/penyakit-ginjal-di-indonesia-meningkat-2-kali-lipat-bisakah-dicegah-?page=all>
- Anny. (2020, November 25). *Pengenalan perbanyakan tanaman pisang dengan teknik kultur jaringan/in vitro [Volume 1]*. Dinas Pertanian Dan Pangan. Retrieved from <https://pertanian.jogjakota.go.id/detail/index/12918>
- Smith, C. (2020, December 21). *Erythropoiesis*. TeachMePhysiology. Retrieved <https://teachmephysiology.com/immune-system/haematology/erythropoiesis>
- Smith, C. (2020, December 21). *The cell line of erythropoiesis*. Retrieved from <https://teachmephysiology.com/immune-system/haematology/erythropoiesis>
- Ramadhansari, I.F. (2020, October 14). *Laboratorium daewoong*. Retrieved from <https://lifestyle.bisnis.com/read/20201014/106/1304978/niclosamide-obat-covid-19-daewoong-akan-mulai-uji-klinis-di-korsel>
- PT Daewoong Pharmaceutical Company Indonesia. (2019, October 4). Kata pengantar. *Daewoong Indonesia*. Retrieved from <https://daewoong.co.id/kata-pengantar/>
- (2018). *Integrated collaboration for excellent kidney care*. Pitpernefri2020. Retrieved from <https://pitpernefri2020.org/>

- PT Daewoong Pharmaceutical Company Indonesia. (2017, August 24). Struktur perusahaan. *Daewoong indonesia*. Retrieved from <https://daewoong.co.id/struktur-perusahaan/>
- PT Daewoong Pharmaceutical Company Indonesia. (2017, August 10). *Visi & misi*. Daewoong Indonesia. Retrieved from <https://daewoong.co.id/visi-misi/>
- Hanny, Posts, V.A. (2015, August 2). *Bioteknologi hewan: kultur jaringan, kultur organ dan manfaatnya*. Retrieved from <https://hannyherze.wordpress.com/2014/05/31/bioteknologi-hewan-kultur-jaringan-kultur-organ-dan-manfaatnya/>
- Hasanah, U., Rusny, Masri, M. (2015, January 29). *Analisis pertumbuhan mencit (Mus musculus L.) icr dari hasil perkawinan inbreeding dengan pemberian pakan ad1 dan ad2*. Retrieved from <https://media.neliti.com/media/publications/176391-ID-analisis-pertumbuhan-mencit-mus-musculus.pdf>
- Darrin K., Mohamed Al-R. (2015, January). *Biopharmaceutical products from animal cell culture*. Research gate. Retrieved from https://www.researchgate.net/publication/269113076_Biopharmaceutical_Products_from_Animal_Cell_Culture
- Dr. Marina S., M.SI. (2014/2015). *Kultur jaringan*. Repository. Retrieved from <http://repository.uki.ac.id/194/1/KULTUR%20JARINGAN.pdf>
- Wikipedia contributors. (2011, May 14). *Eritropoietin*. Wikipedia Bahasa Indonesia, Ensiklopedia Bebas. Retrieved from <https://id.wikipedia.org/wiki/Eritropoietin>
- Irawati (2000, April). *Diferensiasi berbagai macam eksplan pada perbanyakan Philodendron goeldii (Araceae) secara in-vitro*. Media Neliti. Retrieved from <https://media.neliti.com/media/publications/67669-ID-none.pdf>

Zivot, A., Lipton, J.M., Narla, A., Blanc, L. (1988, January 01). *Erythropoiesis: Insights Into pathophysiology and treatments in 2017*. Retrieved from <https://molmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s10020-018-0011-z#Sec10>

Epodion. Klik Dokter. Retrieved from <https://www.klikdokter.com/obat/epodion>

Af'idah, F. *Hemositometer*. Retrieved from https://www.academia.edu/39961937/PPT_HEMOSITOMETER