

SKRIPSI

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KULIT BATANG
NANGKA (*Artocarpus heterophyllus* Lmk.) TERHADAP LAMA
HIDUP MENCIT (*Mus musculus*) YANG DIINFEKSI
*Toxoplasma gondii***



Oleh

FRISCA TRISNA ROSANDY
NIM 06111112

**FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2015**

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KULIT BATANG NANGKA
(*Artocarpus heterophylla* Lmk.) TERHADAP LAMA HIDUP MENCIT (*Mus
musculus*) YANG DIINFEKSI *Toxoplasma gondii***

Skripsi

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran Hewan
pada
Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Airlangga

Oleh :

FRISCA TRISNA ROSANDY

061111112

Menyetujui
Komisi pembimbing

(Dr. Poedji Hastutiek, drh., M.Si.)
Pembimbing Utama

(Dr. Dady Soegianto Nazar, drh., M.Sc.)
Pembimbing Serta

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi berjudul :

Pengaruh Pemberian Ekstrak Kulit Batang Nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lmk.) Terhadap Lama Hidup Mencit (*Mus musculus*) yang Diinfeksi *Toxoplasma gondii*.

tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka

Surabaya, 18 Agustus 2015



Frisca Trisna Rosandy
061111112

Telah dinilai pada Seminar Hasil Penelitian

Tanggal : 11 Agustus 2015

KOMISI PENILAI SEMINAR HASIL PENELITIAN

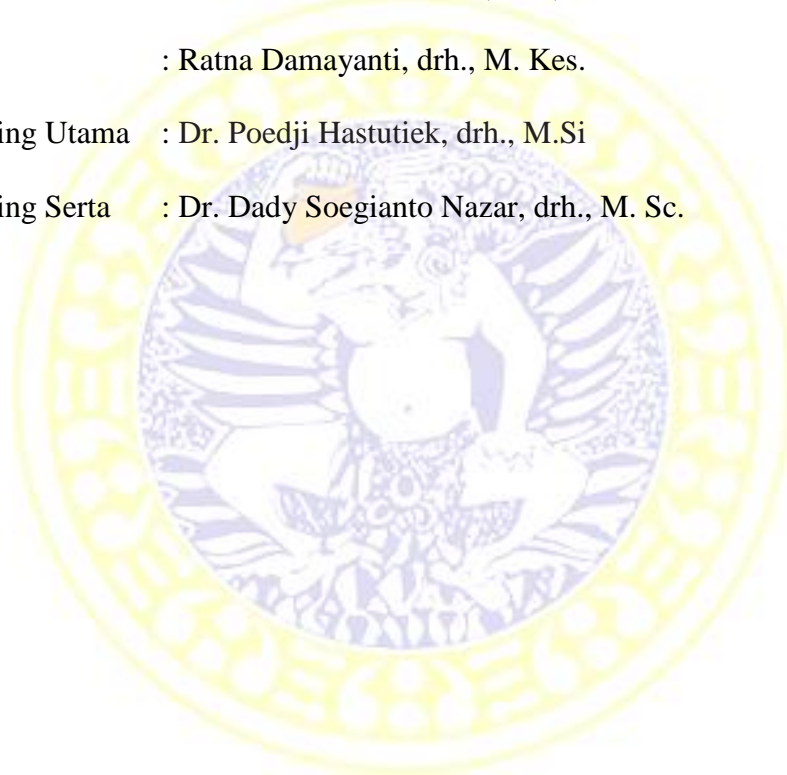
Ketua : Dr. Mufasirin, drh., M. Si.

Sekretaris : Dr. Iwan Sahrial Hamid, drh., M.Si.

Anggota : Ratna Damayanti, drh., M. Kes.

Pembimbing Utama : Dr. Poedji Hastutiek, drh., M.Si

Pembimbing Serta : Dr. Dady Soegianto Nazar, drh., M. Sc.



Telah diuji pada

Tanggal : 18 Agustus 2015

KOMISI PENGUJI SKRIPSI

Ketua : Dr. Mufasirin, drh., M. Si.

Anggota : Dr. Iwan Sahrial Hamid, drh., M. Si.

Ratna Damayanti, drh., M. Kes.

Dr. Poedji Hastutiek, drh., M. Si.

Dr. Dady Soegianto Nazar, drh., M. Sc.

Surabaya, 21 Agustus 2015

Fakultas Kedokteran Hewan

Universitas Airlangga

Dekan,



Prof. Hj. Romziah Sidik, Ph.D.,Drh.

NIP 195312161978062001

**THE EFFECT OF JACKFRUIT BARK (*Artocarpus heterophyllus* Lmk.)
EXTRACT ON THE LIFESPAN OF MICE (*Mus musculus*) INFECTED WITH
*Toxoplasma gondii***

Frisca Trisna Rosandy

ABSTRACT

The aim of this study is to determine the effect of jackfruit bark (*Artocarpus heterophyllus* Lmk.) extract on the lifespan of mice infected by *Toxoplasma gondii*. Twenty four of mice divided into six group and four replication of treatment, i. e. negative control (K-), administered with 0.5 % CMC Na, positive control (K+) with spiramycin 150 mg/kgBB, and P1, P2, P3, P4 with 25 mg/kgBB, 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB respectively. The treatment performed on 10 consecutive days. Observations were made during the treatment period and recorded the time of death of mice to obtain mice's live longer. Stastical analysis were performed using ANOVA test, followed Duncan test. Based on the results of the statistical analysis by ANOVA test showed that there were significantly different results in each treatment group ($p < 0.05$). K(-) obtained Duncan test was significantly different from K(+) and P4. Then P4 with P3 were not significantly different ($p > 0.05$) but significantly with K(+), P1, P2, P3. In conclusion treatment of P3 and P4 showed the best results seen significantly to jackfruit bark extract. The result showed that jackfruit bark extract was successfully to improved the lifespan of mice.

Keywords : Jackfruit bark (*Artocarpus heterophyllus* Lmk.), *Toxoplasma gondii*, lifespan, mice (*Mus musculus*).

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji Syukur kepada Tuhan Y.M.E atas limpahan rahmat, karunia dan kelancaran serta kemudahan yang diberikan sehingga penulis dapat menyusun dan menyelesaikan skripsi yang berjudul “Pengaruh pemberian ekstrak kulit batang nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lmk.) terhadap lama hidup mencit yang diinfeksi *Toxoplasma gondii*”.

Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada :

Dekan Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Prof. Hj. Romziah Sidik. Ph.D., drh, atas kesempatan mengikuti pendidikan di Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya.

Dr. Poedji Hastutiek, drh., M.Si. selaku dosen pembimbing utama dan Dr. Dady Soegianto Nazar, drh., M.Sc. selaku dosen pembimbing serta yang telah bersedia meluangkan waktu dan pikiran untuk membimbing penulis dengan perhatian dan kesabaran hingga terselesaikan skripsi ini.

Dr. Mufasirin, drh., M.Si. selaku ketua penguji sekaligus dosen pembimbing penelitian, Dr. Iwan Syahril Hamid, drh., M.Si. selaku sekretaris penguji dan Ratna Damayanti, drh. Selaku anggota penguji.

Segala hormat dan terima kasih tak terhingga penulis ucapkan kepada kedua orang tua tercinta Bapak Supandi dan Ibunda Susana, dan kakak tercinta Gondo Mudani dan Lestari Puji Utami, keluarga besar serta sahabat tercinta Popy Putri Violita dan Sinta Faradita atas nasehat, bimbingan, motivasi, semangat dan doa yang tak pernah putus dalam penyusunan skripsi ini.

Terima kasih kepada semua teman yang banyak membantu dan mendukung penelitian ini, terutama teman satu kelompok penelitian Desty Renata, Maharani Yuliastina Cahyani Puspitasari dan Febri Putra Aditya, serta teman-teman seperjuangan Dimas Fajar Subhan, Vonny Prastya Irgantara, Murtiningsih, Tutuk Wahyuningtyas, Aditya Bayu Suryanto, Rossianawati, Dyaksa Rosdesiana, Desak Ayu Wayan Fransisca, Shinta Satriyana Nuswantari, Fifit Nathalia, Alfian Bagus Y. serta teman-teman yang namanya tidak mungkin disebutkan satu persatu yang telah membantu terselesaikannya skripsi ini.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa tidak ada yang sempurna di dunia. Harapan penulis, semoga apa yang tertulis bermanfaat bagi ilmu pengetahuan dan kita semua.

Surabaya, 18 Agustus 2015

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPEL DEPAN	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
HALAMAN PERNYATAAN	iii
HALAMAN IDENTITAS	iv
ABSTRACT	vi
UCAPAN TRIMAKASIH	vii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
SINGKATAN DAN ARTI LAMBANG	xiv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar belakang	1
1.2 Rumusan masalah	4
1.3 Landasan teori	4
1.4 Tujuan penelitian	6
1.5 Manfaat penelitian	6
1.6 Hipotesis	6
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Tanaman <i>Artocarpus heterophyllus</i> Lmk.	7
2.1.1 Klasifikasi tanaman nangka	7
2.1.2 Nama daerah tanaman nangka	8
2.1.3 Deskripsi tanaman nangka	8
2.1.4 Kandungan kimia tanaman nangka	9
2.1.5 Kegunaan tanaman nangka	10
2.2 <i>Toxoplasma gondii</i>	10
2.2.1 Klasifikasi <i>Toxoplasma gondii</i>	10
2.2.2 Morfologi <i>Toxoplasma gondii</i>	11
2.2.3 Siklus hidup <i>Toxoplasma gondii</i>	13
2.2.4 Penularan infeksi toksoplasmosis	16
2.2.5 Patogenesis <i>Toxoplasma gondii</i>	17
2.2.6 Sejarah dan epidemiologi <i>Toxoplasma gondii</i>	18
2.2.7 Gejala klinis toksoplasmosis	19
2.2.8 Diagnosis infeksi <i>Toxoplasma gondii</i>	20
2.2.9 Pencegahan dan pengobatan toksoplasmosis	21
2.2.10 Sistem dan respon imun	23
2.3 Hewan Penelitian	29
2.3.1 Klasifikasi mencit (<i>Mus musculus</i>)	29
2.3.2 Morfologi mencit	29

BAB 3 MATERI DAN METODE PENELITIAN	31
3.1 Tempat dan Waktu Penelitian	31
3.2 Materi penelitian	31
3.2.1 Bahan penelitian	31
3.2.2 Alat penelitian	31
3.3 Hewan Coba	32
3.4 Metode penelitian.....	33
3.4.1 Persiapan penelitian	33
3.4.2 Kultivasi <i>in vivo</i>	33
3.4.3 Penentuan dosis ekstrak kulit batang nangka.....	34
3.4.4 Pembuatan ekstrak kulit batang nangka.....	34
3.4.5 Pembuatan larutan CMC 0,5 %.....	35
3.5 Perlakuan.....	36
3.6 Variabel Penelitian	37
3.6.1 Variabel bebas.....	37
3.6.2 Variabel tergantung.....	37
3.6.3 Variabel terkendali	38
3.7 Pengambilan Data	38
3.8 Rancangan Percobaan	38
3.9 Analisa Data	39
3.10 Alur penelitian	40
BAB 4 HASIL PENELITIAN	41
BAB 5 PEMBAHASAN	43
BAB 6 KESIMPULAN DAN SARAN	48
6.1 Kesimpulan	48
6.2 Saran.....	48
RINGKASAN	49
DAFTAR PUSTAKA	52
LAMPIRAN	59

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
4.1 Pengaruh ekstrak kulit batang nangka (<i>Artocarpus heterophyllus</i> Lmk.) terhadap lama hidup mencit pada setiap perlakuan.....	41



DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Pohon Nangka	7
2.2 Takizoit <i>Toxoplasma gondii</i>	12
2.3 Ookista <i>Toxoplasma gondii</i>	13
2.4 Siklus hidup <i>Toxoplasma gondii</i>	15
3.1 Diagram alir penelitian	40




DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Perhitungan CMC Na 0,5 %, dosis spiramycin dan ekstrak kulit batang nangka.....	59
2. Hasil analisis dengan SPSS 20.1	61
3. Jumlah takizoit	64



SINGKATAN DAN ARTI LAMBANG



ADCC	= <i>Antibody Dependent Cell Medicated Cytotoxicity</i>
ASI	= Air Susu Ibu
CMC	= <i>Carboxymethylcelluloce</i>
CMI	= <i>Cell Mediated Immunity</i>
ELISA	= <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
FA	= <i>Fluorescent Antibody</i>
IFN	= Interferon
IFN-	= Interferon Gamma
IgA	= <i>Immunoglobulin A</i>
IgG	= <i>Immunoglobulin G</i>
IgM	= <i>Immunoglobulin M</i>
IEL	= Intraepithelial Lymphocyte
kg	= kilogram
MAC	= <i>Membrane Attack Complement</i>
mg	= milligram
NaCl	= <i>Natrium Chloride</i>
NK	= <i>Natural Killer</i>
NO	= <i>Nitric Oxide</i>
NPP	= <i>New Permeation Pathway</i>
RAL	= Rancangan Acak Lengkap
RNI	= <i>Reactive Oxygen Intermediate</i>
ROI	= <i>Reactive Nitrogen Intermediate</i>

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Toksoplasmosis merupakan salah satu penyakit zoonosis yang disebabkan oleh protozoa *Toxoplasma gondii* dapat menginfeksi hampir semua jenis sel berinti (*nucleated cell*) termasuk leukosit pada hewan berdarah panas berbagai jenis mamalia darat dan air (ikan lumba-lumba dan ikan paus), bangsa burung (*aves*) dan manusia di seluruh dunia (Resendes *et al.*, 2002; Dubey *et al.*, 2006). Kucing dan Felidae merupakan inang definitif *Toxoplasma gondii*. Penularan toksoplasmosis dari hewan ke manusia dapat terjadi melalui tertelannya ookista yang bersporulasi serta dapat melalui produk asal hewan yang terinfeksi kista maupun takizoit *T. gondii* (Mufasirin dan Suwanti, 2008).

Keberadaan toksoplasmosis perlu mendapatkan perhatian karena banyak ditemukan berbagai manifestasi klinis pada manusia terutama khususnya pada individu *immunocompromized*. Penyakit ini juga dapat mengganggu proses reproduksi pada hewan dan manusia. Hal ini dapat mempengaruhi produktivitas ternak menjadi berkurang sehingga dapat berpengaruh pula pada masyarakat karena kebutuhan protein hewani masyarakat menjadi kurang dan tidak terpenuhi. Kasus toksoplasmosis di Indonesia menunjukkan prevalensi yang cukup tinggi yaitu berkisar 6-70 % (Subekti dan Arrasyid, 2006). Pengobatan yang efektif untuk penyakit toksoplasmosis hingga saat ini masih perlu dikembangkan dan dievaluasi.

Indonesia merupakan tempat tumbuh 80 persen dari tanaman obat yang ada di dunia, 1000 spesies dari 28.000 spesies tanaman tumbuh dan dipergunakan sebagai tanaman obat (Pramono, 2002). Masyarakat Indonesia juga telah mengenal dan memanfaatkan tumbuhan sebagai solusi dalam memelihara dan menanggulangi masalah kesehatan, jauh sebelum pelayanan kesehatan menggunakan obat-obat sintetik dari bahan kimia dikenal masyarakat. Pengetahuan tentang pemanfaatan tumbuhan tersebut merupakan warisan budaya bangsa berdasarkan pengetahuan dan pengalaman turun temurun sebagai warisan hingga ke generasi sekarang (Nakajima *et al.*, 2009). Penggunaan obat sintetik dari bahan kimia memiliki efek samping yang lebih besar bila dibandingkan dengan obat yang berasal dari tumbuhan (obat herbal). Perlu dilakukan pengembangan dan penemuan obat yang berasal dari tumbuhan.

Nangka atau *Artocarpus heterophyllus* Lmk. merupakan salah satu tanaman buah suku *Moraceae* genus *Artocarpus* berupa pohon yang berasal dari India dan telah menjadi tanaman nasional bagi Indonesia yang tumbuh dengan baik di daerah ekuatorial dan subtropis (Lim, 2012) dan telah banyak dimanfaatkan buah, kayu, kulit dan getahnya. Genus *Artocarpus* umumnya mengandung senyawa fenolik terutama dari golongan flavonoid terisoprenilasi (Hakim, 2006) yang beberapa kandungan flavonoid dalam genus tersebut menunjukkan aktivitas biologi yang penting antara lain sebagai anti malaria (Widyawaruyanti, 2007). Kandungan kimia dalam kayu nangka antara lain morin, sianomaklurin (zat samak), flavon dan tanin. Bagian kulit kayu nangka juga terdapat senyawa flavonoid yang baru, yakni morusin, artokarpin, artonin E,

sikloartobilosanton dan artonol B. Bioaktivitas senyawa flavonoid tersebut terbukti secara empirik sebagai antikanker, antivirus, antiinflamasi, diuretik dan antihipertensi (Ersam, 2001) serta antibakteri (Swantara dkk, 2011).

Berdasarkan tinjauan kemotaksonomi muncul dugaan tanaman *Artocarpus heterophyllus* Lmk. memiliki efek yang sama dengan *Artocarpus champeden* Spreng karena keduanya memiliki kedekatan hubungan kekerabatan sehingga diduga memiliki kandungan kimia yang hampir sama. *Artocarpus champeden* Spreng diketahui memiliki kandungan kimia yaitu flavonoid dan flavonoid terprenilasi seperti artoindonesianin, heteroflavon dan artokarpin yang terbukti memiliki efek antimalaria. Sementara *A. heterophyllus* Lmk. telah pula diketahui kandungan kimianya salah satunya yaitu flavonoid yang paling banyak terkandung pada bagian batang pohon tanaman nangka (Nurdin, 2010).

Bioflavonoid yang mampu menghambat pertumbuhan parasit malaria memiliki mekanisme aksi dengan dua target utama, yaitu membran yang dibentuk parasit malaria stadium intra eritrositik yaitu Jalur Permeasi Baru (*NPP= New Permeation Pathway*) dengan cara menghambat transport nutrisi yang dibutuhkan parasit dan vakuola makanan parasit malaria yaitu dengan menghambat proses degradasi hemoglobin dan detoksifikasi *heme* (Widyawaruyanti dkk, 2011). Senyawa golongan flavonoid merupakan bahan metabolit sekunder yang banyak terdapat dalam tumbuhan (Saxena *et al.*, 2003). Senyawa ini memiliki kemampuan dalam menginduksi enzim pada sistem imun (Shashank and Abhay, 2013). Menurut taksonomi *Plasmodium* dan *Toxoplasma* memiliki filum yang sama yaitu Apicomplexa, serta memiliki kesamaan sebagai parasit intraseluler

sehingga *A. heterophyllus* Lmk. kemungkinan mampu memiliki aktivitas antiparasit terhadap *T. gondii* dengan cara meningkatkan kerja sistem imun dan menghambat transport nutrisi diperlukan untuk menghambat *Toxoplasma gondii*.

Berdasarkan uraian di atas maka perlu dilakukan penelitian tentang obat toksoplasmosis dari tanaman herbal. Tanaman herbal yang dapat digunakan yaitu kulit batang nangka (*A. heterophyllus* Lmk.). Selama ini ekstrak kulit batang nangka dilaporkan sebagai antimalaria, belum pernah dilaporkan sebagai obat herbal untuk kasus toksoplasmosis. Diharapkan flavonoid yang terdapat pada ekstrak kulit batang nangka dapat memberikan pengaruh serta meregenerasi komponen sistem imun tersebut sehingga dapat memperpanjang lama hidup mencit.

1.2 Perumusan Masalah

Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak kulit batang nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lmk.) terhadap lama hidup mencit yang diinfeksi *T. gondii*?

1.3 Landasan Teori

Toxoplasma gondii mampu memodulasi sistem imun inang. Pada satu sisi, sekelompok *T. gondii* dapat direspon dan dikendalikan oleh sistem imun inang dengan baik, namun pada sisi yang lain justru berlaku sebaliknya (Subekti dan Arrasyid, 2006). *Toxoplasma gondii* memiliki tiga bentuk stadium yaitu takizoit, kista jaringan dan ookista. Stadium takizoit atau yang juga disebut dengan tropozoit, merupakan salah satu stadium infeksi yang ditemukan selama infeksi

akut (Soedarto, 2008). Takizoit merupakan bentuk multiplikatif aktif dan cepat yang berkaitan dengan manifestasi klinis toksoplasmosis akut (Suwanti dkk, 1999).

Pada mencit yang diinfeksi dengan takizoit *T. gondii* tipe I dengan dosis 10^3 akan terjadi kematian menyeluruh 8-9 hari (Sibley *et al.*, 2002). Serupa dengan pemaparan Subekti dan Arrasyid (2006), bahwa infeksi menggunakan *T. gondii* galur RH (tipe I) tanpa pengobatan dapat mati dalam waktu 6-9 hari. Takizoit *T. gondii* tipe I memiliki kemampuan menyebar sangat cepat sehingga akan terjadi kematian mencit dengan cepat jika tidak ada suatu bahan yang mampu mereduksi takizoit.

Kandungan kimia dalam kulit batang nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lmk.) adalah morin, sianomaklurin (zat samak), flavon dan tanin. Kulit kayu nangka juga terdapat senyawa flavonoid yang baru, yakni morusin, artonin E, sikloartobilosanton, dan artonol B. Bioaktivitasnya terbukti secara empirik sebagai antikanker, antivirus, antiinflamasi, diuretik, antihipertensi (Ersam, 2004).

Menurut taksonomi Plasmodium dan Toxoplasma memiliki filum yang sama yaitu Apicomplexa, serta memiliki kesamaan sebagai parasit intraseluler. Bioflavonoid yang mampu menghambat pertumbuhan parasit malaria memiliki mekanisme aksi dengan dua target utama yaitu membran yang dibentuk parasit malaria stadium intra eritrositik yaitu Jalur Permeasi Baru (*NPP= New Permeation Pathway*) dengan cara menghambat *transport* nutrisi yang dibutuhkan parasit dan vakuola makanan parasit malaria yaitu dengan menghambat proses degradasi hemoglobin dan detoksifikasi *heme* (Widyawaruyanti dkk, 2011).

Senyawa golongan flavonoid merupakan bahan metabolit sekunder yang banyak terdapat dalam tumbuhan dan memiliki kemampuan dalam menginduksi enzim pada sistem kekebalan tubuh (Saxena *et al.*, 2003; Shashank and Abhay, 2013).

1.4 Tujuan Penelitian

Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kulit batang nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lmk.) terhadap lama hidup mencit yang diinfeksi *T. gondii*.

1.5 Manfaat Penelitian

Memberikan informasi dan data tentang pemberian ekstrak kulit batang nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lmk.) terhadap lama hidup mencit dalam penanganan kasus toksoplasmosis.

1.6 Hipotesis

Pemberian ekstrak kulit batang nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lmk.) dapat memberikan lama hidup lebih panjang pada mencit yang diinfeksi *T. gondii*.

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tanaman *Artocarpus heterophyllus* Lmk.

2.1.1 Klasifikasi tanaman nangka

Menurut Rukmana (2008), klasifikasi untuk tanaman *A. heterophyllus* Lmk. sebagai berikut:

Kingdom : Plantae
Divisio : Spermatophyta
Sub divisio : Angiospermae
Class : Dicotyledoneae
Ordo : Morales
Family : Moraceae
Genus : *Artocarpus*
Species : *Artocarpus heterophyllus* Lmk.



Gambar 2.1 Tanaman *A. heterophyllus* Lmk.
(Elevitch dan Manner. 2006)

2.1.2 Nama daerah tanaman nangka

Menurut Heyne (1987), tanaman *A. heterophyllus* Lmk. memiliki nama daerah di Indonesia, antara lain Nongko, Nangka (Jawa); Langge (Gorontalo); Anane (Ambon); Lumasa, Malasa (Lampung); Nanal, Kroul (Irian Jaya); Nangka (Sunda). Beberapa nama asing yaitu: jacfruit, jack (Inggris), nangka (Malaysia), kapiak (Papua Nugini), liangka (Filipina), peignai (Myanmar), khnaor (Kamboja), mimiz, miiz hngang (laos), khanun (Thailand) dan mit (Vietnam).

2.1.3 Deskripsi tanaman nangka

Manner and Elvitch (2006), mendeskripsikan tanaman nangka (*A. heterophyllus* Lmk.) memiliki ukuran pohon sedang dengan tinggi 8-25 m, diameter batang berukuran 30-80 cm, bentuk kanopi konikal atau pyramidal pada pohon muda dan membentuk kubah pada pohon tua. Diameter kanopi antara 3,5-6,7 m pada pohon dengan usia 5 tahun dan dapat mencapai lebih dari 10 m pada pohon dengan usia yang lebih tua dengan getah putih. Bunga majemuk, yaitu memiliki bunga jantan dan betina pada satu pohon. Bunga tumbuh pada batang tua. Bunga jantan ditemukan pada batang yang lebih muda di atas bunga betina. Bunga jantan berbentuk silindris sampai tajam, panjang sampai dengan 10 cm. Bunga berukuran kecil, tumbuh berkelompok secara rapat tersusun dalam tandan, berwarna hijau pucat ketika muda dan semakin gelap seiring usia. Bunga betina berukuran lebih besar, berbentuk elips atau bundar. Daun berbentuk bulat telur (elips sampai oval), tepinya rata, tumbuh secara berselang-seling dan bertangkai pendek. Permukaan atas daun berwarna hijau gelap mengkilap, kaku dan permukaan bawah daun berwarna hijau muda. Panjang daun berukuran sampai

dengan 16 cm. tanaman ini terdiri dari beberapa buah, berwarna hijau sampai kuning kecoklatan, berbentuk heksagonal dengan kulit tebal, dan panjang dari 30-40 sampai 90 cm. Biji buah tanaman ini berwarna coklat cerah sampai coklat, berbentuk bundar dengan diameter 1-1,5 cm. Akar pohon nangka adalah akar tunggang yang kuat.

2.1.4 Kandungan kimia tanaman nangka

Pada batang nangka mengandung artokarpin, norartokarpin, kuwanon C, albanin A, kudraflavon B, kudraflavon C, artokarpesin, 6-prenilapigenin, brosimon I dan 3-prenil luteolin, furanolfavon, artokarpfunganol, dihidromorin, steppogenin, norartokarpetin, artokarpanon, sikloartokarpin, sikloartokarpesin, artokarpetin, karpakromen, isoartokarpesin dan sianomaklurin (Lim, 2012). Kandungan kimia dalam kayu *A. heterophyllus* Lmk. adalah morin, sianomaklurin, flavon dan tannin. Selain itu pada kulit kayunya juga terdapat senyawa flavonoid yang baru, yakni morusin, artonin E, sikloarbilosanton, dan artonol B. Bioaktivitasnya terbukti secara empirik sebagai antikanker, antivirus, antiinflamasi, diuretik dan antihipertensi (Ersam, 2004).

Genus *Artocarpus* umumnya mengandung senyawa fenolik terutama dari golongan flavonoid terisoprenilasi (Hakim, 2006) yang beberapa kandungan flavonoid dalam genus tersebut menunjukkan aktivitas biologi yang penting antara lain sebagai anti malaria (Widyawaruyanti, 2007). Selain itu di kulit kayunya juga terdapat senyawa flavonoid yang baru, yaitu morusin, artonin E, sikloartobilosanton dan artonol B. Berdasarkan studi literatur, diketahui bahwa sejumlah spesies *Artocarpus* banyak menghasilkan senyawa golongan terpenoid,

flavonoid dan stilbenoid (Hakim, 2011). *Artocarpus* mempunyai struktur molekul yang unik, beberapa senyawa flavon yang berasal dari *Artocarpus* juga memperlihatkan bioaktivitas antitumor yang tinggi pada sel leukemia (Suhartati, 2001).

2.1.5 Kegunaan tanaman nangka

Menurut Heyne (1987), tanaman *A. heterophyllus* Lmk. memiliki beberapa kegunaan. Rebusan akar yang ditumbuk halus digunakan untuk mengobati demam. Kayu banyak digunakan untuk membuat tiang bangunan, lesung dan kentungan, serta baik digunakan sebagai bahan untuk membangun rumah dan membuat mebel, selain itu juga digunakan untuk pewarna makanan dan bahan katun. Kulit digunakan sebagai bahan pewarna. Daun sebagai makanan ternak, selain itu bagi ibu menyusui dapat digunakan untuk memperlancar ASI. Buah sebagai sayur. Biji banyak mengandung tepung dan juga dapat digunakan sebagai obat diare.

2.2 Tinjauan tentang *Toxoplasma gondii*

2.2.1 Klasifikasi *Toxoplasma gondii*

Toxoplasma gondii dalam klasifikasi termasuk kelas sporozoa, karena berkembang biak secara seksual dan aseksual yang terjadi secara bergantian (Levine, 1990). Klasifikasi *T. gondii* adalah sebagai berikut:

Kingdom : Mamalia
Sub Kingdom : Protozoa
Filum : Apicomplexa
Class : Sporozoa

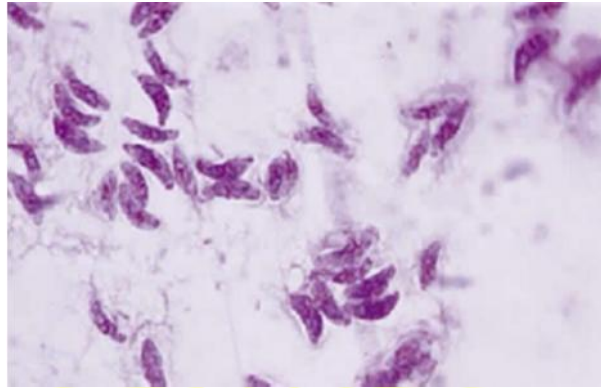
Sub Class : Coccidia
Ordo : Eucoccidiorida
Family : Sarcocystidae
Genus : *Toxoplasma*
Species : *Toxoplasma gondii*

Toxoplasma gondii merupakan protozoa obligat intraseluler dengan predileksi pada semua tipe sel inang dan dapat menyerang semua bangsa mammalia termasuk manusia dan semua bangsa burung (Mufasirin dkk, 2000).

2.2.2 Morfologi *Toxoplasma gondii*

Toxoplasma gondii merupakan protozoa obligat, terdapat dalam tiga bentuk yaitu takizoit (bentuk proliferasif), kista (berisi bradizoit) dan ookista (berisi sporozoit) (Hiswani, 2005). Bentuk takizoit menyerupai bulan sabit dengan ujung yang runcing dan ujung lain agak membulat. Ukuran panjang 4-8 mikron, lebar 2-4 mikron dan mempunyai selaput sel, satu inti yang terletak di tengah bulan sabit dan beberapa organel lain seperti mitokondria dan badan golgi (Sasmita, 2006). Takizoit berkembangbiak dalam sel secara endodiogeni. Bila sel menjadi penuh dengan keberadaan takizoit maka sel tersebut akan pecah dan takizoit akan keluar serta memasuki sel di sekitarnya atau menjadi fagositosis terhadap takizoit tersebut oleh makrofag (Palgunadi, 2012). Tidak mempunyai kinetoplas dan sentrosom serta tidak berpigmen. Bentuk ini terdapat di dalam tubuh inang perantara seperti burung dan mamalia termasuk manusia dan kucing sebagai inang definitif. Takizoit ditemukan pada infeksi akut dalam berbagai jaringan tubuh.

Takizoit dapat memasuki tiap sel yang berinti. Gambaran takizoit *T. gondii* dapat dilihat pada Gambar 2.2.



Gambar 2.2 Takizoit *Toxoplasma gondii* (Tabbara, 2014)

Kista jaringan dibentuk didalam sel inang definitif bila takizoit yang membelah telah membentuk dinding. Ukuran kista bervariasi, ada yang berukuran kecil hanya berisi beberapa bradizoit dan ada yang berukuran 200 mikron berisi kira-kira 3000 bradizoit. Kista dalam tubuh inang definitif dapat ditemukan seumur hidup terutama di otak, otot jantung dan otot bergaris. Kista berbentuk lonjong atau bulat pada otak, tetapi di dalam otot bentuk kista mengikuti bentuk sel otot (Susanto dkk, 2008).

Ookista dihasilkan didalam sel epitel kucing melalui daur aseksual dan daur seksual yang dikeluarkan bersama feses. Ookista berbentuk bundar dengan ukuran 1,2 mikron menghasilkan 2 sporokista yang tiap sporokista mengandung 4 sporozoit (Susanto dkk, 2008). Morfologi ookista *T. gondii* dapat dilihat pada Gambar 2.3.



Gambar 2.3 Ookista *T. gondii* (Manik dkk, 2013)

2.2.3 Siklus hidup *Toxoplasma gondii*

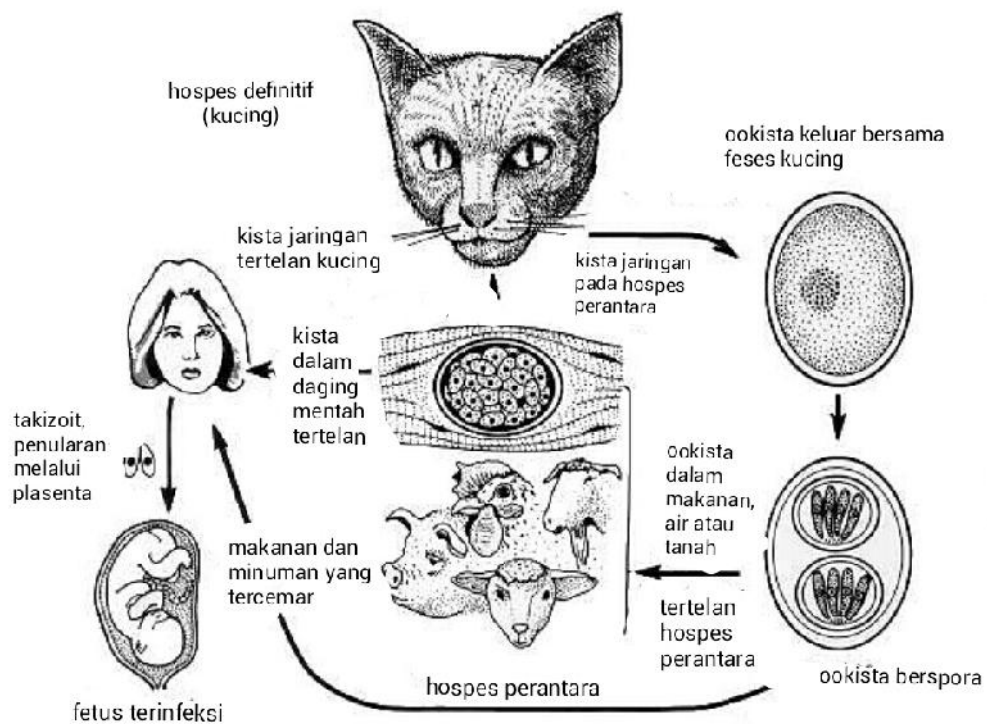
Siklus hidup *T. gondii* terdiri dari siklus seksual didalam tubuh inang definitif dan siklus aseksual didalam tubuh inang perantara. Kucing merupakan satu satunya inang definitif sedangkan inang perantara adalah mamalia termasuk manusia, burung (aves) dan golongan rodentia. Siklus seksual di dalam tubuh kucing didefinisikan sebagai pembentukan ookista. Ookista dikeluarkan bersama kotoran kucing dalam bentuk unsporulasi yang noninfeksius, akan tetapi 2-21 hari setelah terpapar udara dan perubahan temperatur akan terbentuk sporulasi matur yang infeksius (Pohan, 2007).

Infeksi umumnya terjadi karena tertelan ookista dari kotoran kucing, atau karena tertelan takizoit maupun bradizoit yang terdapat pada daging. Bentuk yang paling infeksius adalah ookista, disusul oleh bradizoit dan takizoit. Ookista yang tertelan akan bersporulasi mengakibatkan terjadinya *ekskistasi* sehingga melepaskan bradizoit (sporozoit) kemudian menginfeksi epitel usus dari inang definitif ataupun inang antara. Sporozoit yang telah menginfeksi epitel usus,

dalam waktu 12 jam akan mulai terbentuk skizon yang kemudian akan menghasilkan sejumlah merozoit dan akan berkembang hingga terbentuk zigot yang selanjutnya berkembang menjadi ookista. Sporozoit yang menginfeksi sel berinti selain usus (siklus aseksual) akan berkembang menjadi takizoit yang kemudian akan membelah diri secara endodiogeni dan akan menghancurkan sel tempat dia berkembang untuk keluar dan menginfeksi sel lain di sekitar. Siklus aseksual pun dimulai lagi dengan pembelahan endodiogoni hingga akhirnya akan terbentuk kista jaringan. Kista jaringan tersebut akan bertahan lama sampai terjadi robek sehingga bradizoit terbebas dan mengalami reaktivasi menjadi takizoit (Subekti dan Arrasyid, 2006).

Takizoit dapat menginfeksi dan bereplikasi di seluruh tubuh inang kecuali sel darah merah yang tidak berinti. Replikasi takizoit terjadi secara endogeni di dalam sel inang 6-8 jam setelah infeksi. Takizoit menyebar melalui saluran limfe kemudian mencapai kelenjar getah bening atau melalui darah yang akan mencapai paru dan akhirnya menyebar ke seluruh tubuh. Adanya respon imun inang yang immunokompeten dapat menurunkan kecepatan takizoit membelah secara berangsur-angsur. Bentuk yang membelah dengan kecepatan lambat dinamakan bradizoit yang terbentuk 7-10 hari setelah infeksi takizoit sistemik. Bradizoit akan membentuk kista yang dapat menetap di berbagai jaringan inang perantara seperti otot, retina, otak dan jantung. Bentuk kista dapat menetap seumur hidup dalam jaringan tersebut. Bradizoit menyebabkan infeksi kronis atau laten sedangkan takizoit menimbulkan infeksi akut (Jones *et al.*, 2003).

Apabila yang tertelan adalah bradizoit, maka bradizoit akan mencapai usus dan memasuki epitel usus karena tahan terhadap pH asam dan enzim pencernaan yang merupakan barier mukosa asam lambung. Setelah itu berubah menjadi takizoit dalam waktu beberapa jam, kemudian menginvasi sel enterosit, menembus lamina propria, dan menginvasi sel di sekitar. Infeksi aktif pada individu *immunocompromised* terjadi karena pelepasan spontan kista parasit yang pecah yang kemudian mengalami transformasi dengan cepat menjadi takizoit (Jones *et al.*, 2003; Montoya and Liesenfeld, 2004). Gambaran siklus *T. gondii* dapat dilihat pada Gambar 2.4.



Gambar 2.4 Siklus hidup *Toxoplasma gondii* (Dubey, 2010)

2.2.4 Penularan infeksi Toksoplasmosis

Secara garis besar cara penularan dan gejala klinis toksoplasmosis dapat dikelompokkan atas toksoplasmosis akuisita (dapatan) dan toksoplasmosis kongenital. Kedua kelompok toksoplasmosis tersebut sebagian besar asimtomatis atau tanpa gejala. Kedua toksoplasmosis dapat bersifat akut kemudian menjadi kronik atau laten. Gejala yang nampak sering tidak spesifik dan sulit dibedakan dengan penyakit lain. Toksoplasmosis akuisita biasa tidak diketahui karena jarang menimbulkan gejala. Penularan juga dapat terjadi melalui makanan mentah atau kurang masak yang mengandung pseudokista, penularan melalui udara atau *droplet infection* (berasal dari penderita pneumonitis toksoplasmosis) dan melalui kulit yang kontak dengan jaringan yang infeksiif atau ekskreta hewan misalnya kucing, babi, atau rodensia sakit. Toksoplasmosis kongenital terjadi secara transplasental dari ibu penderita toksoplasmosis. Jika penularan terjadi di awal kehamilan akan terjadi abortus pada janin. Jika infeksi terjadi pada bulan akhir kehamilan, bayi dalam kandungan tidak akan menunjukkan kelainan namun dua tiga bulan pasca kelahiran, gejala gejala klinis toksoplasmosis dari ibu ke anak dapat juga terjadi melalui air susu ibu. Jika ibu tertular parasit ini pada masa nifas (*puer perium*) (Soedarto, 2008).

Penularan dapat terjadi di laboratorium, yaitu saat peneliti yang bekerja dengan hewan percobaan yang terinfeksi *T. gondii* atau melalui jarum suntik dan alat laboratorium lain yang terkontaminasi *T. gondii* (Hiswani, 2003). Infeksi juga dapat terjadi dengan transplantasi organ dari donor yang menderita toksoplasmosis laten secara transfusi darah (Susanto dkk, 2008).

2.2.5 Patogenesis infeksi *Toxoplasma gondii*

Toxoplasma gondii stadium takizoit dapat menginfeksi hampir semua jenis sel berinti berbagai jenis hewan dan manusia bahkan juga insekta (Black and Bootfiroyd, 2000). Infeksi *T. gondii* ke dalam tubuh akan terjadi proses yang terdiri dari tiga tahap, yaitu parasitemia, dimana parasit menyerang organ dan jaringan serta memperbanyak diri dan menghancurkan sel inang definitif. Perbanyak diri paling nyata terjadi pada jaringan retikulo endotelial dan otak, dimana parasit mempunyai afinitas paling besar. Pembentukan antibodi merupakan tahap kedua setelah terjadi infeksi. Tahap ketiga merupakan fase kronik, terbentuk kista yang menyebar di jaringan otot dan syaraf, yang menetap tanpa menimbulkan peradangan lokal (Chahaya, 2003).

Parasit di dalam otak terlihat sel atau neuron sebagai parasit intraseluler atau sebagai koloni terminal (*pseudocysts*), protozoa ini juga berada bebas dalam jaringan. Reaksi radang jelas secara umum terlihat, sebagai gliosis, mikroglia, atau astrosit, disamping nekrosis lokal jaringan otak juga terjadi proliferasi sel. Perubahan paling banyak terdapat dalam cortex cerebrum, parasit juga bisa dijumpai pada selaput otak (Hiswani, 2003).

Hati memperlihatkan pendarahan lokal yaitu gambaran degenerasi dan reaksi seluler disamping nekrosa, infiltrasi sel mononuklear, infiltrasi limfolitik dan inti sel hepatosit mengalami karyolisis dan karyoreksis. *Toxoplasma gondii* dapat ditemukan di dalam makrofag atau di dalam sel hati, limpa kadang di jumpai sel retikulum dan makrofag, di samping itu serabut otot terjadi degenerasi (Hiswani, 2003; Waree, 2008)

2.2.6 Sejarah dan epidemiologi *Toxoplasma gondii*

Toxoplasma gondii diisolasi pertama kali oleh Nicolle dan Manceaux di Afrika Utara dari seekor tikus. Nama *T. gondii* berasal dari nama tikus tersebut yaitu *Ctenodactylus gondii*. Toxon dalam bahasa latin berarti *baw*, berarti organisme yang berbentuk bulan sabit (Black and Boothroyd, 2000).

Toxoplasma gondii secara luas menginfeksi burung dan mamalia. Frekuensi infeksi pada seluruh populasi berkisar antara 5%-10%. Besar insidensi toksoplasmosis diberbagai Negara bervariasi yang dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti iklim, pola makan, dan sanitasi penduduk. Populasi dewasa di Polandia 60% seropositif dan 50% perempuan usia reproduksi terinfeksi individu *T. gondii*. Prevalensi serokonversi di Amerika Serikat adalah 5-30% pada individu berusia 10-19 tahun dan 10-67% berusia diatas 50 tahun. Seroprevalensi meningkat 1% pertahun, dan didapatkan lebih tinggi di Amerika Tengah, Prancis, Turki dan Brazil. Penduduk Indonesia sebagian besar pernah terinfeksi *Toxoplasma* yang diketahui dari pemeriksaan antibodi pada donor darah di Jakarta didapatkan 60% diantaranya mengandung antibodi antitoksoplasma (Priyana, 2000).

Toxoplasma gondii dapat ditemukan di seluruh dunia. Infeksi terjadi akibat dari kucing yang mengeluarkan ookista bersama tinja. Ookista yang sudah berspora ini adalah bentuk yang infeksiif dan dapat menular pada hewan atau manusia (Chahaya, 2003).

Penyebaran *T. gondii* sangat luas, hampir di seluruh dunia, termasuk Indonesia baik pada hewan maupun manusia. Sering terjadi karena kontak

langsung dengan hewan yang telah terinfeksi atau daging yang telah terkontaminasi. Konsumsi daging mentah atau daging yang kurang masak merupakan sumber utama infeksi pada manusia. Alat untuk masak dan tangan yang tercemar oleh bentuk infektif parasit ini pada waktu pengolahan makanan merupakan sumber lain untuk penyebaran *T. gondii*. Menurut Konishi *et al.* (1987), jalur alami dari infeksi *T. gondii* pada manusia telah difokuskan pada tertelan ookista dan kista parasit ini secara tidak sengaja, kecuali perpindahan secara kongenital. Peranan kista dalam perpindahan tersebut dapat diabaikan, sesuai dengan tingkat prevalensi yang rendah pada hewan potong atau hewan pedaging, maka ookista dapat menjadi sumber utama bagi infeksi pada manusia. Prevalensi antibodi *T. gondii* berbeda di berbagai daerah geografik, seperti pada ketinggian yang berbeda di daerah rendah prevalensi zat anti lebih tinggi dibandingkan dengan daerah yang tinggi (Chahaya, 2003).

2.2.7 Gejala klinis Toksoplasmosis

Gejala klinis toksoplasmosis pada manusia tidak menciri (non spesifik). Masa inkubasi toxoplasmosis adalah 2-3 minggu. Gejala yang muncul mirip dengan gejala klinis penyakit infeksi pada umumnya yaitu demam, pembesaran kelenjar limfe di leher bagian belakang tanpa rasa sakit, sakit kepala, rasa sakit di otot dan lesu, gejala seperti ini biasa sembuh secara spontan (Howard, 1987).

Infeksi *T. gondii* dapat bersifat akut, sub akut, dan kronis dan infeksi yang paling berbahaya yaitu infeksi kongenital karena menyebabkan keguguran. Kematian janin dalam kandungan, kelahiran bayi cacat, toksoplasmosis sangat

berbahaya terutama pada penderita AIDS yang dapat mengakibatkan kematian yang tinggi karena ensefalitis (Robert and Jenovy, 2000).

Infeksi akut *T. gondii* merupakan infeksi pertama yang berat akibat menelan ookista yang mengakibatkan lesi pada usus sampai kematian pada anak kucing atau hewan lain, pada manusia terjadi pembengkakan limfoglandula (lg1) mesenterika dan terjadi degenerasi sel pada hati. Selama stadium akut takizoit akan mengalami replikasi yang cepat dan melisiskan sel inang definitif, infeksi sub akut merupakan kelanjutan dari infeksi akut dan merupakan infeksi yang lebih nyata akibat kerusakan sistem syaraf pusat serta jaringan. Takizoit akan merusak sel sehingga menyebabkan kerusakan pada hati, paru, jantung, otak, mata dan diperkirakan kerusakan juga terjadi pada sistem syaraf pusat karena sistem kekebalan jaringan yang kurang (Robert and Jonovy, 2000).

Infeksi kronis terjadi karena sistem imun berkembang mengakibatkan terhambat proliferasi takizoit sehingga membentuk kista yang berisi bradizoit. Terbentuk kista diduga adanya kekebalan humoral dan memicu terjadi kista jaringan respons kekebalan selular dan mengontrol pembentukan kista jaringan. Kista yang pecah akan menimbulkan peradangan, terbentuk nodul dan menyebabkan ensefalitis kronik, miokarditis serta pnemonia. Bradizoit yang keluar dari kista yang pecah selama infeksi kronis akan menyebabkan infeksi sel baru dan dapat terjadi dalam periode yang lama (Robert and Jonovy, 2000).

2.2.8 Diagnosis infeksi *Toxoplasma gondii*

Diagnosis toksoplasmosis pada hewan maupun manusia berdasarkan gejala klinis sulit karena gejala klinis yang asimtomatis atau tidak khas, sehingga

diperlukan bantuan pemeriksaan laboratorium. Pemeriksaan laboratorium yang paling tepat dalam kasus toksoplasmosis ialah diisolasinya *T. gondii* dapat berasal dari tinja, jaringan otak, otot, kelenjar liur dan darah (Sasmita, 2006).

Menurut Jewetz *et al.* (2008), pemeriksaan melalui spesimen dapat dilakukan dengan memeriksa hewan yang diduga tertular toksoplasmosis (*buffy coat* dari sampel yang diberi heparin), sputum, sumsum tulang, cairan serebrospinalis dan eksudat (materi biopsi dari kelenjar getah bening, tonsil dan otot lurik) serta cairan ventrikel (pada infeksi neonatus) mungkin diperlukan. Diagnosis toksoplasmosis dapat pula dilakukan dengan pemeriksaan serologik menggunakan metode fiksasi komplemen, *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA), *fluorescent antibody* (FA) tidak langsung, fiksasi komplemen, FA tidak dapat langsung mendeteksi antibodi yang terbentuk pada awal infeksi dan dapat bertahan selamanya. Sebaliknya, uji fiksasi komplemen mendeteksi antibodi yang akan muncul sekitar 14 hari setelah infeksi dan menghilang dalam waktu 1-2 tahun (Tabbu, 2002).

Cara diagnosa toksoplasmosis yang paling tepat dengan cara menemukan *T. gondii* dalam tubuh hewan yang tertular. Deteksi toksoplasmosis atau antigen dalam darah dan organ tubuh dipergunakan tes Sabin–Feldman yang memberikan hasil positif 1 sampai 3 hari setelah infeksi (Dharmana, 2007).

2.2.9 Pencegahan dan pengobatan Toksoplasmosis

Pencegahan kejadian toksoplasmosis yang perlu dilakukan dan diperhatikan baik manusia dan hewan meliputi lingkungan, induk semang antara, insekta serta faktor kebersihan pakan dan kandang. Pencegahan toksoplasmosis

yang penting ialah menjaga kebersihan, mencuci tangan setelah memegang daging mentah, menghindari feses kucing pada waktu membersihkan halaman atau berkebun. Memasak daging minimal pada suhu 66°C atau dibekukan pada suhu -20°C (Hiswani, 2003). Upaya pencegahan terutama ditujukan kepada wanita hamil dan anak-anak, yaitu dengan menghindari mengkonsumsi makanan yang mentah, daging yang kurang masak, mengurangi kontak dengan hewan peliharaan kucing, memakai sarung tangan jika berkebun, tangan harus dicuci dengan sabun setelah memegang daging atau menangani karkas, darah yang digunakan untuk transfusi harus diskriming terhadap *T. gondii* (Gandahusada, 2000).

Pada hewan terutama kucing pencegahan dapat dilakukan antara lain faktor pakan yaitu dengan tidak memberi daging mentah yang mungkin mengandung kista jaringan. Imunisasi pada kucing dapat dilakukan dengan memberi kemoterapi 200 mg/kg monensin atau 60 mg/kg sulfadiazine dikombinasi dengan 1 mg/kg pyrimethamine pada kucing. Bila wabah toksoplasmosis terjadi pada peternakan misalnya domba maka domba yang tidak mengalami abortus akibat *T. gondii* dapat diberi imunisasi kemudian domba ini dicampurkan dengan domba yang mengalami abortus akibat toksoplasmosis maka domba yang sehat dapat memperoleh imunitas dalam waktu yang relatif lama (Sasmita, 2006).

Salah satu obat yang menjadi pilihan utama penanganan toksoplasmosis adalah pirimetamin yang diketahui memiliki efek antitoksoplasma. Pirimetamin memiliki efek samping berupa leukositopenia dan teratogenik. Efek tersebut menyebabkan penggunaan pirimetamin sangat berisiko (Subekti dkk, 2005).

Infeksi akut dapat diobati dengan kombinasi pirimetamin dan sulfadiazin atau trisulfapirimidin. Obat alternatif termasuk spiramycin, klindamisin, trimetropin-sulfametaksazol dan berbagai obat sulfonamid dapat untuk terapi. Untuk penggunaan dalam kehamilan, spiramycin (Rovamycin) dianjurkan dan diteruskan sampai melahirkan (Jawetz *et al.*, 2004). Azitromisin dan klaritromisin, kombinasi clindamycin dan avatoquone, secara optimal dapat mematikan kista *T. gondii* pada mencit (Gandahusada, 2000; Nissapatom *et al.*, 2003). Pengobatan toksoplasmosis klinis pada kucing diberikan antiparasit bentuk kombinasi trimethropin dengan sulfonamida (Nelson and Cuoto, 2003).

2.2.10 Sistem dan respon imun

Toxoplasma gondii memiliki kemampuan memodulasi sistem imun inangnya. Pada satu sisi, sekelompok *T. gondii* dapat direspon dan dikendalikan oleh sistem imun inang dengan baik, namun pada sisi yang lain justru berlaku sebaliknya. Sistem imun pada mencit secara umum terdiri atas sistem imun natural (*innate immunity*) baik yang humoral maupun seluler serta sistem imun adaptif (*adaptive immunity*) humoral maupun seluler. Respon imun yang muncul pada infeksi *T. gondii* dapat berupa respon imun seluler dan humoral, baik yang sistemik maupun mukosal. Kedua tipe respon imun tersebut secara sinergis memberikan proteksi atau perlindungan pada setiap individu yang normal (Subekti dan Arrasyid, 2006).

Keberadaan respon imun humoral sangat esensial dalam memberikan perlindungan pada inang berkaitan dengan bentuk takizoit ekstraseluler yang aktif dan invasif dalam sistem sirkulasi. Respon imun humoral juga terjadi pada

permukaan mukosa seperti pada saluran usus. Pada sistem sirkulasi (sistemik) yang berperan utama adalah IgM dan IgG, sedangkan pada permukaan mukosa yang lebih dominan berperan yaitu sIgA (Subekti dkk, 2006). Sibley (2003) menyatakan, apabila takizoit yang berikatan dengan antibodi (membentuk kompleks antigen-antibodi) akan mudah difagositosis melalui perantaraan reseptor Fc (FcR) sehingga vakuola parasitoforus akan mengalami fusi dengan lisosom. Fusi antar vakuola intraseluler tersebut mengakibatkan destruksi takizoit dalam sel.

Komplemen merupakan komponen humoral dari sistem imun natural yang dapat langsung bereaksi terhadap mikroorganisme dengan membentuk lubang pada permukaan sel organisme sehingga terjadi kematian. Proses destruksi oleh komplemen dikenal dengan nama MAC (*membrane attack complement*). Komplemen juga dapat menjadi jembatan penghubung secara integral antara sistem imun natural seluler dengan sistem imun adaptif humoral melalui proses yang dikenal dengan nama opsonisasi yaitu terjadinya peningkatan kemampuan sel fagositik untuk melakukan fagosit terhadap sel yang telah diikat oleh antibodi dan komplemen.

Respon imun mukosa terhadap toksoplasmosis terutama terjadi pada permukaan mukosa saluran usus sebagai tempat awal masuknya parasit. Efektor pada sistem imun mukosa pada permukaan saluran usus berupa respon imun humoral maupun seluler (Kasper and Buzoni-Gatel, 2001). Respon imun humoral pada permukaan mukosa usus terutama diperankan oleh sIgA (Subekti dkk, 2006). Hasil analisis pada imunisasi intranasal menggunakan protein terlarut solubel

takizoit *T. gondii* galur RH pada mencit BALB/c menunjukkan bahwa IgA dapat ditemukan dalam serum maupun di cairan mukosa usus (Subekti dan Arrasyid, 2002).

Pada sistem sirkulasi, respon imun humoral terhadap infeksi *T. gondii* diperantarai oleh IgM maupun IgG (Subekti dan Arrasyid, 2002). Respon IgM muncul pada fase awal infeksi dan bertahan dalam sistem sirkulasi untuk waktu yang relatif singkat. Sebaliknya, IgG muncul beberapa saat setelah IgM dan dipertahankan dalam jangka waktu yang lebih lama. Respon oleh IgM maupun IgG dapat bekerja dengan mengaktivasi komplemen, memperantarai fagositosis yang dilakukan oleh sel mononuklear maupun menginduksi sitotoksik yang dilakukan oleh sel NK (Abbas *et al.*, 2000).

Pada mencit, IgG terbagi atas empat subklas yaitu IgG, IgG_{2a}, IgG_{2b} dan IgG₃ (Abbas *et al.*, 2000). Pada mencit, profil imun humoral adaptif (khususnya IgG) yang muncul sebagai respon terhadap infeksi *T. gondii* dipengaruhi oleh fase infeksi. Apabila dievaluasi pada fase akut (< 21 hari setelah infeksi), respon imun yang dominan diperlihatkan oleh IgG_{2b} dan IgG_{2a} (Nguyen *et al.*, 2003). Sebaliknya, pada fase kronis (56 hari setelah infeksi), respon imun yang dominan diperlihatkan oleh IgG_{2a} dan IgG_{2b} serta terus dipertahankan sampai 325 hari (Nguyen *et al.*, 2003). Nguyen *et al.* (1998) memberikan tingkatan respon subklas IgG berdasarkan konsentrasinya sebagai berikut IgG_{2b}>IgG_{2a}>IgG₃>IgG, untuk fase akut (21 hari setelah infeksi). Pada fase kronis (56 hari setelah infeksi) urutannya berubah menjadi berikut IgG_{2a}>IgG_{2b}>IgG₃>IgG. infeksi menggunakan *T. gondii* galur RH tanpa pengobatan sehingga dapat mati dalam waktu 6-9 hari

menunjukkan bahwa pada fase akut respon IgG yang terbentuk adalah $IgG_{2b} > IgG_3 > IgG_{2a}$ (Subekti dan Arrasyid, 2006).

Menurut Abbas *et al.* (2000), perbedaan struktur pada subklas IgG berimplikasi pada perbedaan kemampuan berikatan dengan reseptor Fc untuk IgG (Fc R) pada berbagai sel fagositik. Reseptor Fc untuk IgG secara umum dibagi menjadi beberapa subklas, masing-masing Fc RI, Fc RII (a dan b) dan Fc RIII (a dan b). Reseptor Fc R yang paling efisien dalam memperantarai fagositosis ataupun ADCC (*antibody dependent cell mediated cytotoxicity*) adalah Fc RI dan Fc RIIIa. Fc RI terdistribusi pada makrofag, neutrofil dan eosinofil, sebaliknya Fc RIII ditemukan pada sel NK. Menurut Fossati-Jimack *et al.* (2000), pada mencit, subklas IgG_{2a} dan IgG_{2b} mampu berperan secara efektif dalam menginduksi terjadinya opsonisasi, ADCC serta aktivasi komplemen. Urutan kekuatan ikatan atau afinitas subklas IgG pada mencit agak berbeda tergantung subklas Fc Rnya. Pada Fc RI urutan kekuatan ikatan atau afinitasnya adalah $IgG_{2a} > IgG_{2b} > IgG_3 / IgG$. Disisi lain pada Fc RIII urutan afinitasnya berubah menjadi $IgG_{2a} > IgG_1 > IgG_{2b} > IgG_3$.

Secara umum respon imun seluler cukup dominan dalam melindungi inang dari infeksi maupun reaktivasi *T. gondii* terutama bentuk intraseluler (Prigione *et al.*, 2000). Aktivasi respon imun seluler tidak hanya terbatas pada set NK, limfosit T sitotoksik (sel Tc/CD8⁺) tetapi juga sel Th/CD4⁺ (Abou-Bacar *et al.*, 2004). Peran sistem imun seluler dapat terjadi baik secara langsung (proses sitolitik dan fagositik) ataupun secara tidak langsung diperankan oleh limfosit T sitotoksik dan sel fagositik. Peran secara tidak langsung dalam proteksi terhadap toksoplasmosis

terjadi melalui sitokin yang dihasilkan oleh sel-sel yang terlibat dalam respon imun seluler. Sitokin yang sangat berperan dalam resistensi dan proteksi terhadap toksoplasmosis adalah IFN dan TNF (Kasper and Buzoni, 2001). Kedua jenis sitokin tersebut baik secara tunggal maupun bersamaan akan dapat menghambat multiplikasi dan mengaktivasi makrofag untuk melakukan destruksi takizoit serta mencegah reaktivasi bradizoit sehingga meningkatkan resistensi terhadap toksoplasmosis (Vercammen *et al.*, 2000). IFN juga berperan dalam induksi terjadinya switching dari IgM menjadi IgG_{2a} (Abbas *et al.*, 2000) yang sangat esensial pada respon imun terhadap toksoplasmosis.

Kemampuan IFN dalam memberikan proteksi terhadap infeksi *T. gondii* terkait dengan molekul STAT1 pada jalur JAK/STAT pathway (Gavrilescu *et al.*, 2004). IFN akan menginduksi pembentukan INDO yang akan mendegradasi triptofan pada sel non fagositik dan menginduksi peningkatan sekresi *reactive oxygen intermediate* (ROI), *nitric oxide* (NO) maupun *reactive nitrogen intermediate* (RNI) pada sel fagositik. Degradasi triptofan tersebut akan menyebabkan hambatan replikasi pada takizoit *T. gondii* (Ceravolo *et al.*, 1999). bahwa IFN menginduksi sintesis dua molekul baru yang memiliki kemampuan esensial dalam mengendalikan perkembangan takizoit *T. gondii*. Kedua molekul yang krusial untuk kontrol takizoit tersebut adalah IGTP dan LRG-47 pada splenosit (Gavrilescu *et al.*, 2004).

Menurut Zhang dan Denkers (1999), terdapat sitokin lain yang juga dinyatakan memiliki peranan tersebut diantaranya adalah interleukin (IL 10), IL 4 dan IL 5 ketiganya dikategorikan sebagai sitokin tipe 2. Sebaliknya, sitokin tipe I

adalah IFN , TNF dan IL 12. Peranan IL 12 dalam proteksi terhadap toksoplasmosis juga telah dibuktikan serta dilaporkan (Nguyen *et al.*, 2003). IL 12 terkait dengan aktivasi sel NK, diferensiasi sel Th₀ menjadi sel Th₁ dan aktivasi set Tc/CD8⁺ untuk aktivitas sitolitik dan menginduksi produksi IFN oleh ketiga sel tersebut (Abbas *et al.*, 2000). Sitokin lain yaitu IL 15 juga dilaporkan sangat krusial dalam proteksi terhadap infeksi *T. gondii* karena berkaitan dengan regulasi dan perpanjangan hidup sel Tc/CD8⁺ memori. peningkatan IL 4, IL 5 dan IL 10 pada dasarnya berkaitan dengan respon imun humoral berperantara antibodi yang sangat esensial untuk takizoit ekstraseluler dalam sirkulasi.

Pada permukaan mukosa saluran usus, populasi limfosit T terutama ditemukan pada limfosit intraepitelial (IEL atau *intraepithelial lymphocyte*). Fenotip utama (75-90%) dari limfosit intraepitelial adalah sel Tc/CD8⁺ (Kasper and Buzoni-Gatel, 2001). Sel Tc/CD8⁺ berperan dalam proteksi terhadap infeksi *T. gondii* terutama bentuk intraseluler karena peningkatan populasi sel Tc/CD8⁺ menyebabkan aktifnya sel NK dan makrofag (karena aktivasi oleh IFN yang dihasilkan sel Tc/CD8⁺) dengan memproduksi ROI, NO maupun RNI yang sangat toksik untuk takizoit dan organisme intraseluler lain pada umumnya. Sel Tc/CD8⁺ juga memiliki kemampuan melakukan sitolitik dengan cara mensekresikan granula sitolitik (perforin dan granzyme) maupun interaksi kognat (*cognate interaction*) melalui jalur FasL/Fas yang mengakibatkan terjadinya apoptosis dari sel target yang terinfeksi khususnya oleh takizoit *T. gondii* (Gavrilescu and Denkers, 2003).

2.3 Hewan Penelitian

2.3.1 Klasifikasi mencit (*Mus musculus*)

Mencit atau tikus putih merupakan hewan laboratorium yang sering digunakan untuk penelitian. Mencit laboratorium ini mempunyai banyak galur baik *in bred* (DDY, Balb/c, DBA, dan B6) maupun *out bred* seperti webster. Menurut Penn (1999), klasifikasi mencit laboratorium adalah sebagai berikut :

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Class	: Mammalia
Ordo	: Rodentia
Family	: Muridae
Genus	: <i>Mus</i>
Species	: <i>Mus musculus</i>

2.3.2. Morfologi mencit

Mencit (*Mus musculus*) dan tikus (*Rattus norvegicus*) merupakan omnivora alami, sehat, kuat, prolif, kecil dan jinak, selain itu hewan ini juga mudah didapat dengan harga yang relatif murah dan biaya ransum yang rendah. Mencit laboratorium memiliki berat badan yang bervariasi antara 18-20 gram pada umur empat minggu (Smith dkk, 1988). Mencit memiliki bulu pendek halus berwarna putih serta ekor berwarna kemerahan dengan ukuran lebih panjang daripada badan dan kepala. Mencit memiliki warna bulu yang berbeda disebabkan oleh perbedaan proporsi darah dengan mencit liar dan memiliki kelenturan pada sifat-sifat produksi dan reproduksinya (Nafiu, 1996). Hewan mencit memiliki

banyak keunggulan sebagai hewan percobaan, antara lain siklus hidup yang relatif pendek, jumlah anak per kelahiran banyak, variasi sifat yang tinggi dan mudah ditangani (Moriewaki *et al.*, 1994).

Smith dan Mangkoewidjojo (1988) mengemukakan bahwa mencit memiliki lama hidup sekitar 1-2 tahun bahkan bisa sampai 3 tahun, lama produksi ekonomis 9 bulan, Umur dewasa kelamin adalah 35 hari, umur dikawinkan sekitar 8 minggu, berat lahir 0,5-1,0 gram, berat jantan dewasa 20-40 gram, betina dewasa 18-35 gram, jumlah anak rata-rata 6 ekor namun bisa sampai 15 ekor, suhu rektal 35-39 °C (rata-rata 37,4 °C), pernafasan 40-180 kali per menit, turun menjadi 80 kali dengan anastesi, naik sampai 230 kali bila mengalami stress, denyut jantung 600-650 kali per menit, turun menjadi 350 kali dengan anastesi dan naik sampai 750 kali bila stress. Kecepatan tumbuh imunitas pasif terutama melalui usus hingga umur 17 hari, juga melalui kantung kuning telur.

Mencit merupakan salah satu hewan coba yang sangat peka terhadap *T. gondii* dan sangat bermanfaat dalam berbagai penelitian mengenai berbagai penyakit termasuk toksoplasmosis mulai dari inokulasi buatan dengan tujuan isolasi, diagnostik, mempelajari insiden, patologis dan imunitas dari *Toxoplasma gondii*. Pada mencit bentuk takizoit dapat membelah diri secara aktif, sehingga dapat digunakan memperbanyak takizoit (Iskandar dkk, 2002).

BAB 3 METODE PENELITIAN

3.1 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini telah dilaksanakan di Laboratorium Entomologi dan Protozoologi, Departemen Parasitologi Veteriner Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya dan dilakukan pada bulan Desember 2014. Pembuatan ekstrak kulit batang nangka dilakukan di Laboratorium Farmakologi Veteriner, Departemen Ilmu Kedokteran Dasar Veteriner, Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya.

3.2 Materi Penelitian

3.2.1 Bahan penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian isolat takizoit *T. gondii strain RH* yang diperoleh dari Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga, larutan NaCl fisiologis, kulit batang nangka (*A. heterophyllus* Lmk.) dari pohon nangka yang berumur tua sebanyak 700 gram yang diperoleh dari Desa Ketanon, Kabupaten Tulungagung, Jawa Timur dan aquadest. Bahan suspensi ekstrak kulit batang nangka adalah CMC-Na 0,5%, aquadest steril 100 ml, dan ekstrak kulit batang nangka.

3.2.2. Alat penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian meliputi kandang mencit untuk tempat pemeliharaan dari bahan plastik, kawat jala sebagai penutup dan sekam sebagai alas kandang. Tempat pakan, tempat minum, pakan mencit, kapas steril,

glove, masker, kertas label, *counting chamber* (mikro-hemositometer) dan jarum sonde. Peralatan yang digunakan untuk insisi dan perbanyakkan isolat *T. gondii* meliputi *scalpel*, gunting bedah, pinset steril, *object glass*, *cover glass*, papan seksi dari gabus, *sprit* 1 ml dan 3 ml, mikropipet, mikrotube, tabung *Eppendorf* 1,5 ml, mikroskop cahaya, jam dan *handy-counter*.

3.3 Hewan Coba

Besar sampel yang digunakan ditentukan dengan rumus Federer dalam Kusrieningrum (2008) :

$$t(n-1) \geq 15$$

Keterangan :

t : Jumlah perlakuan

n : Jumlah ulangan

Perhitungan jumlah ulangan sebagai berikut :

$$t(n-1) \geq 15$$

$$6(n-1) \geq 15$$

$$6n-6 \geq 15$$

$$6n \geq 15 + 6$$

$$n \geq 21/6$$

$$n \geq 3,5 \approx 4$$

Hewan percobaan yang digunakan adalah mencit jantan umur 2-3 bulan, sebanyak 24 ekor dibagi menjadi enam kelompok perlakuan dengan setiap perlakuan terdapat ulangan sebanyak empat ekor mencit.

3.4 Metode Penelitian

3.4.1 Persiapan penelitian

Penelitian ini menggunakan hewan coba mencit jantan dengan *strain* BALB/c berat badan 20-30 gram dan berumur 2-3 bulan yang diperoleh dari Pusat Veteriner Farma Surabaya. Mencit jantan dikelompokkan menjadi enam kelompok perlakuan dengan empat ulangan setiap perlakuan. Sebelum perlakuan mencit dibagi dan dimasukkan ke dalam enam kandang dengan setiap kandang berisi empat ekor mencit. Mencit tersebut dipelihara dan diadaptasikan selama kurang lebih satu minggu sebelum dilakukan perlakuan di dalam bak plastik yang dilengkapi dengan sekam dan tempat minum. Selama pemeliharaan mencit diberi pakan berupa pellet dan air minum secara *ad libitum*.

Ada beberapa tahap penelitian yang dilakukan, yaitu: kultivasi *T. gondii*, ekstraksi kulit batang nangka, infeksi mencit, dan diberikan secara peroral suspensi ekstrak kulit batang nangka dan deteksi *T. gondii* di dalam cairan peritoneum mencit.

3.4.2 Kultivasi *in vivo*

Kultivasi dilakukan pada mencit BALB/c berumur 2-3 bulan dengan berat badan 20-30 g sebanyak tiga ekor dengan diinfeksi sebanyak 0,3 ml takizoit dalam NaCl fisiologis ke tubuh mencit lain secara intraperitoneal untuk menginokulasi takizoit *T. gondii*. Takizoit dipanen setelah mencit menunjukkan gejala parasitemia yang ditandai dengan asites (3-5 hari pasca infeksi), tubuh lemah, bulu berdiri dan kusam, dan nafas tersengal sengal (Suwanti, 2009).

Takizoit dipanen dengan mencuci rongga perut menggunakan larutan NaCl fisiologis (Hartati, 2007).

Mencit dikorbankan dengan cara dislokasio antara *os. Cervicalis* I dan II, kemudian dilakukan insisi terlebih dahulu pada kulit bagian abdomen, lalu kulit dikuakkan ke arah cranial, kemudian ke dalam cavum peritonium mencit, ditambahkan 3 ml larutan NaCl fisiologis. Cairan diambil kembali dengan menggunakan spuit kemudian diperiksa di bawah mikroskop cahaya dengan perbesaran 100-400X untuk memastikan adanya takizoit *T.gondii* dalam cairan peritoneum. Cairan peritoneal yang menunjukkan positif takizoit pada pemeriksaan mikroskop, selanjutnya diencerkan dengan NaCl fisiologis dalam mikrotube. Hasil dari pengenceran ini dapat diinjeksikan kembali ke mencit lain untuk dilakukan inokulasi (Suwanti, 2009). Sebelum takizoit diinokulasikan pada mencit perlakuan, terlebih dahulu dilakukan penghitungan jumlah takizoit menggunakan hemositometer hingga didapatkan dosis infeksi 1×10^3 takizoit (Mufasirin dkk., 2005).

3.4.3 Penentuan dosis ekstrak kulit batang nangka

Pada penelitian ini dosis ekstrak kulit batang nangka yang digunakan adalah 25 mg/kgBB; 50 mg/kgBB; 100 mg/kgBB; dan 200 mg/kgBB. Pemberian ekstrak diberikan secara oral (Pebrianty, 2009).

3.4.4 Pembuatan ekstrak kulit batang nangka

Kulit batang *A. heterophyllus* Lmk. yang akan digunakan dibersihkan terlebih dahulu dari tanah dan lumut, kemudian keringkan dan dihaluskan atau

digiling hingga berbentuk serbuk. Serbuk kulit *A. heterophyllus* Lmk. ditimbang sebanyak 700 gram kemudian diekstraksi dengan metode maserasi yang dilakukan selama 2x24 jam dengan menggunakan pelarut ethanol. Hasil maserasi disaring dengan menggunakan corong Buchner, kemudian filtrat diuapkan dengan menggunakan alat *rotary evaporator* untuk menghasilkan ekstrak kental ethanol. Hasil ekstraksi kulit batang nangka kental diperoleh sebanyak 27,13 gram.

Ekstrak sebanyak 27,13 gram disuspensikan dengan menggunakan (*Carboxymethylcellulose*) CMC 0,5% sebagai bahan pensuspensi menggunakan kalibrasi botol 100 ml. sebanyak 500 mg serbuk CMC dimasukan ke dalam cawan uap lalu ditaburkan pada lumpang berisi aquades panas 70⁰C dengan volume 7 ml. CMC-Na diaduk hingga terbentuk mucilage CMC-Na kemudian dimasukan ke dalam mortar dan digerus bersama dengan ekstrak serta ditambahkan aquades secara perlahan hingga homogen, hingga mencapai volume 100 ml. Suspensi ini disimpan ke dalam lemari pendingin. Kestabilan suspensi tersebut dipertahankan, sehingga suspensi baru dibuat dan diberikan pada hewan coba menjelang perlakuan. Pemberian pada hewan coba dilakukan secara peroral dengan teknik sonde (Fitriyah, 2012).

3.4.5 Pembuatan larutan CMC 0,5%

Sebanyak 500 mg CMC-Na ditimbang lalu dikembangkan dengan aquadest hangat (70⁰C) dengan volume 10 ml, kemudian digerus dan ditambahkan aquadest sambil dihomogenisasi hingga mencapai volume suspensi 100 ml (Fitriyah, 2012).

3.5 Perlakuan

Pada penelitian ini digunakan hewan coba mencit jantan (*Mus musculus*) sebanyak 24 ekor yang diadaptasikan terlebih dahulu selama 1 minggu. Selama masa adaptasi diberi pakan secara *ad-libitum*, serta dilakukan pemeriksaan dan perawatan kesehatan setiap hari.

Setelah masa adaptasi mencit diinfeksi intraperitoneal takizoit *Toxoplasma gondii* 1×10^3 dibagi secara acak menjadi enam kelompok perlakuan dan empat kali ulangan untuk setiap perlakuan. Perubahan yang diamati adalah daya hidup mencit selama diberikan terapi dengan lima perlakuan sebagai berikut :

- K(-) = mencit diinfeksi intraperitoneal 1×10^3 takizoit *T. gondii* sebagai kontrol negatif, mencit disonde dengan pelarut obat CMC-Na 0,5 % 0,2 ml.
- K(+) = mencit diinfeksi intraperitoneal 1×10^3 takizoit *T. gondii* sebagai kontrol positif, mencit disonde dengan spiramycin 150 mg/kgBB 0,2 ml.
- P1 = mencit diinfeksi intraperitoneal takizoit *T. gondii* 1×10^3 dalam PBS 0,1 ml dan diberikan suspensi ekstrak kulit batang nangka secara oral dengan dosis 25 mg/kgBB dalam 0,2 ml.
- P2 = mencit diinfeksi intraperitoneal takizoit *T. gondii* 1×10^3 dalam PBS 0,1 ml dan diberikan suspensi ekstrak kulit batang nangka secara oral dengan dosis 50 mg/kgBB dalam 0,2 ml.
- P3 = mencit diinfeksi intraperitoneal takizoit *T. gondii* 1×10^3 dalam PBS 0,1 ml dan diberikan suspensi ekstrak kulit batang nangka secara oral dengan dosis 100 mg/kgBB dalam 0,2 ml.

P4 = mencit diinfeksi intraperitoneal takizoit *T. gondii* 1×10^3 dalam PBS 0,1 ml dan diberikan suspensi ekstrak kulit batang nangka secara oral dengan dosis 200 mg/kg dalam 0,2 ml.

Pemberian ekstrak kulit batang nangka dilakukan setelah proses inkubasi selama 1 hari setelah infeksi. Perlakuan menggunakan ekstrak kulit batang nangka dilaksanakan sekali sehari selama sepuluh hari yaitu pada pukul 15:30 WIB pada mencit yang telah diinfeksi *T. gondii*. Pengamatan dilakukan hingga terjadi kematian menyeluruh pada mencit perlakuan setelah dilakukan perlakuan pemberian ekstrak kulit batang nangka selama sepuluh hari. Mencit yang telah mati kemudian diambil cairan peritoneal dengan segera untuk dilakukan penghitungan jumlah takizoit setelah pemberian ekstrak kulit batang nangka

3.6 Variabel Penelitian

3.6.1 Variabel bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah ekstrak kulit batang nangka dengan dosis 25 mg/kgBB; 50 mg/kgBB; 100 mg/kgBB; dan 200 mg/kgBB, spiramycin dengan dosis 150 mg/kgBB, *Toxoplasma gondii strain* RH dari mencit yang telah diinfeksi *T. gondii*.

3.6.2 Variabel tergantung

Variabel tergantung pada penelitian ini adalah lama hidup mencit yang dinyatakan dalam hitungan menit, diinfeksi *T. gondii* yang diberikan dengan ekstrak kulit batang nangka.

3.6.3 Variabel kendali

Variabel kendali pada penelitian ini adalah jenis kelamin mencit, umur mencit, berat badan mencit, pakan, minum, *strain* mencit dan kandang dengan penutup.

3.7 Pengambilan Data

Pengamatan dilakukan selama masa pengobatan yakni sepuluh hari hingga terjadi kematian menyeluruh pada mencit perlakuan dan dicatat waktu kematian (dalam hitungan menit) untuk memperoleh data lama hidup mencit yang telah diberi perlakuan pada setiap kelompok perlakuan. Penghitungan waktu dimulai dari hari pertama pemberian ekstrak kulit batang nangka pada pukul 15.30 wib menggunakan jam. Mencit yang telah mati kemudian diambil cairan peritoneal dan dihitung jumlah takizoit per ml menggunakan *counting chamber* (mikro-hemositometer).

3.8 Rancangan Percobaan

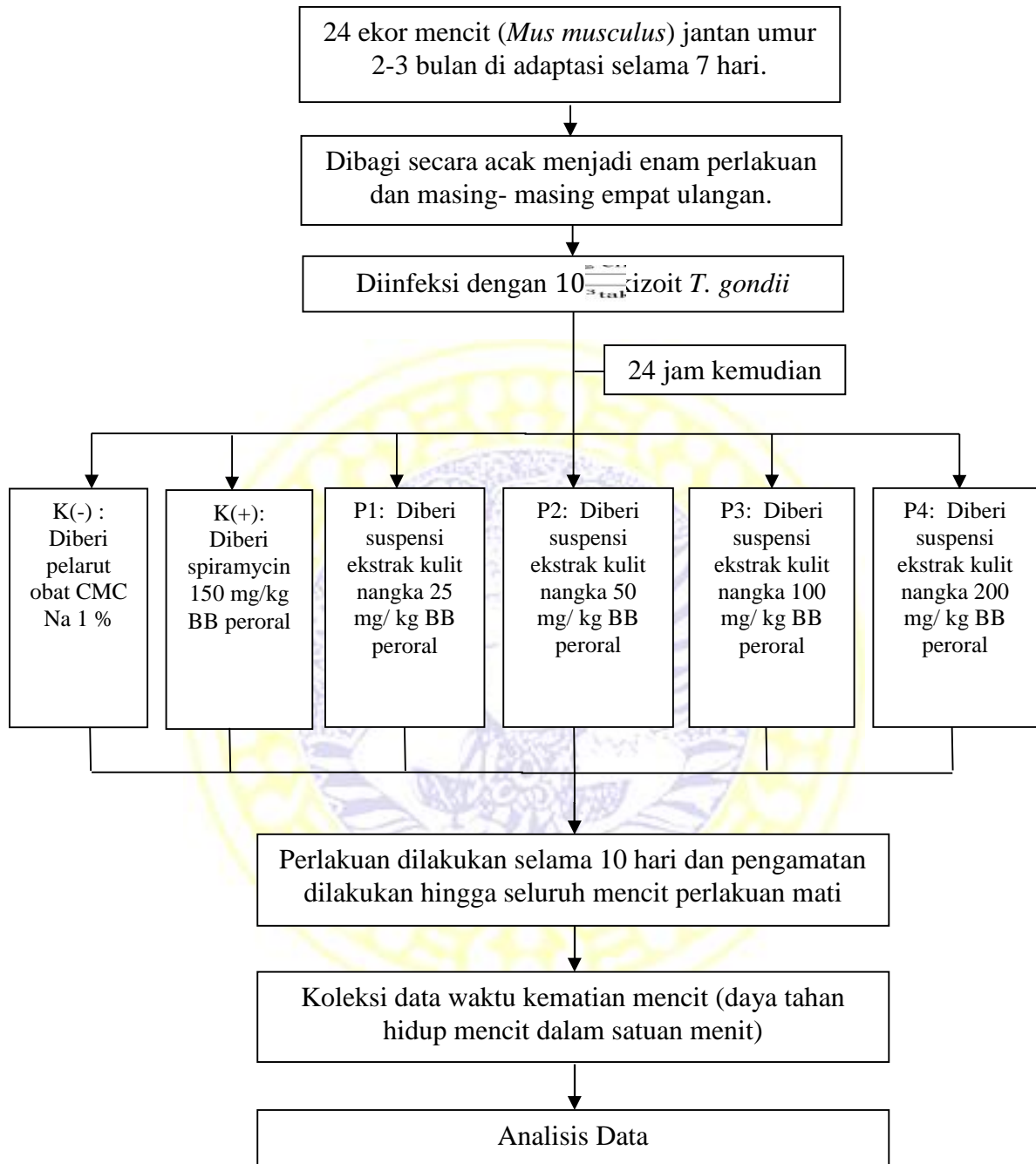
Penelitian ini termasuk eksperimental laboratorium dengan perlakuan menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL), pengacakan terhadap 24 ekor mencit dan variabel yang diamati yaitu daya hidup mencit yang diberikan pengobatan dengan ekstrak kulit batang nangka dengan dosis yang berbeda pada enam perlakuan ($t=6$) dan setiap perlakuan terdapat empat ulangan ($n=4$).

3.9 Analisa Data

Data diolah secara statistik menggunakan Uji *One Way ANOVA (Analysis Of Variant)*. Bila terdapat perbedaan yang nyata ($p < 0.05$) diantara kelompok perlakuan dilanjutkan menggunakan uji DUNCAN. Analisis menggunakan progam *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 21.0*.



3.10 Alur Penelitian



Gambar 3.1 Diagram alir penelitian

BAB 4 HASIL PENELITIAN

Pada uji ANOVA diperoleh perbedaan yang nyata pada semua perlakuan kemudian dilanjutkan dengan uji Duncan. Berdasarkan hasil analisis statistik dengan uji ANOVA menunjukkan bahwa terdapat hasil yang berbeda nyata pada masing-masing kelompok perlakuan ($p < 0,05$). Pada uji Duncan diperoleh perbedaan yang nyata pada perlakuan obat spiramycin dan perlakuan ekstrak kulit batang nangka bila dibandingkan dengan K(-).

Pada K(+) yaitu perlakuan dengan menggunakan obat spiramycin tidak berbeda nyata dengan kelompok perlakuan ekstrak kulit batang nangka, yaitu P1, P2 dan P3 namun berbeda nyata dengan P4. Pada perlakuan P3 tidak berbeda nyata dengan P4 yaitu ekstrak kulit batang nangka dosis 200 mg/kgBB. Hasil analisis dapat dilihat pada Tabel 4.1 dan Lampiran 4.

Tabel 4.1 Pengaruh ekstrak kulit batang nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lmk.) terhadap lama hidup mencit pada setiap perlakuan.

Perlakuan	Lama Hidup (Menit) (Mean \pm SD)
K (-)	9109,25 ^a \pm 936,52669
K (+)	11889,50 ^b \pm 643,06376
P1	11384,50 ^b \pm 1662,62373
P2	12040,00 ^b \pm 1646,79993
P3	12743,00 ^{bc} \pm 992,75005
P4	14026,25 ^c \pm 1161,51033

Keterangan : Superskrip yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan adanya perbedaan yang nyata ($p < 0,05$).

Pada hasil penghitungan jumlah takizoit *Toxoplasma gondii* dalam cairan intraperitoneal mencit pasca mati setelah perlakuan menunjukkan bahwa terdapat penurunan jumlah takizoit. Pada perlakuan ekstrak kulit batang nangka dengan dosis 200 mg/kgBB menunjukkan penurunan yang signifikan. Jumlah takizoit *T. gondii* dalam cairan intraperitoneal mencit pasca mati setelah perlakuan dapat dilihat pada Lampiran 3.



BAB 5 PEMBAHASAN

Berdasarkan pengamatan dan analisis data yang telah dilakukan pada 6 kelompok perlakuan dapat diketahui adanya pengaruh terhadap lama hidup mencit. Perlakuan K(-) menunjukkan perbedaan nyata terhadap lama hidup mencit (*Mus musculus*) dengan perlakuan K(+), hal ini jelas terjadi karena pada perlakuan K(-) tidak diberikan terapi dan hanya diberikan CMC Na 0,5 % yang tidak memberikan efek terapi.

Obat spiramycin memberikan efek terapi dengan cara menghambat pergerakan mRNA pada parasit dengan cara memblokir 50S ribosome sehingga transpeptidasi dan translokasi protein terganggu dan mengakibatkan sintesis protein terhambat sehingga pertumbuhan sel terganggu kemudian sintesis protein akan berhenti yang kemudian menyebabkan parasit *T. gondii* mati.

Perlakuan K(-) juga berbeda nyata dengan perlakuan P1, P2, P3 dan P4, yaitu perlakuan dengan ekstrak kulit batang nangka. Hal ini dikarenakan pada perlakuan K(-) terjadi kematian menyeluruh pada hari kesembilan. Mencit yang diinfeksi dengan takzoit *T. gondii* tipe I (*strain* RH) dengan dosis 10^3 tanpa pengobatan akan terjadi kematian menyeluruh dalam waktu 8-9 hari (Sibley *et al.*, 2002; Subekti dan Arrasyid, 2006)

Perlakuan K(+) diberikan terapi dengan obat spiramycin dosis 150 mg/kg BB yang menunjukkan lama hidup yang tidak berbeda nyata atau sedikit lebih baik bila dibandingkan dengan perlakuan P1 dengan ekstrak kulit batang nangka dosis 25 mg/kgBB. Perlakuan K(+) juga tidak berbeda nyata dengan perlakuan P2

dan P3 sehingga dapat dikatakan bahwa perlakuan ekstrak kulit batang nangka dengan dosis 50 mg/kgBB memiliki pengaruh yang sama dengan obat spiramycin namun tidak lebih baik bila dibandingkan dengan dosis 100 mg/kgBB. Pengaruh tersebut dimungkinkan karena bahan aktif yang terkandung dalam ekstrak kulit batang nangka dengan dosis 25 mg/kgBB dan 50 mg/kgBB, belum mampu menghambat perkembangbiakan *T.gondii* (merozoit) pada ekstraseluler dan belum mampu mempertahankan serta meningkatkan respon imun humoral pada permukaan mukosa (IgA) dan sistem sirkulasi (IgM dan IgG). Sesuai dengan pernyataan Subekti dkk (2006), bahwa keberadaan respon imun humoral sangat esensial dalam memberikan perlindungan pada inang dan kepentingan respon humoral tersebut berkaitan dengan bentuk takizoit ekstraseluler yang aktif dan invasif dalam sistem sirkulasi maupun pada permukaan mukosa.

Perlakuan P4 menunjukkan perbedaan yang nyata jika dibandingkan dengan K(+), yakni perlakuan dengan menggunakan obat spiramycin. Hal ini menunjukkan pemberian ekstrak kulit batang nangka dengan dosis 200 mg/kgBB selama 10 hari memiliki pengaruh yang lebih baik daripada obat spiramycin dan mampu memberikan lama hidup yang lebih panjang bagi mencit yang diinfeksi *T.gondii*. Perlakuan P4 ekstrak kulit batang nangka dosis 200 mg/kgBB menunjukkan perbedaan yang tidak berbeda nyata dengan perlakuan P3 dosis 100 mg/kg BB. Pengaruh ini dimungkinkan karena dosis 100 mg/kgBB dengan 200 mg/kgBB memiliki pengaruh yang hampir sama. Dapat diasumsikan bahan aktif yang terkandung dalam ekstrak kulit batang nangka dengan dosis 100 mg/kgBB dan 200 mg/kgBB dapat menginduksi enzim pada sistem imun sehingga dapat

mempertahankan dan meningkatkan respon imun humoral pada permukaan mukosa (IgA) dan sistem sirkulasi (IgM dan IgG) serta menghambat membran transport nutrisi parasit sehingga perkembangbiakan *T. gondii* (merozoit) pada ekstraseluler terhambat. Respon oleh IgM maupun IgG dapat bekerja dengan mengaktivasi komplemen, memperantarai fagositosis yang dilakukan oleh sel mononuklear maupun menginduksi sitotoksik yang dilakukan oleh sel NK (Abbas *et al.*, 2000). Shashank and Abhay (2013), bahwa flavonoid memiliki kemampuan untuk menginduksi enzim dalam sistem imun. Enzim yang berperan dalam sistem imun tersebut terdapat pada lisosom yang memiliki fungsi dalam proses fagositik yang secara langsung maupun tidak langsung (sel fagositik) membantu dalam respon imun seluler yang cukup dominan dalam melindungi inang dari infeksi maupun reaktivasi *T. gondii* terutama bentuk intraseluler (Prigione *et al.*, 2000). Stimulus sistem imun tersebut secara tidak langsung merespon sel untuk menghasilkan sitokin yang berperan dalam proteksi terhadap toksoplasmosis dengan cara menghambat multiplikasi dan mengaktivasi makrofag untuk melakukan destruksi takizoit serta mencegah reaktivasi bradizoit sehingga meningkatkan resistensi terhadap toksoplasmosis (Vercammen *et al.*, 2000).

Perlakuan dengan menggunakan obat spiramycin dan ekstrak kulit batang nangka, mencit mengalami kematian menyeluruh pada hari kesebelas. Gejala klinis yang dapat dilihat dari mencit yang telah sakit adalah ketika telah menunjukkan gejala parasitemia yang ditandai dengan asites (3-5 hari pasca infeksi), tubuh lemah, bulu berdiri dan kusam, dan nafas tersengal sengal (Suwanti, 2009).

Mencit perlakuan menggunakan spiramycin mengalami kematian menyeluruh pada hari kesembilan. Mekanisme kerja spiramycin pada intraseluler dengan menghambat pergerakan mRNA pada parasit dengan cara memblokir 50S ribosome sehingga transpeptidasi dan translokasi protein terganggu dan mengakibatkan sintesis protein terhambat sehingga pertumbuhan sel terganggu kemudian sintesis protein akan berhenti yang kemudian menyebabkan parasit *T. gondii* mati. Kematian yang terjadi pada mencit perlakuan menggunakan spiramycin dapat diasumsikan bahwa spiramycin dapat menghambat multiplikasi *T. gondii* tipe I (*strain* RH) pada intraseluler namun tidak lagi efektif apabila sel tersebut penuh dengan takizoit hingga akhirnya pecah kemudian takizoit tersebut keluar dan menginvasi sel target lain di sekitar sel tersebut. *Toxoplasma gondii* tipe I termasuk dalam tipe yang paling kuat diantara tipe yang lain karena memiliki sifat invasif dan multiplikasi yang aktif pada ekstraseluler dalam sistem sirkulasi maupun pada permukaan mukosa. Subekti dan Arrasyid (2006), menyatakan bahwa takizoit *T. gondii* tipe I memiliki kemampuan induksi sitokin tipe I dan destruktifitas yang sangat tinggi sehingga memiliki LD₁₀₀ dalam jangka waktu yang singkat.

Mencit perlakuan menggunakan ekstrak kulit batang nangka selama sepuluh hari mengalami kematian menyeluruh pada hari kesebelas. Kejadian tersebut dapat diasumsikan bahwa perlakuan dengan menggunakan ekstrak kulit batang nangka belum cukup mampu untuk membunuh parasit *T. gondii* namun mampu memberikan lama hidup yang lebih panjang dengan cara menghambat multiplikasi takizoit *T. gondii* tipe I (*strain* RH) pada ekstraseluler. Pada

perhitungan jumlah takizoit dalam cairan intraperitoneal mencit pasca mati setelah perlakuan, didapatkan jumlah takizoit pada perlakuan ekstrak menunjukkan penurunan jumlah takizoit. Perlakuan ekstrak kulit batang nangka dengan dosis 200 mg/kgBB menunjukkan penurunan jumlah takizoit yang cukup signifikan. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak kulit batang nangka mampu menghambat multiplikasi takizoit *T.gondii* tipe I (*strain* RH).

Plasmodium dan *Toxoplasma* memiliki memiliki filum yang sama dan ultra struktural yang hampir sama yaitu mitokondria, ribosom, *reticulumendoplasmic* dan badan golgi. Proses hambat ekstrak kulit batang nangka pada malaria dan toksoplasmosis kemungkinan sama. Cara hambat ekstrak kulit batang nangka dengan dua cara yaitu menghambat membran parasit dan vakoula makanan. Spiramicin menghambat pertumbuhan *T. gondii* dengan cara memblokade 50s ribosome. Dilihat dari cara hambat pada ekstrak kulit batang nangka pada parasit *T. gondii* berbeda dengan cara hambat obat spiramicin tetapi memiliki efek yang sama, yaitu dapat menghambat pertumbuhan parasit *T. gondii* yang terlihat dari lama hidup yang hampir sama yaitu pada perlakuan K(+), P1, P2 dan P3.

BAB 6 KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan

- 1) Pemberian ekstrak kulit batang nangka (*A. heterophyllus* Lmk.) dengan lama terapi sepuluh hari memberikan pengaruh terhadap lama hidup mencit menjadi lebih panjang.
- 2) Pemberian ekstrak kulit batang nangka dosis 200 mg/kgBB dapat memberikan efek terhadap lama hidup mencit yang lebih panjang dibandingkan dengan spiramycin 150 mg/kgBB.

6.2 Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan ini saran dari penulis adalah sebagai berikut :

- 1) Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian ekstrak kulit batang nangka terhadap mencit yang diinfeksi *T. gondii* dengan aspek selain lama hidup, yakni pengaruhnya terhadap leukosit dengan uji yang lebih peka.
- 2) Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian ekstrak kulit batang nangka terhadap mencit yang diinfeksi *T. gondii* dengan menggunakan pembanding kontrol selain spiramycin, seperti pirimetamin, sulfadiazine.

RINGKASAN

FRISCA TRISNA ROSANDY. Pengaruh pemberian ekstrak kulit batang nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lmk.) terhadap lama hidup mencit (*Mus musculus*) yang diinfeksi *Toxoplasma gondii*. Penelitian ini dilaksanakan di bawah bimbingan Bapak Dr. Mufasirin, drh., M. Si. selaku dosen pembimbing penelitian, Ibu Dr. Poedji Hastutiek, drh., M. Si. selaku dosen pembimbing skripsi utama dan Bapak Dr. Dady Soegianto Nazar, drh., M. Sc. selaku dosen pembimbing serta.

Toksoplasmosis merupakan salah satu penyakit zoonosis yang disebabkan oleh protozoa *Toxoplasma gondii*, menginfeksi hampir semua jenis sel berinti pada hewan berdarah panas dan manusia di seluruh dunia. Mencit yang diinfeksi dengan takizoit *T. gondii* Tipe RH dengan dosis 10^3 akan terjadi kematian menyeluruh dalam waktu 6-9 hari. Menurut taksonomi Plasmodium dan Toxoplasma memiliki kesamaan filum yaitu Apicomplexa serta sebagai parasit intraseluler. Berdasarkan tinjauan kemotaksonomi muncul dugaan tanaman *Artocarpus heterophyllus* Lmk. memiliki kandungan dan efek yang sama dengan *Artocarpus champeden* Spreng karena keduanya memiliki kedekatan hubungan kekerabatan. *Artocarpus champeden* Spreng sendiri merupakan alternatif bahan alami lain sebagai sumber obat antimalaria. Nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lmk.) merupakan tumbuhan lokal Indonesia yang biasanya dimanfaatkan sebagai obat tradisional. Kulit batang nangka digunakan dalam penelitian ini karena diketahui merupakan bagian tanaman dengan kandungan flavonoid terbesar. Senyawa golongan flavonoid merupakan bahan metabolit

sekunder yang banyak terdapat dalam tumbuhan dan memiliki kemampuan dalam menginduksi enzim pada sistem kekebalan tubuh.

Dalam penelitian ini menggunakan hewan coba mencit umur 2 bulan yang berjumlah 24 dibagi menjadi 6 kelompok perlakuan kelompok kontrol K(-) disonde dengan pelarut obat CMC Na 0,5 %, kelompok kontrol K(+) disonde spiramycin 150 mg/kgBB, kelompok P1, P2, P3 dan P4 secara berurutan disonde dengan ekstrak kulit batang nangka dosis 25 mg/kgBB, 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB dan 200 mg/kgBB. Perlakuan dilakukan selama 10 hari. Pengamatan dilakukan selama perlakuan dan dicatat waktu kematian dalam hitungan menit untuk memperoleh data lama hidup mencit yang telah diberi perlakuan pada setiap kelompok perlakuan. Data dianalisa menggunakan Uji *One Way ANOVA (Analysis Of Variant)*. Bila terdapat perbedaan yang nyata ($p < 0.05$) diantara kelompok perlakuan dilanjutkan menggunakan uji DUNCAN.

Berdasarkan hasil analisis statistik dengan uji ANOVA menunjukkan bahwa terdapat hasil yang berbeda nyata pada masing-masing kelompok perlakuan ($p < 0,05$). Pada uji Duncan diperoleh perbedaan yang nyata pada semua perlakuan jika dibandingkan dengan K(-)

Pada K(-) menunjukkan perbedaan nyata terhadap daya hidup mencit (*Mus musculus*) dengan perlakuan K(+), hal ini jelas terjadi karena pada perlakuan K(-) tidak diberikan terapi dan hanya diberikan CMC Na 0,5 % yang tidak memberikan efek terapi. Obat spiramycin memberikan efek terapi dengan cara menghambat pergerakan mRNA pada parasit dengan cara memblokir 50s ribosome sehingga transpeptidasi dan translokasi protein terganggu dan

mengakibatkan sintesis protein terhambat sehingga pertumbuhan sel terganggu kemudian menyebabkan parasit *T. gondii* mati. Pada K(+) yaitu perlakuan dengan menggunakan obat spiramycin tidak berbeda nyata dengan P1, P2 dan P3 tetapi berbeda nyata dengan P4. Pada P3 tidak berbeda nyata dengan P4. Pada P4 menunjukkan terdapat perbedaan yang nyata jika dibandingkan dengan K(+) yakni perlakuan dengan menggunakan obat spiramycin. Hal ini menunjukkan efek pemberian ekstrak kulit batang nangka 200 mg/kgBB memiliki pengaruh yang lebih baik terhadap daya hidup mencit daripada obat spiramycin. Ekstrak kulit batang nangka dosis 200 mg/kgBB dengan mekanisme menghambat membran transport nutrisi parasit dan vakoula makanan parasit *T. gondii*, serta mampu menghambat multiplikasi dan mendestruksi takizoit. Hal ini dibuktikan dengan hasil statistika dari P4 yang juga berbeda nyata dengan K(+). Pada penghitungan jumlah takizoit setelah terjadi kematian menyeluruh pada mencit pada hari kesebelas, diperoleh data bahwa pemberian ekstrak kulit batang nangka terutama pada dosis 200 mg/kgBB mampu menghambat multiplikasi takizoit *T. gondii*.

Saran yang dapat dianjurkan agar dapat dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian ekstrak kulit batang nangka terhadap mencit yang diinfeksi *T. gondii* dengan aspek selain lama hidup, yakni pengaruhnya terhadap leukosit dengan uji yang lebih peka. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian ekstrak kulit batang nangka terhadap mencit yang diinfeksi *T. gondii* dengan menggunakan pembanding kontrol selain spiramycin, seperti pirimetamin, sulfadiazine.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A.K., A.H. Lichtman and J.S. Pober. 2000. Cellular and Molecular Immunology. W. B. Saunders Company, Philadelphia. pp. 235- 338.
- Abou-Bacar, A., A. W. Pfaff, S. Georges, V. Letscherbru, D. Filisetti, O. Villard, E. Antoni, J. P. Klein and E. Candolfi. 2004a. Role of NK cells and Gamma Interferon In Transplacental Passage of *Toxoplasma gondii* In Mouse Model of Primary Infection. *Infect. Immun.* 72: 1397-1401.
- Al-Ash'ary, M. N. 2010. Penentuan Pelarut Terbaik Dalam Mengekstraksi Senyawa Bioaktif dari Kulit Batang Nangka (*Artocarpus heterophyllus*). *J. Si. Tek. Kim.* 1(2): 150-158.
- Black, M.W. and J. C. Boothroyd. 2000. Lytic Cycle of *Toxoplasma gondii*. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 64: 607-623.
- Ceravolo, I. P., A. C. L. Chaves, C. A. Bonjardim, D. Sibley, A. J. Romanha and R. T. Gazzinelli. 1999. Replication of *Toxoplasma gondii*, But Not *Trypanozoma cruzi*, is Regulated In Human Fibroblast Activated With Gamma Interferons: Requirement of Functional JAK/STAT pathway. *Infect. Immun.* 67: 2233-2340.
- Chahaya, I. 2003. Epidemiologi *Toxoplasma gondii*. Bagian Kesehatan Lingkungan. Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Sumatera Utara.
- Chapel, H., M. Haeney, S. Misbah and N. Snowden. 1999. Essential of Clinical Immunology 4th edition. Blackwell Science Ltd. London. p. 5.
- Dharmana, E. 2007. *Toxoplasma gondii*: Musuh Dalam Selimut. [Pidato Pengukuhan Guru Besar]. Parasitologi Fakultas Kedokteran. Universitas Diponegoro. Semarang.
- Dubey, J.P. 2004. Toxoplasmosis a Waterborne Zoonosis. *Vet. Parasitol.* 126: 57-72.
- Dubey JP, Su C, Oliviera J, Morales J.A., Bolanos R.V., Sundar N., Kwok O.C.H., Shen S.K. 2006. Biologic and Characterization of *Toxoplasma gondii* isolates in free-ranging chickens from Costa Rica, Central America. *Vet Parasitol.* 139: 29-36.
- Dubey, J.P. 2010. Toxoplasmosis of Animal and Humans, Second Edition. CRC Press Taylor and Francis Group. New York. 181-199.

- Ersam, T. 2001, *Senyawa Kimia Makro Molekul Beberapa Tumbuhan Artocarpus Hutan Tropika Sumatera Barat*, Disertasi ITB, Bandung.
- Ersam, T. 2004, *Keunggulan Biodiversitas Hutan Tropika Indonesia dalam Merekayasa Model Molekul Alami*, Seminar Nasional Kimia VI, 1-16.
- Fitriyah, N. 2012. *Efek Ekstrak Etanol 70% Rimpang Jahe Merah (Zingiber Officiale Rosc.Var.Rubrum) Terhadap Peningkatan Kepadatan Tulang Tikus Putih Betina RA (Rheumatoid Arthritis) Yang Diinduksi Oleh Complete Freund's Adjuvant*. [Skripsi]. Fakultas Ilmu Matematika dan Pengetahuan Alam Progam Studi Farmasi Universitas Indonesia.
- Gandahusada, S. 2000. *Toxoplasma gondii dalam Parasitologi Kedokteran Edisi ke- 3*. Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta . 153-161.
- Gavrilescu, L.C. and E.Y. Denkers. 2003. *Apoptosis and The Balance of Homeostatic and Pathologic Responses to Protozoan Infection*. *Infect. Immun.* 71: 6109-6115.
- Gavrilescu, L. C., B. A. Butcher, L. D. Rio, G. A. Taylor and E. Y. Denkers. 2004. *STAT 1 is Essential for Antimicrobial Effector Function Dispensable For gamma Interferon Production During Toxoplasma gondii Infection*. *Infect. Immun.* 72: 1257 - 1264.
- Hakansson, S., A. J. Charron\ and L. D. Sibley. 2001. *Toxoplasma* evacuoles: A Two Step Process of Secretion and Fusion Forms The Parasitophorous Vacuole. *J. Embo.* 20: 3132-3144.
- Hakim, E.H., S.A. Achmad, L.D. Juliawaty, L. Makmur, Y.M. Syah, N. Aimi, M. Kitajima, H. Takayama, E.L. Ghisalberty. 2006. *Prenylated flavonoids and related compounds of the Indonesian Artocarpus (Moraceae)*. *J. Nat Med.*, 60, 161–184.
- Hiswani. 2003. *Toxoplasmosis Penyakit Zoonosis yang Perlu Diwaspadai Oleh Ibu Hamil*. Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara
- Hiswani, 2005. *Toksoplasmosis Penyakit Zoonosis yang Perlu Diwaspadai*. Dalam: Hassan, W. (ed). 2005. *Info Kesehatan Masyarakat*. Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Sumatera Utara, Medan: 43-50.
- Heyne, K. 1987. *Tumbuhan Berguna Indonesia*, Jilid 3, Departemen Kehutanan, Jakarta.
- Howard, B. J. 1987. *Clinical and Pathology Microbiology*. The Mosby Company St Louis, Washington, D. C. Toronto. 199-213.

- Jewetz, Melnick, and Adeleberg's. 2008. Mikrobiologi Kedokteran. EGC. 698-700.
- Kasper, L. H. and D. Buzoni-Gatel. 2001. Up and Down of Mucosal Cellular Immunity Against Protozoan Parasites. *Infect. Immun.* 69: 1-8.
- Konishi, E., R. Sato, T. Takao and S. Anada. 1987. Prevalence of Antibodies to *Toxoplasma gondii* Among Meat Animals. Laughtered at An Abattoir In Hyogo Prefecture. Japan. *Japanese J. Parasitol.* 16: 277.
- Kusriningrum, R.S. 2008. Buku Ajar Perancangan Percobaan. Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga. Surabaya.
- Levine, N. D. 1985. Protozoologi Veteriner. The Iowa State University Press. 356-63.
- Levine, N. D. 1990. Buku Pelajaran Parasitologi Veteriner. Universitas Gajah Mada Press. Yogyakarta. Text and Atlas Fourth Edition Lippincott William and Wilkins
- Lim, T. K. 2012. Edible Medicinal and Non-Medicinal Plants. Springer, New York.
- Manner, H. I, dan C. R. Elvitch. 2006. *Artocarpus heterophyllus* (jackfruit). Species Profiles for Pacific Island Agroforestry. (www.traditionaltree.org) [19 Januari 2015]
- Manik, M.A, I.B.M. Oka, dan I. M. Dwinata. 2013. Bioassay *Toxoplasma gondii* pada kucing. Laboratorium Parasitologi. Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana : Denpasar
- Moriewaki, K. T. Shiroshi & H. Yonekaw. 1994. Genetic in Wild Mice. Its Application to Biomedical Research. Japan Scientific Societies Press. Karger, Tokyo.
- Mufasirin, Lastuti, N.D. R., Suprihati, E dan Suwanti, L. T. 2000. Buku Ajar Ilmu Penyakit Protozoologi. Laboratorium Entomologi dan Protozoologi. Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga. Surabaya.
- Mufasirin, Suprihati E dan Suwanti LT. 2003. Studi Toksoplasmosis Pada Telur Ayam yang Dijual sebagai Campuran Jamu di Kota Surabaya dan Sidoarjo Dengan Uji Dot Blot. Laporan Penelitian, Lemlit Unair. Surabaya.
- Nakajima, Y., Tsuruma, K., Shimazawa, M., Mishima S., Hara, H. 2009. Comparison of Bee Products Based on Assays of Antioxidant Capacities. Nagaragawa Research Center. Departement of Biofunvtional Evaluation,

Molecular Pharmacology, Gifu Pharmaceutical University, 5-6-1 Mitahora-higashi, Gifu 502-8585. Japan. Published online by Journal BioMed Central Medicine, 1472-6882/9:4.

Nafiu, L. O. 1996. Kerenturan Fenotipik Mencit Terhadap Ransum Berprotein Rendah. Bogor: IPB.

Nelson, R. W. and Couto, C. G. 2003. Small Animal Internal Medicine. 3rd ed. Mosby Inc. St Louis, Missouri : 1296-1299.

Nissapatom, V., Lee, C.K.C., Khairul, A.A. 2003. Seroprevalence of Toxoplasmosis Among AIDS Patients in Hospital Singapura Med J. 44 (4) : 194-196.

Nguyen, T.D., G. Bigaignon, D. Markine-Goriaynoff, H. Heremans, T.N. Nguyen, G. Warnier, M. Delmee, M. Warny, S.F. Wolf, C. Uyttenhove, J.V. Snick and J.P. Cowielier. 2003. Virulent *Toxoplasma gondii* strain RH promotes proinflammatory cytokines IL 12 and 7-interferon. J. Med. Microbiol. 52: 869-876.

Nguyen, T. D., G. Bigaignon, J. Van Broeck, M. Vercammen, T. N. Nguyen, M. Delmee, M. Turneer, S. F. Wolf, and J. P. Coutelier. 1998. Acute and Chronic Phases of *Toxoplasma gondii* Infection in Mice Modulate The Host Immune Responses. Infect. Immun. 66: 2991-2995.

Palgunadi, B. U. 2011. Toxoplasmosis dan Kemungkinan Pengaruh Terhadap Perilaku. Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma. Surabaya.

Pebrianty, Niniet. 2009. Aktivitas Antimalaria Ekstrak Etanol 80% Kulit Batang dan Daun *Artocarpus heterophylla* Lmk. Terhadap *Plasmodium Berghei* in vivo. [Skripsi]. Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Departemen Farmakognosi dan Fitofarmaka. Surabaya.

Pramono, E. 2002. The commercial use of traditional knowledge and medicinal plants in Indonesia. Paper Submitted for Multi-Stakeholder Dialogue on Trade, Intellectual Property and Biological Resources in Asia, BRAC Centre for Development Management, Rajendrapur, Bangladesh, April-21, 2002. <http://www.ictsd.org/dlogue/2002-04-19/Pramono.pdf> [13 Mei 2015]

Prigione, I., P. Facchetti, L. Lecordier, D. Delmee, S. Chiesa, M. Cesbron-Delauw and V. Pistoia. 2000. T Cell Clones Raised From Chronically Infected Healthy Humans by Stimulation With *Toxoplasma gondii* Excretory-Secretory Antigens Cross-React With Live Tachyzoites: Characterization of The Fine Antigenic Specificity of The Clones and Implications for Vaccine Development. J. Immunol. 164: 3741-3748.

- Priyana, A. 2000. Antibodi anti *Toxoplasma* Pada Ayam Kampung (*Gallus domesticus*) di Jakarta. Maj. Kedokt. Indon. 50(11):504-507.
- Resendes, A.R., S. Almeria, J.P. Dubey, E. Obon, C. Juansalles, E. Degollada, F. Alegre, O. Cabezon, S. Pont and M. Domingo. 2002. Disseminated Toxoplasmosis in a Mediterranean Pregnant Risso's Dolphin (*Grampus griseus*) with tranplacental fetal infection. J. Parasitol. 88: 1029-1032.
- Robert, L. S and Janovy, J. R. 2000. Gerald Schimdt and Larry s. Roberts's Foundation of Parasitology, 6 th ed., Mc Graw Hill Book Co. Singapura :27-132.
- Rukmana, R. 2008. Budi Daya Nangka. Yogyakarta: Kanisius.
- Saxena, S., Pant N., Jain D.C. and Bhakuni R.S. 2003. Antimalarial Agents From Plant Sources. Curr Sci 84(9): 1314-1329.
- Sasmita, R. 2006. Toxoplasmosis Penyebab Keguguran dan Kelainan Bayi. [Pengenalan, Pemahaman, Pencegahan dan Pengobatan]. Airlangga University press. Surabaya.
- Shashank, K. and Abhay K. P. 2013. Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview. Hindawi Publishing Corporation The Scientific World Journal. 2013: 1-16//<http://dx.doi.org/10.1155/2013/162750> [Juni 2015].
- Sibley, L. D., D. G. Mordu, C. Su, P. M. Robben and D. K. Howe. 2002 . Genetic Approaches to Studying Virulence and Pathogenesis in *Toxoplasma gondii*. Phil. Trans. R. Soc. Lond B. 357: 81-88.
- Sibley, L. D. 2003. *Toxoplasma gondii* : Perfecting an Intracellular Life Style. Traffic . 4 : 581 -586
- Smith, B. J. dan S. Mangkoewidjojo. 1988. Pemeliharaan, Pembiakan dan Penggunaan Hewan Percobaan di Daerah Tropis Indonesia. University Press. Jakarta.
- Subekti, D.T., E.S.P. Sari, T. Iskandar, R.L Dian, D.R. Widyasti, R. Haerlan dan E.F. Diani. 2005. Efek Pemberian Ekstrak Etanol Buah Mengkudu Pada Mencit Setelah Diinfeksi *Toxoplasma gondii* Galur RH. JITV 10(4) : 305 – 314.
- Subekti, D.T., N.K. Arrasyid, W.T. Artama dan H.N.E.S. Marsetyawan. 2006. Efek Ajuvan Toksin Kolera dan Enterotoksin Tipe I Terhadap Profil IgG2

dan IgG2b Pada Mencit yang Diimunisasi Intranasal dengan Protein Solubel *Toxoplasma gondii*. Med. Ked. Hewan 22(1) : 10 - 16.

Subekti TD, N.K. Arrasyid. 2006. Imunopatogenesis *Toxoplasma gondii* Berdasarkan Perbedaan Galur. Vol 16 no. 3.

Soedarto. 2008. Parasitologi Klinik. Airlangga University Press. Surabaya.

Suhartati, T. 2001. Senyawa Fenol Beberapa Spesies Tumbuhan Jenis Cempedak Indonesia, [Thesis]. Kimia-ITB, Bandung.

Susanto, I., Ismid, I.S., Sjarifudin., P. K., dan Sungkar, S. 2008. Parasitologi Kedokteran. Edisi ke-4. Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta: 162-171.

Suwanti, L.T. 1996. Identifikasi dan Produksi Antibodi Monoklonal Protein Membran *Toxoplasma gondii* Stadium Takizoit [Tesis]. PPS UGM. Yogyakarta

Suwanti, L.T. 2005. Mekanisme Peningkatan Apoptosis Tropoblas Mencit Terinfeksi *Toxoplasma gondii* Melalui Peningkatan Sel Desidua Penghasil IFN- dan TNF- Serta Trofoblas Penghasil FAS dan TNFR-1 [Disertasi]. Pasca Sarjana Universitas Airlangga.Surabaya.

Suwanti L.T, Suprihati E dan Mufasirin. 2006. Prevalensi Toxoplasmosis pada Ayam di Beberapa Pasar di Kota Surabaya. Media Kedokteran Hewan. 22(1): 32-35.

Swantara, I.M.D., Darmayasa, I.B.G. dan Dewi, N. 2011. Uji Aktivitas Antibakteri Fraksi Kulit Batang Nangka. Jurnal Kimiawi. 5(1): 1-8.

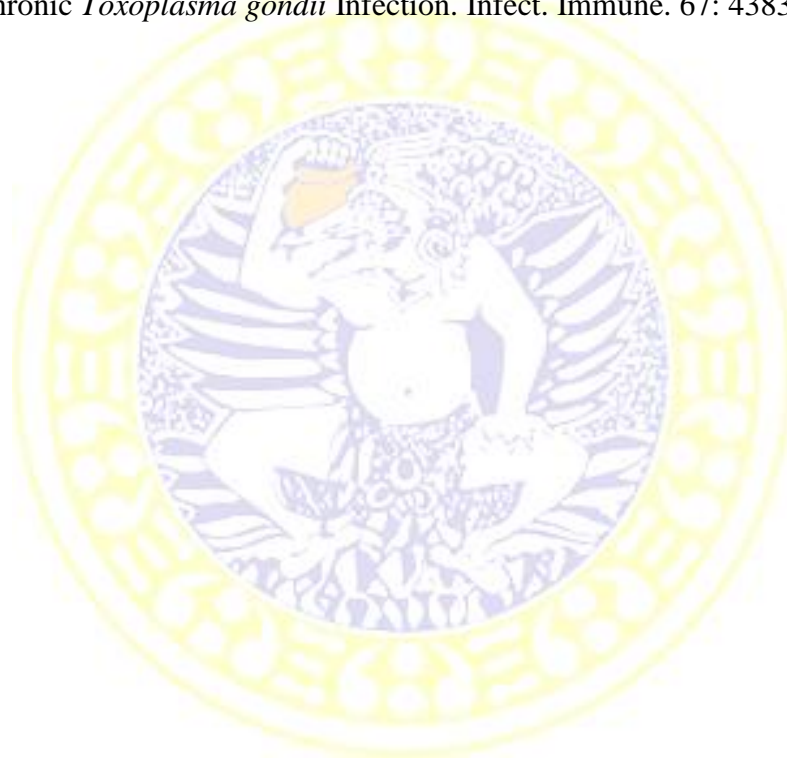
Tabbara, K.F. 2014. Toxoplasmosis. <http://www.occulist.net/downat0502/prof/ebo k/duanes/pages/v4/v4c06.html>. [25 Oktober 2014].

Tabbu, C. R. 2002. Penyakit Ayam dan Penanggulannya. Kanisius Yogyakarta. 64-69.

Tizzard, I.R. 2000. Veterinary Immunology. 6th Edition. W.B. Saunders Co. Pennsylvania.

Vercammen, M., T. Scoria, K. Huygen, J. De Braekeleer, R. Diet, D. Jacobs, E. Saman and H. Verschuere. 2000. DNA Vaccination With Genes Encoding *Toxoplasma gondii* Antigens GRA1, GRA7, and ROP2 Induces Partially Protective Immunity Against Lethal Challenge In Mice. Infect. Immun. 68: 38-45. Volk dan Wheeler. 1988. Mikrobiologi Dasar. Jilid 1. Erlangga Jakarta.

- Waree, P. 2008. Toxoplasmosis: Pathogenesis and Immune Response. *Thammasat Medical Journal*. 8 (4) : 487-496.
- Widyawaruyanti, A., Subehan, S.K. Kalauni, S. Awale, M. Nindatu, N.C. Zaini, D. Syafruddin, P.B.S. Asih, Y. Tezuka, S. Kadota. 2007. New prenylated flavones from *Artocarpus champeden* and Their Antimalarial Activity *In Vitro*, *Journal Natural Medicine*, 61, 410-413.
- Widyawaruyanti, A, Noer C.Z, Syafrudin. 2011. Mekanisme dan Aktivitas Antimalaria dari Senyawa Flavonoid. *J. Biosains*. 13:2.
- Zhang, Y. and E. Y. Denkers. 1999. Protective Role for Interleukin-5 During Chronic *Toxoplasma gondii* Infection. *Infect. Immune*. 67: 4383-4392.



Lampiran 1. Perhitungan dosis infeksi 10^3 *Toxoplasma gondii*

Perhitungan pada *improved neubauer*

Perhitungan takizoit menggunakan *improved neubauer* dari isolat yang sebelumnya telah diinokulasi. Hasil rerata dari perhitungan pada keempat kamar pada *improved neubauer* diperoleh jumlah takizoit sebanyak:

$$66 \times 10^4 \text{takizoit/ml} = 660 \text{ takizoit}/\mu\text{l}$$

Perhitungan jumlah takizoit pada larutan stok untuk dilakukan infeksi pada mencit perlakuan secara intraperitoneal

Jumlah mencit diasumsikan sebanyak 50 ekor untuk mempermudah perhitungan.

Jumlah takizoit yang dibutuhkan 50 ekor mencit adalah:

$$10^3 \times 50 \text{ ekor mencit} = 50.000 \text{ takizoit}$$

$$\text{Isolat stok} : \frac{50.000}{660} \times 1 \mu\text{l} = 75,75 = 75,8 \mu\text{l}$$

Jumlah larutan NaCl yang dibutuhkan: 50 ekor x 0,2 ml = 10 ml

Jumlah larutan NaCl untuk pengenceran larutan stok untuk perlakuan:

$$\begin{aligned} 10 \text{ ml NaCl} - 75,8 \mu\text{l} &= 10.000 \mu\text{l NaCl} - 75,8 \mu\text{l isolat stok takizoit } T. \text{ gondii} \\ &= 9.924,2 \mu\text{l} \end{aligned}$$

Pengenceran untuk larutan isolat yang digunakan pada perlakuan secara intraperitoneal

$$= 9.924,2 \mu\text{l NaCl} + 75,8 \mu\text{l isolat stok takizoit } Toxoplasma \text{ gondii}$$

Jadi, berdasarkan perhitungan di atas diperoleh dosis infeksi *Toxoplasma gondii* 10^3 .

Lampiran 2. Perhitungan CMC Na 1%, dosis spiramycin dan ekstrak kulit batang nangka.

Perhitungan CMC Na 0,5% :

Sebanyak 500 mg CMC ditimbang lalu dimasukkan dalam cawan uap dikembangkan dengan aquades hangat (70⁰C) dengan volume 10 ml. Cmc-Na diaduk hingga terbentuk mucilage CMC-Na kemudian dimasukkan ke dalam mortar, digerus dan ditambahkan aquades sambil diaduk hingga homogen dan mencapai volume suspensi 100 ml (Fitriyah, 2012).

Dosis Spiramycin sebagai K(+) :

Dosis Spiramycin = 2-4 g/kgBB

= 2000-4000 mg/gBB

Dikonversikan ke mencit

$$= \frac{3 \text{ g}}{20 \text{ kg}}$$

$$= \frac{3000 \text{ mg}}{20 \text{ kg}}$$

= 150 mg/kgBB

Rerata BB mencit pada kelompok K(+)= 25,74 gram

Perhitungan dosis spiramycin tiap mencit

$$= \frac{25,74 \text{ g} \times 150 \text{ mg/kgBB}}{1000 \text{ g}} = 3,86 \text{ mg/ekor mencit}$$

Dosis ekstrak kulit batang nangka :

A) Dosis P1 = 25 mg/kgBB

Rerata BB mencit pada perlakuan P1 = 26,95 g

Perhitungan dosis P1 tiap mencit

$$= \frac{26,95 \text{ g} \times 25 \text{ mg/kgBB}}{1000 \text{ g}} = 0,67 \text{ mg/ekor mencit}$$

B) Dosis P2 = 50 mg/kgBB

Rerata BB mencit pada perlakuan P2 = 25,22 g

$$= \frac{25,22 \text{ g} \times 50 \text{ mg/kgBB}}{1000 \text{ g}} = 1,26 \text{ mg/ekor mencit}$$

C) Dosis P3 = 100 mg/kgBB

Rerata BB mencit pada perlakuan P3 = 24,64 g

$$= \frac{24,64 \text{ g} \times 100 \text{ mg/kgBB}}{1000 \text{ g}} = 2,46 \text{ mg/ekor mencit}$$

D) Dosis P4 = 200 mg/kgBB

Rerata BB mencit pada perlakuan P4 = 25,44 g

$$= \frac{25,44 \text{ g} \times 200 \text{ mg/kgBB}}{1000 \text{ g}} = 5,09 \text{ mg/ekor mencit}$$

Lampiran 3. Jumlah takizoit

Jumlah takizoit *Toxoplasma gondii* untuk perlakuan

Infeksi 24 ekor mencit dengan 1×10^3 takizoit *Toxoplasma gondii*

Jumlah takizoit *Toxoplasma gondii* dalam cairan intraperitoneal mencit pasca mati setelah perlakuan

	K(-)	K(+)	P1	P2	P3	P4
1	$19,5 \times 10^4$	$12,50 \times 10^4$	$40,75 \times 10^4$	$18,25 \times 10^4$	$10,25 \times 10^4$	$2,00 \times 10^4$
2	$22,5 \times 10^4$	$15,00 \times 10^4$	$49,75 \times 10^4$	$15,50 \times 10^4$	$10,75 \times 10^4$	$1,50 \times 10^4$
3	$38,5 \times 10^4$	$13,25 \times 10^4$	$23,75 \times 10^4$	$12,00 \times 10^4$	$8,00 \times 10^4$	$1,25 \times 10^4$
4	$39,5 \times 10^4$	$14,75 \times 10^4$	$19,75 \times 10^4$	$10,75 \times 10^4$	$3,75 \times 10^4$	$1,00 \times 10^4$

Keterangan: jumlah takizoit per ml.



Lampiran 4. Hasil analisis dengan SPSS 20.1

Case Processing Summary^a

	Cases					
	Included		Excluded		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Lama_Hidup * Perlakuan	24	100.0%	0	0.0%	24	100.0%

a. Limited to first 100 cases.

Case Summaries^a

		Daya_Hidup	
Perlakuan	1	8300.00	
	2	8300.00	
	K(-) 3	9995.00	
	4	9842.00	
	Total N	4	
	1	11278.00	
	2	11390.00	
	K(+) 3	12445.00	
	4	12445.00	
	Total N	4	
	P1	1	9083.00
	2	11260.00	
3	12460.00		
4	12735.00		
Total N	4		
P2	1	10080.00	
2	11535.00		
3	12565.00		
4	13980.00		
Total N	4		
P3	1	11555.00	
2	12635.00		
3	12802.00		
4	13980.00		

	Total	N	4
	1		12585.00
	2		13935.00
P4	3		14165.00
	4		15420.00
	Total	N	4
Total	N		24

a. Limited to first 100 cases.

Oneway

Descriptives

Lama_Hidup

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean	
					Lower Bound	Upper Bound
K(-)	4	9109.2500	936.52669	468.26335	7619.0270	10599.4730
K(+)	4	11889.5000	643.06376	321.53188	10866.2421	12912.7579
P1	4	11384.5000	1662.62373	831.31186	8738.8946	14030.1054
P2	4	12040.0000	1646.79993	823.39996	9419.5738	14660.4262
P3	4	12743.0000	992.75005	496.37503	11163.3131	14322.6869
P4	4	14026.2500	1161.51033	580.75517	12178.0279	15874.4721
Total	24	11865.4167	1870.79629	381.87469	11075.4487	12655.3847

Descriptives

Lama_Hidup

	Minimum	Maximum
K(-)	8300.00	9995.00
K(+)	11278.00	12445.00
P1	9083.00	12735.00
P2	10080.00	13980.00
P3	11555.00	13980.00
P4	12585.00	15420.00
Total	8300.00	15420.00

ANOVA

Daya_Hidup

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	53192592.333	5	10638518.467	7.013	.001
Within Groups	27304619.500	18	1516923.306		
Total	80497211.833	23			

Post Hoc Tests**Homogeneous Subsets**

Daya_Hidup

Duncan^a

Perlakuan	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
K(-)	4	9109.2500		
P1	4		11384.5000	
K(+)	4		11889.5000	
P2	4		12040.0000	
P3	4		12743.0000	12743.0000
P4	4			14026.2500
Sig.		1.000	.168	.158

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 4.000.

Lampiran 5. Foto kegiatan penelitian

