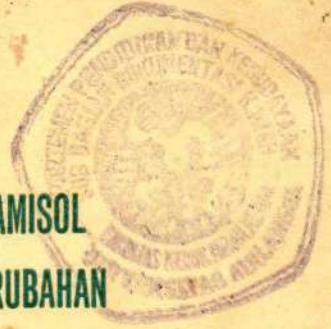


SKRIPSI

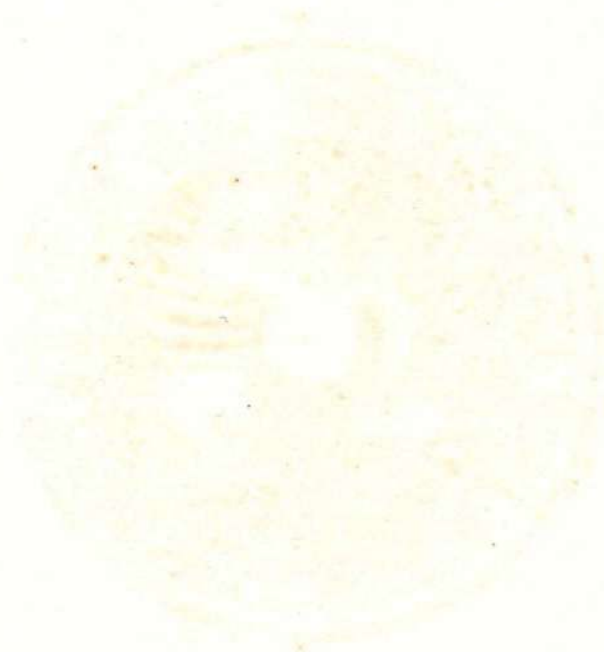
PENGARUH PEMBERIAN VIRGINIAMISIN DAN LEVAMISOL  
PADA RANSUM BASAL TERHADAP BERAT DAN PERUBAHAN  
HISTOLOGIS LIMPA AYAM PEDAGING



Oleh :

*Wahyu Saptonohadi*  
PACITAN - JAWA TIMUR

FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
1992





**SKRIPSI**

**PENGARUH PEMBERIAN VIRGINIAMISIN DAN LEVAMISOL  
PADA RANSUM BASAL TERHADAP BERAT DAN PERUBAHAN  
HISTOLOGIS LIMPA AYAM PEDAGING**



Oleh :

*Wahyu Saptonohadi*

PACITAN - JAWA TIMUR

**FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
1992**



SKRIPSI

PENGARUH PEMBERIAN VIRGINIAMISIN DAN LEVAMISOL  
PADA RANSUM BASAL TERHADAP BERAT DAN PERUBAHAN  
HISTOLOGIS LIMPA AYAM PEDAGING

SKRIPSI

DISERAHKAN KEPADA FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN  
UNIVERSITAS AIRLANGGA UNTUK MEMENUHI SEBAGIAN  
SYARAT GUNA MEMPEROLEH GELAR DOKTER HEWAN

Oleh

WAHYU SAPTONOHADI

068511041

(DRH. TITI HARTATI, SU.)

PEMBIMBING PERTAMA

Oleh :

(DRH. MOH. MOENIF, MS.)

PEMBIMBING KEDUA

FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA

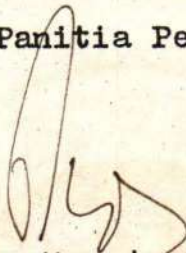
1992



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

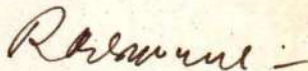
Menyetujui

Panitia Penguji



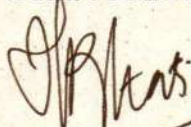
Setiawan Koesdarto, Drh., M.Sc

Ketua



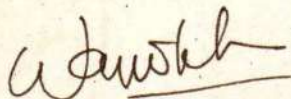
Roesno Darsono, Drh.

Sekretaris



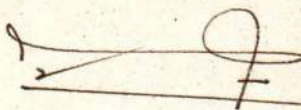
Titi Hartati, Drh., MS.

Anggota



Nanik Sianita W., Drh., SU.

Anggota



Moch. Moenif, Drh., MS.

Anggota

Surabaya, 19 September 1992

Fakultas Kedokteran Hewan

Universitas Airlangga

Dekan,



( Dr. Drh. Rochiman Sasmita, MS. )

NIP. 130350739



PENGARUH PEMBERIAN VIRGINIAMISIN DAN LEVAMISOL  
 PADA RANSUM BASAL TERHADAP BERAT DAN PERUBAHAN  
 HISTOLOGIS LIMPA AYAM PEDAGING

Wahyu saptonohadi

INTISARI

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh virginiamisin dan levamisol serta kombinasi antara keduanya terhadap sistem kekebalan ayam, dengan melihat organ yang bertanggung jawab pada sistem kekebalan khususnya limpa.

Rancangan percobaan yang dipergunakan adalah RAK pola faktorial 2 x 4 terdiri dari 4 macam perlakuan, 4 kelompok ulangan dan 2 periode pemeriksaan. Dalam penelitian dipergunakan 32 ekor ayam pedaging tipe CP - 707. Ke empat perlakuan tersebut adalah P<sub>0</sub> (ransum basal, sebagai kontrol perlakuan), P<sub>1</sub> (ransum basal + virginiamisin 20 ppm, untuk menguji efek immunosupresor), P<sub>2</sub> (ransum basal + levamisol 25 mg/kg BB, untuk menguji pengaruh immunostimulator), P<sub>3</sub> (ransum basal + virginiamisin 20 ppm + levamisol 25 mg/kg BB, untuk mengetahui interaksi kedua obat itu).

Parameter yang dipergunakan untuk mengetahui pengaruh terhadap sistem kekebalan meliputi berat limpa yang dinyatakan dalam berat nisbinya (mg/100 gr BB) dan perubahan histologis limpa didasarkan pada penghitungan populasi sel limfosit pada pulpa putih limpa (1 cm<sup>2</sup> pada okuler perbesaran total 1000 X).

Hasil percobaan ini dapat disimpulkan : Virginia misin pada dosis 20 ppm menyebabkan penekanan terhadap berat nisbi dan jumlah sel limfosit limpa secara nyata ( $P < 0,05$ ). Levamisol pada dosis 25 mg/kg BB tidak menyebabkan peningkatan berat dan jumlah limfosit limpa yang nyata ( $P > 0,05$ ). Kombinasi virginiamisin dengan levamisol menunjukkan interaksi dan menyebabkan berat nisbi limpa cenderung meningkat walaupun tidak nyata ( $P > 0,05$ ) dan jumlah sel limfosit yang meningkat secara nyata ( $P < 0,05$ ). Waktu pemeriksaan berpengaruh secara nyata ( $P < 0,01$ ) terhadap berat nisbi limpa dan jumlah sel limfosit pada pulpa putih limpa ayam percobaan.



## KATA PENGANTAR

Penulis mengucapkan syukur alhamdulillah dan terima kasih kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmad dan karunia yang telah dilimpahkanNya, sehingga penelitian dan penulisan skripsi yang berjudul " Pengaruh pemberian virginiamisin dan levamisol pada ransum basal terhadap berat dan perubahan histologis limpa ayam pedaging" dapat diselesaikan dengan baik. Skripsi ini merupakan salah satu syarat untuk memperoleh gelar Dokter Hewan pada Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga.

Beberapa pihak telah ikut memberikan bantuan sehingga keberhasilan ini tercapai. Untuk itu pada kesempatan ini, penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya terutama kepada :

1. Ayah dan Ibu tercinta di rumah yang telah memberikan bantuan, bimbingan dan dorongan baik materil maupun spiritual tanpa ada rasa pamrih.
2. Almamaterku Universitas Airlangga yang mendidik aku dari manusia yang tak mengerti menjadi manusia yang sedikit lebih mengerti.
3. Bapak Dr. Drh. Rochiman Sasmita, MS., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga.
4. Ibu Drh. Titi Hartati, SU., selaku pembimbing pertama yang telah memberikan pengarahan dan bimbingan sa

ngat berharga sejak awal penelitian hingga selesainya penulisan skripsi ini.

5. Bapak Drh. Moch. Moenif, MS., selaku pembimbing kedua yang telah memberikan pengarahan dan bimbingan sangat berharga sejak awal penelitian hingga selesainya penulisan skripsi ini.
6. Ibu Drh. Ajik Azmijah, MS., selaku dosen wali yang telah memberikan pengarahan dan bimbingan sangat berharga sejak tingkat I hingga tingkat profesi.
7. Bapak kepala Lab. Patologi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga beserta staf yang telah memberikan bantuan fasilitas selama penelitian.
8. Bapak Drh. Nono Suwarno yang telah memberi bantuan literatur dan pengadaan bahan penelitian.
8. Adik R. Oeni Cholifah yang telah memberikan bantuan pengetikan dan dorongan semangat.
9. Semua pihak yang tak dapat saya sebutkan satu persatu yang telah membantu penelitian hingga selesainya penulisan ini.

Semoga amal baik yang telah diberikan mendapat berkah dari Tuhan Yang Maha Esa.

Surabaya, Pebruari 1992

Penulis



## DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR TABEL .....	v
DAFTAR LAMPIRAN .....	vi
DAFTAR GAMBAR .....	vii
BAB I. PENDAHULUAN .....	1
1. Latar Belakang Permasalahan .....	1
2. Perumusan Masalah .....	5
3. Tujuan Penelitian .....	5
4. Hipotesis Penelitian .....	5
5. Manfaat Hasil Penelitian .....	6
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA .....	7
1. Limpa .....	7
1.1. Sistem Kekebalan Pada Ayam ....	7
1.2. Perkembangan Sistem Kekebalan Ayam .....	9
1.3. Perkembangan Limpa .....	10
1.4. Histologi Limpa .....	11
1.5. Bahan-bahan Yang Mempengaruhi Kapasitas Sistem Kekebalan ....	13
2. Antibiotika Virginiamisin .....	16
2.1. Sejarah Penggunaan Antibiotika Virginiamisin .....	16
2.2. Rumus Bangun Virginiamisin ....	17
2.3. Struktur Kimia dan Sifat Kimia.	18
2.4. Absorbsi, Metabolisme dan Eks- kresi .....	18

	Halaman
2.5. Dosis Dalam Pakan, Toksisitas dan Residu Dalam Jaringan .....	19
2.6. Aktivitas Pemacu Pertumbuhan ...	21
2.7. Pengaruh Antibiotika Virginiamisin Terhadap sistem Kekebalan (Akt. Imunomodulasi)....	26
3. Levamisol .....	28
3.1. Sejarah Penggunaan Obat Cacing Levamisol .....	28
3.2. Rumus Bangun Levamisol .....	28
3.3. Rumus dan Sifat Kimia .....	28
3.4. Farmakokinetik Obat .....	29
3.5. Dosis terapi, Toksisitas dan Residu di Jaringan .....	30
3.6. Aktivitas Anthelmentika Levamisol	31
3.7. Pengaruh Obat Cacing Levamisol Terhadap Sistem Kekebalan (Aktivitas Imunomodulasi) .....	33
BAB III. MATERI DAN METODE PENELITIAN .....	35
1. Tempat Dan Lama Penelitian .....	35
2. Materi Penelitian .....	35
2.1. Hewan Percobaan .....	35
2.2. Kandang Dan Sistem Pemeliharaan.	35
2.3. Bahan Dan Peralatan .....	36
3. Metode Penelitian .....	38
4. Parameter Yang Diamati .....	40
5. Analisis Data .....	42



	Halaman
BAB IV. HASIL PENELITIAN .....	42
1. Berat Nisbi Limpa Ayam Percobaan ...	42
2. Jumlah Sel Limfosit Pada Pulpa Putih Limpa ayam Percobaan .....	43
BAB V. PEMBAHASAN .....	46
1. Berat Nisbi Limpa Ayam Percobaan ...	46
2. Jumlah Sel Limfosit Pada Pulpa Putih Limpa Ayam Percobaan .....	50
BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN .....	54
BAB VII. RINGKASAN .....	56
DAFTAR PUSTAKA .....	58
LAMPIRAN .....	63

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Komposisi bahan pakan dalam ransum basal ayam pedaging .....	36
2. Analisis kandungan zat pakan .....	37
3. Harga rata-rata berat nisbi limpa masing masing perlakuan pada minggu ke-IV dan minggu ke-VIII (mg/100 gr BB) .....	42
4. Harga rata-rata jumlah sel limfosit pada pulpa putih limpa ayam percobaan masing-masing perlakuan pada minggu ke-IV dan minggu ke-VIII (tiap $\text{cm}^2$ pada okuler per besaran total 1000 X) .....	44



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Data berat nisbi limpa (mg/100 gr BB) ayam percobaan pada minggu ke-IV dan minggu ke-VIII dari masing-masing perlakuan .....	63
2. Sidik ragam pengaruh antibiotika virginiamisin dan levamisol terhadap berat nisbi limpa ayam pedaging .....	64
3. Harga rata-rata berat nisbi limpa masing-masing perlakuan pada minggu ke-IV dan minggu ke-VIII.....	64
4. Perbedaan rata-rata berat nisbi limpa pada minggu ke-IV dan minggu ke-VIII.	65
5. Perbedaan rata-rata berat nisbi limpa masing-masing perlakuan berdasarkan uji t .....	65
6. Data jumlah sel limfosit limpa ayam percobaan pada minggu ke-IV dan minggu ke-VIII dari masing-masing perlakuan .....	66
7. Sidik ragam pengaruh antibiotika virginiamisin dan levamisol terhadap populasi sel limfosit pulpa putih limpa	67
8. Harga rata-rata jumlah sel limfosit pada minggu ke-IV dan Minggu ke-VIII.	67
9. Perbedaan rata-rata jumlah sel limfosit dari pulpa putih limpa pada masing-masing perlakuan .....	68
10. Perbedaan rata-rata jumlah sel limfosit dari pulpa putih limpa pada minggu IV dan VIII .....	68
11. Perbedaan rata-rata jumlah sel limfosit dari pulpa putih limpa pada interaksi antara perlakuan dan periode pemeriksaan .....	68
12. Satuan ukuran dari dosis virginiamisin dalam pakan, dosis levamisol, berat nisbi limpa dan luas mikro meter okuler.....	69

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Rumus bangun virginiamisin .....	17
2. Rumus bangun levamisol .....	28
3. Tata letak satuan ukuran pada okuler ,...	40
4. Satuan ukuran dari plastik transparansi.	40



## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1. Latar Belakang Permasalahan

Dari berbagai protein hewani yang dikonsumsi manusia, ayam pedaging merupakan alternatif yang cukup baik karena memiliki keunggulan komparatif yang tidak dimiliki jenis hewan lain. Keunggulan tersebut antara lain nilai gizi yang tinggi, cukup murah dan relatif pendek masa pemeliharaannya. Sehingga ayam pedaging menjadi bagian yang penting guna pemenuhan kebutuhan nasional akan protein hewani dalam skala pembangunan nasional khususnya subsektor peternakan.

Dengan semakin majunya ilmu dan teknologi di bidang perunggasan telah banyak menghasilkan metode-metode baru khususnya untuk memperbaiki penampilan, mempercepat pemanenan, meningkatkan produksi telur dan daging efisiensi penggunaan bahan pakan, penggunaan bahan-bahan yang dapat memacu pertumbuhan dan penemuan berbagai obat baru untuk mencegah atau pengobatan terhadap suatu penyakit. Metode-metode di atas telah banyak dimanfaatkan oleh peternak terutama peternak yang mengelola usahanya secara komersial. Pemanfaatan cara-cara di atas dapat dilakukan sepanjang penggunaannya masih dalam batas tertentu dan tidak membahayakan bagi ternak itu sendiri maupun konsumen yang memanfaatkan telur dan dagingnya.



Salah satu metode tersebut yaitu efisiensi penggunaan bahan pangan atau ransum. Hal ini dapat dicapai antara lain dengan penambahan feed additive atau unsur pakan tambahan yang dapat memacu laju pertumbuhan atau growth promotor (Solomon, 1978). Bahan tersebut dalam ransum dipergunakan untuk meningkatkan proses metabolisme yang berlangsung di tubuh hewan sebagai usaha untuk menghasilkan pertumbuhan lebih cepat. Ada beberapa macam growth promotor yang telah dipergunakan dibidang peternakan antara lain preparat hormon, senyawa arsen dan antibiotika (Hafez, 1969).

Antibiotika sebagai pakan tambahan menurut Anggorodi (1989) telah dipergunakan secara luas dalam ransum unggas untuk memacu pertumbuhan dan efisiensi penggunaan bahan pakan. Beberapa peneliti lain juga melaporkan bahwa penggunaan antibiotika sebagai pakan tambahan berhasil memperbaiki penampilan ayam pedaging secara maksimal, baik terhadap berat badan, konversi dan efisiensi bahan pakan.

Suatu aspek yang perlu dipertimbangkan dalam penggunaan antibiotika sebagai pemacu pertumbuhan adalah hal yang menyangkut kesehatan hewan itu sendiri maupun konsumen yang memanfaatkan dagingnya. Penggunaan antibiotika yang lama dan terus menerus akan menimbulkan dampak sampingan yang tidak diinginkan diantaranya dapat menekan sistem pertahanan, sehingga kepekaan terhadap agen



penyakit menjadi meningkat dan menurunkan respon kekebalan terhadap vaksinasi serta meninggalkan residu di jaringan (Panigrahy et al., 1978).

Pemilihan jenis antibiotika yang tepat serta penentuan dosis yang aman harus selalu kita perhatikan agar diperoleh keuntungan yang sesuai bagi peternak, keamanan dan kesehatan bagi ayam maupun konsumen.

Vir iniamisin adalah salah satu jenis antibiotika yang dipergunakan pada pakan tambahan (feed additive) berfungsi untuk memacu pertumbuhan (growth promotor). Berdasar berbagai penelitian antibiotika viriniamisin telah menunjukkan kemampuan memperbaiki pertumbuhan, memperbaiki penggunaan protein, meningkatkan absorpsi dan penggunaan karbohidrat dan lemak (Essen dan De Somer, 1963; Douglas et al., 1982; Miles et al., 1984).

Namun berdasarkan penelitian Vahl (1985), pemberian viriniamisin sebanyak 20 ppm (part per million) dapat menekan titer antibodi Haemaglutinasi Inhibisi (HI) terhadap vaksinasi New Castle Disease (ND). Selain itu pemakaian antibiotika seperti viriniamisin selama periode vaksinasi dapat mengganggu tujuan dari vaksinasi itu sendiri (Tarnawski dan Batko, 1973).

Bellanti (1978) dan Meyer et al. (1978) menyata



kan, ada beberapa antibiotika menyebabkan penekanan terhadap sistem kekebalan sehingga mengakibatkan berkurangnya ukuran, berat dan kerusakan jaringan limfoid dari nodus limfatikus, timus, dan limpa. Selain itu juga mengakibatkan penurunan sirkulasi limfosit.

Berdasarkan kenyataan di atas maka dapat diketahui kebaikan penggunaan virginiamisin sebagai pemacu pertumbuhan ayam yang dicampurkan pada ransum, akan tetapi yang perlu diperhatikan adalah dampak samping berupa penekanan terhadap organ-organ yang bertanggung jawab terhadap sistem kekebalan ayam.

Kendala penekanan terhadap sistem kekebalan dapat diatasi dengan menggunakan obat-obat yang bersifat imunostimulan atau obat yang dapat merangsang respon sistem kekebalan. Giabrone dan Klesius (1985), berhasil memperbaiki peningkatan berat badan dan sistem kekebalan dengan pemberian levamisol sebelum vaksinasi dan terbukti dapat meningkatkan ketahanan ayam terhadap infeksi koksidiosis. Sianita widjaja (1988) juga membuktikan potensi levamisol sebagai imunostimulan terhadap ayam-ayam yang mengalami imunosupresi akibat pemberian klortetrasilin.



## 2. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang permasalahan, maka perlu dilakukan penelitian untuk membuktikan apakah virginiamisin dan levamisol serta kombinasi kedua obat tersebut berpengaruh terhadap sistem kekebalan ayam, dengan melihat organ yang bertanggung jawab pada sistem kekebalan khususnya limpa. Hal lain yang diteliti, apakah waktu pemeriksaan berpengaruh terhadap berat dan jumlah sel limfosit limpa.

## 3. Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui pengaruh pemberian virginiamisin dan levamisol serta kombinasi kedua obat itu terhadap berat dan jumlah sel limfosit pulpa putih limpa ayam pedaging.

### Hipotesis Penelitian

Berdasarkan perumusan masalah dapat disusun hipotesis sebagai berikut :

1. Pemberian virginiamisin dalam ransum basal dengan dosis 20 ppm berpengaruh terhadap berat dan jumlah sel limfosit pulpa putih limpa ayam pedaging.
2. Pemberian levamisol dalam ransum basal dengan dosis 25 mg/kg berat badan berpengaruh terhadap berat dan jumlah sel limfosit pulpa putih limpa.

3. Pemberian kombinasi virginiamisin dosis 20 ppm dengan levamisol dosis 25 mg/kg berat badan dalam ransum basal berpengaruh terhadap berat dan jumlah sel limfosit pulpa putih limpa ayam pedaging.
4. Waktu pemeriksaan pada minggu IV dengan minggu ke VIII berpengaruh terhadap berat dan jumlah limfosit pulpa putih limpa ayam pedaging.

#### 5. Manfaat Hasil Penelitian

1. Sebagai sumbangan informasi ilmiah mengenai segi keamanan penggunaan virginiamisin dan levamisol, serta kombinasi kedua obat itu terhadap sistem kekebalan ayam pedaging.
2. Sebagai bahan pertimbangan bagi praktisi dan peternak di lapangan dalam penggunaan antibiotika umumnya virginiamisin khususnya sehubungan efek penekanan terhadap sistem kekebalan.
3. Menguji lebih lanjut efektifitas obat cacing levamisol yang bersifat imunostimulan pada dosis terapi terhadap pengembalian status kekebalan yang tertekan akibat pemberian virginiamisin dalam waktu yang lama.



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 1. LIMPA

##### 1.1. Sistem Kekebalan Pada Ayam

Sistem kekebalan adalah suatu sistem yang bekerja melindungi tubuh terhadap penyusupan pengaruh luar (eksogen) serta pengaruh dari dalam (endogen) yang merugikan. Sistem ini menyangkut semua organ limfatik seperti bursa, timus, limpa, sekal tonsil dan glandula herderian. Limfosit dalam sirkulasi darah, limfosit jaringan serta sel plasma yang tersebar luas dalam tubuh juga berperan sebagai sistem kekebalan tubuh ( Dellman dan Brown, 1989).

Menurut perkembangannya organ limfatik terdiri dari organ limfatik primer (sentral) yang memproduksi prekursor limfosit dan organ limfatik sekunder (perifer) yang berisi sel limfosit yang telah matang dan tanggap terhadap antigen. Organ limfosit primer pada ayam diantaranya kuning telur masa embrional, timus, bursa fabrius dan sumsum tulang (Seto, 1981).

Menurut Wolfe et al. (1962) dan Kendall (1980) yang dikutip Seto (1981), kantong kuning telur adalah berupa membran ekstraembrionik yang menyelaputi kuning telur dan pada waktu menetas bergabung dengan usus. Timus merupakan organ yang berpasangan yang terdiri dari 14 lobus terletak di kanan dan kiri leher. Bursa fabrius adalah organ limfoid berbentuk bundar terletak di



dorsal kloaka, tumbuh maksimum antara minggu 5 - 12 dan mengalami involusi sebelum dewasa kelamin. Sumsum tulang berfungsi mielopoetik selama perkembangan embrio tetapi perkembangan selanjutnya fungsinya berubah sebagai organ pembentuk sel darah.

Organ limfoid sekunder pada ayam meliputi limpa, sekaltonsil dan glandula herderian (Seto, 1981).

Berdasarkan populasi sel limfosit yang beredar di sirkulasi darah sistem kekebalan dibagi atas dua bagian, yaitu tanggap kebal yang diperantarai oleh sel T (Timus). Tanggap kebal yang diperantarai sel B bertanggung jawab untuk sintesa antibodi lazim disebut kekebalan humoral. Sedangkan sel T mengatur kekebalan berperantara sel atau CMI ( Cell Mediated Immunity ), dan membantu limfosit B untuk menghasilkan antibodi (Tizard, 1988).

Ada beberapa sub klas dari limfosit T, beberapa diantaranya mengatur aktifitas sel yang lain; T pembantu (T helper), T penekan (T suppresor), dan yang mengatur eliminasi sel asing secara langsung (T cytotoxic).

Beberapa sel diketahui merupakan keturunan dari limfosit yang sifatnya berbeda dengan sel B maupun sel T. Sel ini diantaranya adalah sel pembunuh alami (Natural Killer Cell) dan sel nul (Null Cell).



## 1.2. Perkembangan Sistem Kekebalan Ayam

Sel cikal bakal (Lymphomieloid Stem Cell) timbul dalam kantong kuning telur dan bermigrasi di bawah pengaruh kemotaktik ke timus dan bursa antara hari ke 5 dan 7 masa pengeraman. Sel ini berdiferensiasi dalam bursa, folikel terbentuk pada organ ini pada hari ke 12 masa pengeraman. Limfosit dengan IgM permukaan yang mampu mengikat antigen dapat ditemukan dalam bursa pada hari ke 14 dan antibodi terhadap hemolisin siput dan terhadap eritrosit domba dapat diproduksi masing-masing pada hari 16 dan 18 masa pengeraman. Limfosit dengan IgG permukaan berkembang pada hari ke 21 menjelang menetas. Limfosit dengan IgA baru tampak pertama kali pada usia 3 hingga 7 hari setelah menetas. Pada hari ke 19 penetasan sel B pada bursa tersebut berpindah atau menyebar dari bursa fabrisius ke bagian organ lain tubuh ayam. Perpindahan ini berakhir pada umur 2-3 minggu dimana sel B dapat ditemukan di glandula herderian, seka tonsil, limpa dan darah tepi. Pertumbuhan bursa mencapai puncak pada minggu 4-6 dan mengalami atropi pada umur 12 minggu, dan fungsinya diambil alih oleh sel B yang terdapat dibagian organ pertahanan sekunder di atas (Tizard, 1988).



Sel T pada periode embrional telah didapatkan di timus pada hari ke 15 - 16 masa penetasan. Sel T tersebut akan didewasakan oleh hormon timopoitin yang dihasilkan sel epitel timus. Sel T tersebut selanjutnya akan menyebar ke limpa, sekaltonsil, glandula herderian dan sirkulasi darah (Seto, 1981).

### 1.3. Perkembangan Limpa

Limpa merupakan organ limfoid sekunder yang memproduksi limfosit dan sel plasma. Limpa tumbuh dari mesoderm pada akhir masa embrional. Pada masa embrio limpa berfungsi sebagai organ erytropoetik, sedang pada masa dewasa beralih fungsi sebagai organ limfopoetik (Getty, 1975 ; Bellanti, 1985).

Pada perkembangan embrional limpa primordial nampak pada hari ke-4 masa inkubasi. Limpa primordial merupakan pemendekan (Kondensasi) dari mesenkim saluran pencernaan tengah. Segera setelah terjadi vaskularisasi akan ditemukan hemositoblas dalam peredaran darah limpa dan pemasukan stem sel menuju limpa embrionik terus berlangsung selama perkembangan embrio. Setelah hari ke 11 masa inkubasi organ ini terlibat dalam kegiatan eritropoiesis dan granulositopoiesis dan tetap berlangsung pada sebagian besar masa embrionik ( Lucas dan Jamroz , 1961 ; dikutip Seto, 1981).



Sel-sel limfoblast ada pada hari ke 14 masa inkubasi dan pada hari ke 17 telah nampak bentukan pulpa putih, berkembang membentuk selubung (Zone mantel) sel retikulum melingkari pusat arterial. Limpa telah berubah menjadi organ limfoid sebelum menetas dan memproduksi sebagian limfosit kemudian monosit (Seto, 1981).

Berbeda dengan timus dan bursa fabrisius yang mengalami involusi menjelang dewasa kelamin, limpa terus ada selama hidup. Pada ayam, berat pada yang betina  $\pm$  3 gram, pada jantan 4,5 gram. Diameter rata-rata 1,5 cm (Getty, 1975).

#### 1.4. Histologi Limpa

Pada ayam, limpa adalah organ kecil berbentuk bulat berwarna kecoklatan yang terletak di sebelah kanan proventrikulus dan gizzard. Pada unggas bentuk limpa tergantung dari spesiesnya yaitu bulat atau oval (Romanoff 1960 ; Getty, 1975).

Limpa terdiri dari pulpa merah dan pulpa putih. Kedua pulpa ini dipisahkan oleh sinus pembatas, suatu selubung retikulum dan satu zone pembatas yang terdiri dari sel mesenkim limpa. Sinus ini pada limpa ayam kurang begitu jelas ( Getty, 1975 ; Tizard, 1988)

Pulpa merah berbentuk seperti spon tersusun oleh sel-sel retikuler dan cabang-cabang pembuluh darah yang menghubungkan sinus venosus dengan venanya. fungsi pulpa merah adalah menyimpan sel darah merah, menjerat antigen dan eritropoiesis ( Romanoff, 1960 ).

Pulpa putih terdiri dari dua macam jaringan yaitu, jaringan limfoid di sekitar arteri sentralis beserta cabang-cabangnya serta jaringan berupa pusat ke-cambah (germinal center). Dua macam jaringan tersebut memiliki fungsi dan jenis sel yang berbeda. Jaringan limfoid yang berada di sekitar arteri sentralis (Periarteriolar) yang ekuivalen dengan timus, mempunyai fungsi memproduksi limfosit T. Jaringan ini membentuk sarung periarteriolar yang terdiri dari satu populasi sel limfosit T. Jaringan yang berada di pusat ke-cambah ekuivalen dengan bursa fabrisius, mempunyai fungsi memproduksi limfosit B. Jaringan ini membentuk folikel yang terdiri dari satu populasi limfosit B (Tizard , 1988 ; Getty, 1975).

Sel B dan sel T kelihatan identik dan tak mungkin membedakan antara keduanya berdasarkan morfologi. Untuk membedakannya harus mengetahui ciri fungsional dari masing-masing populasi sel. Beberapa cara membedakannya adalah membuat antisera khusus terhadap subpopulasi limfosit, memperlihatkan reseptor permukaan sel



yang khas serta cara lain adalah dengan cara memperbandingkan tanggapannya terhadap protein tertentu yang disebut lektin. Teknik-teknik ini memungkinkan mengetahui ciri populasi campuran. Pada manusia sel T menunjukkan populasi sebesar 70%, sel B sebesar 20% limfosit lainnya 10% bukan sel B maupun sel T. Sel yang tak mempunyai ciri tertentu dinamakan sel nul. Pada hewan ternak belum diketahui secara rinci, tetapi beberapa ahli berpendapat perbandingan relatif sel T, sel B dan sel nul adalah 30 : 20 : 50. Proporsi sel nul yang tinggi mungkin merupakan gambaran ketidakmampuan teknik yang ada pada saat ini (Tizard, 1988).

#### 1.5. Bahan-Bahan Yang Mempengaruhi Kapasitas Sistem Kekebalan (Aktivitas Imunomodulator)

Imunomodulasi merupakan suatu perlakuan yang dikenakan kepada sistem kekebalan dan bertujuan merubah kapasitas fungsional salah satu atau beberapa parameter imunitas suatu organisme. Sebagai substansi untuk tujuan imunomodulasi, imunomodulator dibagi menjadi dua golongan yakni 1) Imunostimulator, bila mampu meningkatkan kapasitas imunitas. 2) Imunosupresor, bila mampu menurunkan fungsi dari salah satu atau beberapa parameter sistem kekebalan (Mulcahi dan Quinn, 1986).

Menurut Hadden et al. (1981), imunostimulator dapat dikelompokkan dalam dua kelas yakni

- 1) Imunostimulator non spesifik, merupakan substansi yang mampu meningkatkan respon kekebalan humoral dan seluler terhadap sejumlah antigen yang berbeda.
- 2) Imunostimulator spesifik, yaitu substansi yang dapat meningkatkan respon kekebalan humoral dan seluler terhadap antigen tertentu saja.

Kerja imunostimulator non spesifik dapat mengaktifkan sistem retikuloendotelial (RES), memperpanjang waktu paruh antigen, merangsang sel Natural Killer (NK) dan menyebabkan proliferasi dan diferensiasi sel imunokompeten (Bellanti, 1985). Adapun yang termasuk imunostimulator non spesifik misalnya adjuvant, organisme BCG, komponen mikroorganisme seperti lipopolisakarida, endotoksin, limfokin (interferon) serta agen farmakologis seperti isoprenosin dan levamisol (Bellanti, 1985; Hadden *et al.*, 1981).

Suatu efek imunomodulasi yang bersifat immunosupresor dapat dipengaruhi oleh faktor lingkungan atau perolehan. Mekanisme tersebut melalui 2 cara yaitu,

- 1) Terjadinya immunosupresi yang langsung menghambat plasmasit, limfosit dan makrofag misalnya aflatoksin, obat-obat yang menyebabkan toksikosis, zat pengalkil seperti siklofosamid, chlorambusil, antibiotika actinomycin, antibiotika mitomycin, colchicine, alkaloid vinca. Semua obat ini bersifat immunosupresif karena kemampuannya untuk mencegah replikasi sel peka antigen



dalam menanggapi antigen, menghambat pembelahan sel imunokompeten terutama bekerja pada berbagai tahap pembuatan dan aktivitas asam nukleat. 2) Imunosupresan secara tidak langsung melalui sekresi kelenjar adrenal dengan jalan menstimulasi sekresi steroid dari kortek adrenal yang menekan respon imun dengan menekan sel-sel imunokompeten. Beberapa obat yang meniru efek kortikosteron seperti kortison juga keadaan panas, dingin, terlalu padat dan trauma dapat menekan respon imun dengan cara ini (Cheville, 1978 ; Tizard, 1988).

## 2. ANTIBIOTIKA VIRGINIAMISIN

### 2.1 Sejarah Penggunaan Antibiotika Virginiamisin

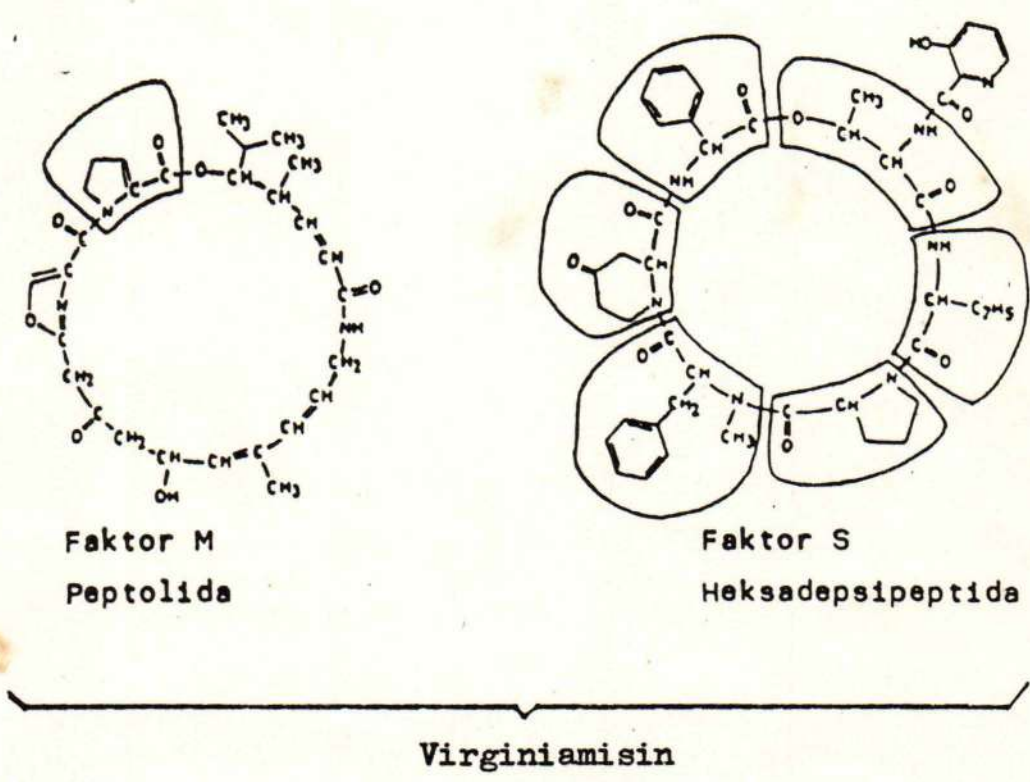
Antibiotika mulai digunakan sebagai pakan tambahan pada ternak sejak tahun 1950 di Amerika Serikat (Kiser, 1976). Pada perkembangan selanjutnya komisi Swann dari Inggris melihat masih belum adanya peraturan khusus yang mengatur penggunaan antibiotika. Maka pada tahun 1969 Komisi ini merekomendasikan bahwa antibiotika menurut penggunaannya dibagi menjadi 2 bagian, yaitu antibiotika sebagai therapeutic dan antibiotika sebagai feed additive. Antibiotika therapeutic adalah antibiotika yang digunakan untuk pengobatan penyakit pada manusia maupun pada hewan. Sedangkan antibiotika yang tidak dipergunakan untuk pengobatan dapat digunakan sebagai feed additive untuk memacu laju pertumbuhan pada hewan.

Virginiamisin atau stapilomisin merupakan antibiotika yang dihasilkan dari jamur *Streptomyces virginiae* dan pertama kali diisolasi oleh De Somer dan Van Dijck pada tahun 1954 di Belgia. Mula-mula obat ini digunakan sebagai antibakterial, khususnya terhadap *Penicillin* resisten *Staphylococci* dan mulai diproduksi pada tahun 1958. Hampir 10 tahun produk ini dipergunakan untuk terapi pada manusia dan hewan dan telah dibuktikan keamanannya. Namun karena alasan keuntungan untuk memacu laju pertumbuhan, akhirnya virginiamisin hanya dipergunakan untuk hewan dan aplikasi terhadap bidang medis



dihentikan (Miles et al., 1985 ; Vahl, 1985 ; Anonimus, Tanpa tahun).

2.2. Rumus Bangun Virginiamisin



Gambar 1. Rumus Bangun Virginiamisin. Sumber Anonimus, (tanpa tahun).

### 2.3. Struktur Kimia dan Sifat Kimia

Struktur kimia virginiamisin terdiri dari dua cin cin peptolida lakton yang bersifat sinergis yaitu faktor M ( $C_{28}H_{35}N_3O_7$ ) membentuk 80% dari seluruh senyawa virginini amisin, dan faktor S ( $C_{43}H_{49}N_7O_{10}$ ) yang membentuk 20% dari seluruh senyawa virginiamisin.

Antibiotika ini berbentuk serbuk, berwarna putih kecoklatan, memiliki sifat larut dalam pelarut organik, sedikit larut dalam air dan tidak larut dalam hexana mau pun ether (Anonimus, tanpa tahun).

### 2.4. Absorbsi, Metabolisme dan Ekskresi

Menurut scaffner yang dikutip Anonimus (tanpa ta-hun), virginiamisin hanya sedikit yang diabsorbsi oleh dinding usus dan hampir semua konsentrasi berada di da-lam lumen gastrointestinal. Diperkirakan hanya 8% virgini-ni amisin yang diserap, dimana 7% akan diekskresikan me-lalui empedu dan feses sedangkan 1% melalui urine.



## 2.5. Dosis Dalam Pakan, Toksisitas dan Residu Dalam Jaringan.

Terdapat tiga macam dosis dalam pemakaian antibiotika bersama pakan, masing-masing dengan taraf dosis yang berbeda sesuai dengan fungsinya yang berbeda pula.

1) Dosis Terapi, digunakan untuk pengobatan suatu penyakit yang telah menyerang pada ternak. Pada umumnya dosis ini ditetapkan berdasar konsentrasi terapi dalam darah. Dosis ini tergantung pada macam obat dan ukuran tubuh hewan. Taraf dosis yang digunakan ialah 250 - 1000 gram per ton pakan. 2) Dosis pencegahan penyakit, pada penyakit yang bersifat wabah yang hampir meletup digunakan dosis sama seperti pada dosis terapi yaitu 250 - 1000 gram per ton pakan. Sedangkan pada penyakit yang bersifat endemik dapat digunakan dengan taraf 100 - 250 gram per ton pakan. 3) Dosis pemacu pertumbuhan, yaitu dosis yang biasa digunakan sebagai feed additive yang berfungsi untuk memacu laju pertumbuhan. Dosis yang dianjurkan adalah 4 - 50 gram per ton pakan (Kiser, 1976).

Virginiamisin 200 ppm yang diberikan bersama pakan ayam selama 24 jam atau lebih tidak menunjukkan efek keracunan. Pada mencit Lethal dose 50 % (LD<sub>50</sub>) baru didapat pada dosis lebih dari 7,0 gram per kilogram berat badan (Anonimus, Tanpa tahun).

Kiser (1976) melaporkan tentang bahaya residu antibiotika dalam daging maupun produk hewan lainnya. Dampak yang dapat ditimbulkan antara lain reaksi alergi, timbulnya resistensi bakteri tertentu dan terjadinya penyebaran bakteri dari hewan ke manusia. Mercer (1981) yang dikutip Indrawani (1991), menyatakan bahwa terdapat beberapa faktor yang menyebabkan tinggi rendahnya residu antibiotika di jaringan antara lain tetapan kecepatan absorpsi dari suatu antibiotika, derajat absorpsi, volume distribusi, waktu paruh, model antibiotika dan afinitas antibiotika terhadap jaringan. Huber (1977) melaporkan, bahwa pada babi yang diberi pakan mengandung virginiamisin 170,5 ppm selama 18 minggu telah menunjukkan residu di jaringan. Penggunaan antibiotika dalam pakan pada taraf 20 ppm tidak menyebabkan persoalan yang serius karena tidak menunjukkan residu yang berarti. tetapi bila pemberian hingga taraf 100 - 200 ppm dapat menimbulkan problema perkembangan bakteri yang resisten terhadap antibiotika (Anonimus, 1980).



## 2.6. Aktivitas Pemacu Pertumbuhan

Beberapa kriteria suatu antibiotika dipergunakan sebagai pemacu pertumbuhan yaitu 1) Efektif dan mempunyai nilai ekonomis. 2) Tidak dipergunakan sebagai antibiotika terapi bagi manusia. 3) Tidak diketahui atau dicurigai menimbulkan resistensi silang dengan antibiotika lain yang dipergunakan pada pengobatan manusia atau hewan. 4) Tidak memudahkan perubahan pada galur *Salmonella*. 5) Aman untuk semua hewan, orang-orang yang berhubungan dengan produk hewan, konsumen dan lingkungan.

Sedangkan dari segi keamanan, antibiotika sebagai feed additive pemacu pertumbuhan memiliki 5 aspek prinsip yang penting yaitu 1) Tidak bersifat racun bagi ternak. 2) Tidak menimbulkan residu dalam daging dan produk hewan lainnya. 3) Tidak menimbulkan polusi bagi lingkungan. 4) Tidak mempengaruhi perubahan dan resistensi galur *Salmonella*. 5) Tidak menimbulkan resistensi dan kemampuan untuk memindahkan faktor resistensi (Anonimus, tanpa tahun).

Cara kerja antibiotika dalam memacu pertumbuhan belum diketahui secara pasti, tetapi beberapa postulat telah dikembangkan dan tetap digunakan hingga sekarang. Menurut beberapa peneliti yang dikutip Indrawani (1991) ada delapan postulat yang menyatakan cara kerja antibiotika sebagai pemacu pertumbuhan yaitu

1) Pada ternak yang bebas hama (germ free animals), antibiotika tidak berpengaruh terhadap pertumbuhan. 2) Pada kandang ternak tidak sehat dan kandang lama, antibiotika mempunyai pengaruh yang besar terhadap perbaikan kenaikan berat badan. 3) Mempengaruhi metabolisme bakteri saluran intestinal terhadap metabolisme air, nitrogen, fosfor dan sintesis protein bakteri. 4) Menghemat penggunaan zat pakan (nutrien sparing effect), karena pemberian ransum dengan kandungan zat pakan yang kurang pun masih dapat dipergunakan untuk meningkatkan berat badan. 5) Mengontrol penyakit dengan jalan menekan gejala subklinis dan nonspesifik oleh mikroba. 6) Menstimulasi sistem ensim, dengan menghambat ensim proteolitik yang dihasilkan oleh bakteri dan meningkatkan antiurease untuk mencegah produksi amonia di dalam saluran pencernaan. 7) Mempengaruhi penyerapan sebagai akibat menipisnya dinding usus. 8) Mencegah diare pada hewan-hewan muda, utamanya terhadap hewan yang tidak memperoleh kolostrum pada awal kehidupannya.

Adapun virginiamisin yang telah dipergunakan secara luas sebagai antibiotika feed additive, secara khusus memiliki 6 jalur dalam memacu pertumbuhan yaitu,



1) Mempengaruhi Mikroorganisme Intestinal.

Menurut Langlois et al. (1978), pemberian virginiamisin dalam pakan babi dengan dosis 44 ppm pada 6, 11 dan 16 minggu berpengaruh terhadap mikroorganisme usus. Jumlah coliform menurun selaras dengan meningkatnya waktu pemberian virginiamisin. Perlakuan menunjukkan jumlah coliform tinggi diikuti rendahnya Laktobacilli. Pertumbuhan Laktobacilli cenderung menurun jika pertumbuhan Coliform meningkat. Menurunnya Laktobacilli disebabkan aktivitas selektif Laktobacilli melawan enterotoksin yang dihasilkan Coliform.

Vervaeke et al. (1978) menyatakan, virginiamisin 10 - 200 ppm dapat menekan secara drastis jumlah Laktobacilli dan Streptococci tetapi tidak terhadap Coliform. Penurunan jumlah Laktobacilli dan Streptococci berhubungan dengan penurunan kadar asam laktat. Jumlah Coliform yang tetap diduga ada hubungannya dengan produksi asam lemak terbang yang tak berubah.

Beberapa peneliti yang dikutip Vahl (1985), juga menyatakan bahwa virginiamisin sebagai feed additive dengan dosis rendah secara nyata bisa menekan populasi Laktobacilli pada tembolok dan Streptococcus faecalis pada usus sehingga terjadi peningkatan pertumbuhan pada ayam.

## 2) Mempengaruhi Hasil Metabolisme.

Virginiamisin diberikan dengan taraf 50 ppm pada babi dapat mempengaruhi hasil metabolisme di dalam saluran cerna. Diduga virginiamisin mempengaruhi hasil metabolisme berupa asam asetat dan asam laktat setelah 2 dan 4 jam inkubasi, demikian pula terhadap produksi amonia. Hambatan terhadap produksi asam asetat, asam laktat dan amonia masing masing sebesar 18, 80 dan 16 %. Glukosa yang dioksidasi menjadi menjadi  $\text{CO}_2$  dan  $\text{H}_2\text{O}$  juga dihambat sampai 47 %. Rendahnya produksi asam organik di atas adalah akibat menurunnya fermentasi karohidrat. Berkurangnya kadar amonia karena menurunnya degradasi asam amino (Essen dan De Sommer, 1963).

Menurut Lindsey et al. (1985), efek penambahan virginiamisin dalam pakan babi dapat mencegah pemecahan glukosa menjadi asam laktat pada lambung dan usus halus serta mencegah degradasi lisin dalam usus halus.

## 3) Memperlambat Laju Pasase Ingesta.

Ravidran et al. (1984) mengatakan, diet pakan yang mengandung virginiamisin dapat memperlambat laju pasase ingesta dalam saluran intestinal. Efek perlambatan ini terjadi karena menurunnya konsentrasi asam laktat sehingga menyebabkan berkurangnya iritasi



pada gastrointestinal. Meningkatnya waktu ingesta be rada dalam saluran intestinal menyebabkan peningka-  
tan daya cerna bahan pakan dan penyerapan terhadap  
zat pakan.

#### 4) Menghemat Penggunaan Zat Pakan

Douglas et al. (1982) menyatakan, penyusunan ran-  
sum berkadar protein 14 dan 16% memberikan petunjuk  
keadaan ayam petelur lebih baik bila dalam ransum  
tersebut ditambahkan 20 ppm virginiamisin, dibanding  
ransum berkadar protein 18% tanpa virginiamisin.

#### 5) Memperbaiki Penyerapan Zat Pakan

Menurut Ravidran et al. (1984), virginiamisin ber-  
pengaruh positif terhadap penyerapan mineral pada ba-  
bi yang diberi pakan dengan serat kasar tinggi. Mine-  
ral tersebut terutama fosfor, kalsium, magnesium, tem-  
baga, besi, seng dan mangan.

Henry et al. (1986) melaporkan, pemberian virgi-  
niamisin sebesar 12 ppm pada ransum ayam pedaging da-  
pat meningkatkan penyerapan mangan sebesar 10% pada  
ginjal dan 12,8% pada tulang.

Beberapa ahli lain juga melaporkan bahwa penyera-  
pan asam amino dapat diperbaiki hingga 8% bila dalam  
pakan babi ditambahkan virginiamisin. Pada ayam peda-  
ging pemberian 20 ppm virginiamisin dalam pakan dapat  
meningkatkan daya cerna protein antara 2,4 - 2,7 %  
(Anonimus, Tanpa tahun).



## 6) Menurunkan Berat Nisbi Usus

Henry et al. (1986) melaporkan, pemberian virginiamisin sebesar 12 ppm dapat menurunkan berat nisbi usus ayam pedaging dari 3,34 menjadi 2,69 g/100 g berat badan. secara visual dapat ditunjukkan bahwa menurunnya berat nisbi usus disebabkan menipisnya dinding usus.

Dafwang et al. (1985) melakukan penelitian dengan mempergunakan bermacam-macam diet pakan dengan kandungan protein yang berbeda serta bermacam-macam jenis antibiotika untuk meneliti berat usus. Hasilnya menunjukkan, diet pakan tidak menunjukkan pengaruh pada berat usus tetapi pemberian antibiotika secara nyata dapat menurunkan berat nisbi usus.

## 2.7. Pengaruh Antibiotika Virginiamisin Terhadap Sistem Kekebalan (Aktivitas Imunomodulasi).

Suatu aspek yang perlu dipertimbangkan dalam pemakaian antibiotika sebagai pemacu pertumbuhan adalah dampak terhadap hewan itu sendiri berupa penekan terhadap sistem kekebalan. Sehingga mengakibatkan meningkatnya kepekaan terhadap berbagai infeksi dan menurunkan respon kekebalan terhadap vaksinasi. Dapat menimbulkan galur baru dari kelompok bakteri saluran cerna, dan sulitnya pengobatan karena terjadi resistensi kuman (Panigrahy et al. 1978 ; Anonimus, 1981).



Menurut Varon dan Krueger yang dikutip Sianita Widjaja (1988), beberapa antibiotika seperti tetrasiklin, streptomisin dan kanamisin dapat menekan respon kekebalan. Tarnawski dan Batko (1973), Cheville (1978) yang dikutip Sianita Widjaja (1988) menyatakan, bahwa mekanisme imunotoksik dari antibiotika berhubungan dengan kemampuannya untuk menghambat berbagai tahap dari sintesis protein, seperti gangguan proses translasi dan transkripsi serta gangguan fungsi messenger Ribo Nucleic Acid (RNA).

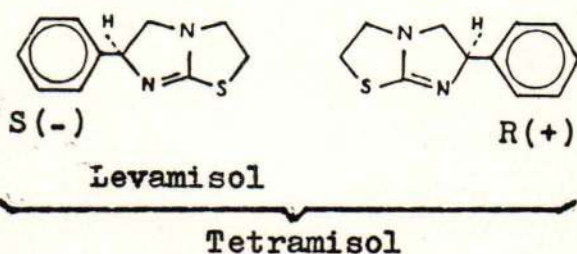
Terdapat beberapa antibiotika yang menekan sistem kekebalan melalui plasma kortikosteron, sehingga menyebabkan berkurangnya ukuran dan berat organ limfoid serta menyebabkan kerusakan jaringan limfoid dari nodus limfatikus, timus dan limpa. Selain itu juga mengakibatkan penurunan sirkulasi limfosit (Bellanti, 1978 ; Meyer et al., 1978).

### 3. LEVAMISOL

#### 3.1. Sejarah Penggunaan Obat Cacing Levamisol

Levamisol pertama kali ditemukan pada tahun 1966. Pada awalnya dipergunakan sebagai obat antinematoda pada kedokteran manusia dan kedokteran hewan, dan secara luas dipergunakan untuk infeksi nematoda pada sapi, domba, babi, kuda, anjing, kucing dan ayam (Jones et al. , 1977). Perkembangan selanjutnya disamping digunakan sebagai anthelmentika levamisol ternyata memiliki efek lain yang memungkinkan untuk mengembalikan status kekebalan yang tertekan oleh obat-obat imunosupresen. Bahkan pada kedokteran manusia sedang diuji coba untuk obat rematik (Giambrone dan Klesius, 1985; Salmon, 1989).

#### 3.2. Rumus Bangun



Gambar 2.

Rumus bangun levamisol. (Jones, 1981)

#### 3.3. Rumus dan Sifat Kimia

Lefamisol dan tetramisol merupakan derivat dari imidothiazole. Levamisol merupakan levo-isomer dari dl-tetramisol. Tetramisol merupakan campuran rasemik dari 2 isomer optik yaitu S (-) tetramisol (= l - tetramisol = levamisol)



yang memutar bidang polarisasi sedikit kekiri dan R (+) tetramisol (= d - Tetramisol) yang memutar sedikit kekanan. Melalui berbagai penelitian diketahui bahwa yang mempunyai aktifitas sebagai anthelmentika hanya 1 - iso<sub>mer</sub> (levamisol). Rumus kimia levamisol adalah (-) - 2, 3,5,6 - tetrahydro -6- phenylimidazo - (2,1 - b) thiazole.

Levamisol hydrochloride berupa bubuk kristal, berwarna putih, mudah larut dalam air pH fisiologis, tidak berbau, berat molekulnya 240,75. Satu miligram levamisol dasar. Satu bagian levamisol larut dalam dua bagian air, lima bagian metil alkohol, tetapi tidak larut dalam ether. Bersifat stabil dalam larutan asam, tetapi - terjadi hidrolisa pada larutan basa. Aplikasi levamisol dapat diberikan secara peroral, injeksi subkutan atau dalam bentuk feed additive (Martindal, 1982 ; Goldsmith 1982).

#### 3.4. Farmakodinamik Obat

Levamisol dengan cepat dan dalam jumlah besar di absorpsi dari alat pencernaan atau dari tempat injeksi. Pada manusia penggunaan dosis 150 mg yang dilabel dengan tritium, akan mencapai kadar puncak dalam plasma - 0,5 ug per mililiter dalam waktu 2-4 jam. levamisol selanjutnya

akan didistribusikan ke seluruh jaringan, konsentrasi tertinggi di hati dimana levamisol dimetabolisir. Obat ini mencapai waktu paruh plasma 4 jam, akan tetapi pemberian dosis tunggal dapat meningkatkan efek farmakologik dan imunologik lebih dari 48 jam. dalam waktu 24 jam sebanyak 60% sisa metabolisme pada penggunaan peroral didapatkan di urine. Setelah 72 jam sisa metabolit dalam urine tinggal 11%. Ekskresi melalui faeses hanya terlihat 4%. Bentuk bahan ekskresi ini adalah masih aktif takberubah (Goldsmith, 1982).

### 3.5. Dosis Terapi, Toksisitas dan Residu di jaringan.

Pemberian levamisol secara berselang lebih baik dan efektif dalam memperbaiki respon kekebalan dari pada secara terus menerus. Pemberian dalam waktu yang lama dapat mengurangi kepekaan terhadap imunomodulator dan bisa menekan atau menyebabkan komplikasi yang serius serta keracunan yang berat. Tingkat dosis terapi optimal bervariasi antara 2 - 40 mg/kg berat badan (Symoens *et al.*, 1979).

Ayam memiliki toleransi yang sangat baik terhadap levamisol. LD<sub>50</sub> didapatkan pada dosis 2,75 g / kg berat badan. Dosis toksik minimum belum dapat ditentukan, tetapi diperkirakan melebihi 640 mg/kg berat badan.



pada **mencit** reaksi akut dan subakut terjadi pada pemberian 253 dan 100 mg/kg berat **badan** secara peroral (Robenson, 1977).

Levamisol meningkatkan residu dalam jaringan kurang berarti. Berdasarkan metabolisme dihati dan ekskresi melalui ginjal dan faeses, diperkirakan 0,9 % dari dosis yang diberikan akan didapatkan di jaringan setelah 12 - 24 jam terapi diberikan. Setelah 7 hari dari masa terapi levamisol tidak dapat dideteksi pada jaringan otot, hati, ginjal, darah dan urine (Roberson, 1977).

### 3.6. Aktivitas Anthelmentika Levamisol

Pada awalnya tetramisol dibuat dan dikembangkan untuk pengobatan cacing pada bidang kedokteran manusia dan kedokteran hewan, tetapi karena bentuk L - isomer lebih efektif dibandingkan dengan yang berbentuk rasemik maka sekarang diproduksi hanya bentuk L - isomer saja yaitu levamisol (Anonimus, 1980).

Mekanisme kerja dari levamisol yaitu menyebabkan paralisa nematoda, karena levamisol mengganggu persediaan energi cacing. Obat ini menghambat metabolic pathway yang bertanggung jawab pada pembentukan ATP (adenosine triphosphat). Penghambatan terjadi pada tempat reduksi fumarat dan oksidasi suksinat di tubuh cacing. Karena ATP merupakan bentuk energi seluler yang disimpan

maka kekurangan produksi ATP menyebabkan aktivitas sel normal terganggu. Pada struktur ganglion like terjadi penegangan atau kontraksi otot selanjutnya menghambat neuromuskuler sehingga cacing mengalami paralisa dan pengeluaran cacing (Jones et al., 1977).

Pada ayam, pemberian Levamisol HCl 36 atau 48 mg per kg berat badan melalui air minum untuk setengah hari dapat menghilangkan kira-kira 98% *Ascaridia galli* *Heterakis gallinarum* dan *Capillaria obsignata* bentuk dewasa dan memusnahkan sebagian besar larva parasit ini (Jones et al., 1977).

Levamisol juga dilaporkan efektif terhadap *Trichostrongylus*, *Haemonchus contortus* dan *Fasciola hepatica* (Goldsmith, 1982). Terhadap cacing tambang *Ancilostoma duode nale* pengaruhnya sedang saja dan berpengaruh kecil terhadap *Trichuris trichuria* dan cacing pita. ternyata levamisol dapat menembus barrier otak, sehingga dapat mengatasi infestasi *Angiostrongylus cantonensis* pada tikus. Levamisol bersifat ovosidal yang lemah terhadap telur *Trichuris* dan sama sekali non-ovicidal terhadap telur *Ascaris* (Jones et al., 1981 ; Goldsmith, 1982).

Tingkat dosis terapeutika yang optimal bervariasi antara 2 - 40 mg/kg berat badan, hal ini tergantung dari macam spesies cacing, host dan yang lainnya (Symoens et al., 1979).



### 3.7. Pengaruh Obat Cacing Levamisol Terhadap Sistem Kekebalan (Aktivitas Imunomodulasi ).

Pada hewan yang sehat dan normal, levamisol hanya berpengaruh sedikit atau tanpa pengaruh sama sekali terhadap produksi antibodi secara total (Renoux, 1980 ; Tizard, 1987), kecuali pada dosis yang besar dan melampaui dosis terapi (Goldsmith, 1982). Tetapi menurut Mulhacy dan Quinn (1986), pemberian levamisol pada dosis tinggi malah terjadi efek penekanan terhadap respon kekebalan.

Menurut Tizard (1987) dan Goldsmith (1982), levamisol mempengaruhi metabolisme dan fungsi dari limfosit T, monosit dan neutrofil. Selain itu juga merangsang reaktivitas kekebalan berperantara sel dengan mengadakan petensiassi terhadap kecepatan diferensiasi limfosit T, respon antigen dan mitogen, serta aktifitas efektor dari limfosit. Menurut Ramot *et al.* (1976) yang dikutip oleh Bruner dan Muscoplat (1980), pemberian levamisol secara in vivo dan in vitro dapat meningkatkan prosentase limfosit darah perifer dengan reseptor dari sel darah merah domba. Perkembangan reseptor ini dapat diketahui dari indikasi limfosit yang matang. Kemampuan terhadap respon mitogenic sel T tersebut ternyata terjadi disemua organ dan jaringan limfoid kecuali sumsum tulang.

Menurut Renoux (1978), terapi dan inkubasi dengan levamisol dapat meningkatkan blastogenesis limfosit khususnya dalam kultur sel pada tingkat konsentrasi suboptimal. Jika levamisol diberikan dengan injeksi pada hewan yang sehat kadang-kadang dapat terjadi peningkatan jumlah sel limfosit pada limpa.

Symoens et al. (1979) dan Renoux (1978) menyatakan, levamisol menyebabkan pematangan lebih awal dari sel precursor menjadi limfosit yang matang, meningkatkan aktivitas makrofag, meningkatkan mobilitas neutrofil dan mempercepat lokalisasi serta clearance terhadap antigen.

Kodama et al. (1980) yang dikutip oleh Giambrone dan Klesius (1985) menyatakan, pemberian levamisol dosis tunggal 25 mg/ kg BB pada ayam umur 1 hari (DOC) akan meningkatkan respon kekebalan ayam terhadap penyakit marek (Marek's Disease), Newcastle Disease, Infektious Bronchitis dan Coccidiosis. ✓



## BAB III

## MATERI DAN METODE PENELITIAN

## 1. Tempat dan Lama Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di kandang milik Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga. Pengerjaan preparat histopatologis dilakukan di Laboratorium Patologi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga. Lama penelitian 4 bulan, yang dimulai bulan September hingga Desember 1991.

## 2. Materi Penelitian

## 2.1. Hewan Percobaan

Sebagai hewan percobaan dalam penelitian ini digunakan ayam pedaging CP-707 sebanyak 32 ekor, hasil pembibitan PT. Charoen Pokphand yang dibeli dari salah satu Poultry di Surabaya.

## 2.2. Kandang dan Sistem Pemeliharaan

Kandang penelitian adalah buatan sendiri dengan tipe battery yang diletakkan dalam ruang dengan kondisi yang hampir seragam satu dengan yang lain. Hewan diletakkan dalam kandang dan dipelihara dalam kelompok perlakuan masing-masing dan pemeliharaannya diupayakan hampir sama.

Sistem pemeliharaan pada masing-masing kelompok sesuai dengan yang tercantum pada metode penelitian.

### 2.3. Bahan dan Peralatan

Bahan yang dipakai dalam penelitian ini adalah virginiamisin (Stafac-500<sup>R</sup>), suatu antibiotika yang bersifat immunosupresan yang selanjutnya disebut faktor 1. Levamisol (Askamex<sup>R</sup>), suatu anthelmentika yang memiliki sifat immunostimulan disebut faktor 2.

Ransum yang dipergunakan dalam penelitian ini adalah ransum basal yang mengandung kadar protein sebesar 21,05 % dan energi metabolisme sebesar 2950,00 k kal/ kg. Ransum ini disusun sendiri dan berdasarkan ransum unggas terpilih (Anggorodi, 1985). Komposisi dan hasil analisis bahan pakan dapat dilihat pada tabel 1 dan tabel 2. Analisis pakan dilakukan sesuai dengan prosedur yang lazim dipergunakan di Laboratorium Ilmu Makanan Ternak FKH Unair (Romziah dkk., 1989).

Tabel 1. Komposisi bahan pakan dalam ransum basal ayam pedaging.

No.	Macam bahan	Komposisi ( % )
1.	Jagung kuning	37,48
2.	Bekatul	14,99
3.	Empok	8,24
4.	Bungkil kedelai	32,90
5.	Tepung ikan	4,39
6.	Dikalsium fosfat	1,39
7.	Garam	0,11
8.	Premik-A <sup>a</sup>	0,50
9.	Virginiamisin	var <sup>b</sup>
Total		100,00



## Keterangan :

- a) Tiap 5 kg Premik-A mengandung : Vit. A 10.000.000 IU ; vit. D<sub>3</sub> 1.000.000 IU ; vit. B<sub>1</sub> 1.000 mg ; vit. B<sub>2</sub> 6.000 mg; vit. B<sub>6</sub> 500 mg; vit. B<sub>12</sub> 4.000 mcg; vit E 7.000 mg; vit K<sub>3</sub> 1.000 mg; Ca-pantothenat 5.500 mg; Kolin-Cl 10.000 mg ; niasin 10.000 mg; DL-methionin 227.000mg; Antioksidan Ethoksikuin 10.000 mg; Mg 50.000 mg Mn 15.000 mg; Cu 2.000 mg; Fe 10.000 mg; Zn 10 000 mg; I 100 mg.
- b) Tiap kg Stafac-500<sup>R</sup> mengandung virginiamisin 500 mg dan CaCo<sub>3</sub> 500 mg. Ransum V<sub>0</sub> L<sub>0</sub> 0 ppm; ransum V<sub>20</sub>L<sub>0</sub> 0 ppm; ransum V<sub>0</sub> L<sub>25</sub> 0 ppm dan ransum V<sub>20</sub>L<sub>25</sub> 20 ppm.

Tabel 2. Analisis kandungan zat pakan

No.	Kandungan zat-zat ransum basal		
1.	Bahan kering	89,95	%
2.	Abu	8,49	%
3.	Serat kasar	4,42	%
4.	Protein kasar	21,05	%
5.	lemak kasar	5,82	%
6.	Kalsium	1,80	%
7.	BETN	50,17	%
8.	Energi metabolisme	2950,00	kcal/kg

Adapun air yang dipergunakan untuk minum berasal dar PDAM Surabaya. Peralatan yang diperlukan kantong plastik untuk mencampur bahan pakan, timbangan sartorius dengan kepekaan 0,001 gram untuk menimbang berat limpa. Gunting, scalpel, pinset untuk melakukan seksi.

Peralatan untuk pembuatan preparat histopatologis serta mikroskop untuk pemeriksaan preparat histopatologis jaringan limpa.

### 3. Metode Penelitian

Rancangan percobaan yang dipergunakan pada penelitian ini adalah rancangan acak kelompok (RAK) dengan pola faktorial  $2 \times 4$ , yang berarti terdapat 2 faktor perlakuan dengan masing-masing 2 taraf dan 4 taraf.

Hewan percobaan berupa ayam pedaging CP-707 umur sehari sebanyak 32 ekor diacak menjadi 4 perlakuan 2 periode pemeriksaan dan 4 ulangan.

Perlakuan percobaan tersebut yaitu virginiamisin dan levamisol. Virginiamisin diberikan bersama makanan (sebagai feed additive pemacu pertumbuhan), diberikan secara terus-menerus (on top) mulai 0 hingga 8 minggu. Levamisol diberikan bersama air minum (sebagai anthelmentika), diberikan saat umur 2 dan 27 hari. Dosis yang dipergunakan pada antibiotika virginiamisin adalah dosis subterapi pemacu pertumbuhan, adapun dosis anthelmentika levamisol adalah dosis terapi. Sehingga secara keseluruhan didapatkan 4 macam perlakuan yaitu :

$V_0 L_0$  : Virginiamisin 0 ppm dan levamisol dengan taraf 0 mg/kg BB dalam hal ini berupa ransum basal, yang merupakan kontrol perlakuan.



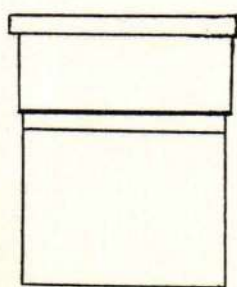
- $V_{20}L_0$  : Ransum basal + Virginiamisin dengan taraf 20 ppm untuk menguji faktor perlakuan virginiamisin yang mempunyai efek immunosupresan.
- $V_0L_{25}$  : Ransum basal + levamisol dengan taraf 25 mg/kg BB., merupakan uji terhadap faktor levamisol yang mempunyai efek imunostimulan.
- $V_{20}L_{25}$  : Ransum basal + kombinasi virginiamisin taraf 20 ppm dengan levamisol taraf 25 mg/kg BB., merupakan suatu uji untuk mengetahui interaksi antara faktor-faktornya.

Sebagai tindakan pencegahan terhadap gangguan penyakit selama penelitian dilakukan vaksinasi New Castle Disease (ND). Vaksinasi ND dilakukan terhadap semua ayam percobaan sebanyak 2 kali. Vaksinasi pertama dilakukan secara intraokuler dengan vaksin ND galur B<sub>1</sub> (Pestos<sup>R</sup>), vaksinasi kedua secara intramuskuler menggunakan galur Lasota (Sotasec<sup>R</sup>). Vaksinasi diberikan sehari setelah pemberian levamisol.

#### 4. Parameter yang Diamati

Pada penelitian ini parameter yang diukur meliputi berat limpa dari masing-masing perlakuan dan perubahan histopatologis limpa dari masing-masing perlakuan.

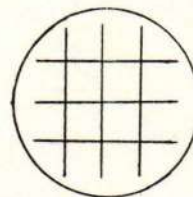
Hasil penimbangan limpa dinyatakan dalam mg/100 gr BB, sebagai perbandingan berat limpa perseratus gram berat badan (Dafwang et al., 1985). Hasil pemeriksaan terhadap perubahan histopatologis limpa didasarkan pada jumlah sel limfosit pada pulpa putih limpa. Penghitungan jumlah sel limfosit dibakukan dalam satuan ukuran bujur sangkar seluas  $1 \text{ cm}^2$  pada okuler dengan perbesaran total 1000 X. Untuk menambah ketelitian bujur sangkar seluas  $1 \text{ cm}^2$  di bagi menjadi 4 bujur sangkar kecil seluas  $0,25 \text{ cm}^2$ . Jadi jumlah sel limfosit  $1 \text{ cm}^2$  adalah jumlah seluruh sel limfosit (kecil, sedang, besar) yang berada di dalam bujur sangkar seluas  $1 \text{ cm}^2$  pada lapangan pandang pulpa putih limpa dengan perbesaran total 1000 X. Sel limfosit yang berada/ terpotong garis bujur sangkar kiri dan atas tidak dihitung, sedangkan sel limfosit yang berada/ terpotong garis bujur sangkar kanan dan bawah ikut dihitung.



Kaca Okuler I

Plastik Transparansi

Kaca Okuler II

Bujur sangkar  
luas  $1 \text{ cm}^2$ Bujur sangkar  
seluas  $0,25 \text{ cm}^2$ 

Gambar 3. Tata letak satuan ukuran pada okuler

Gambar 4. Satuan ukuran dari plastik transparansi



## 5. Analisis Data

Data yang diperoleh dianalisis secara statistik menurut metode analisis varians dengan rancangan acak kelompok (RAK) pola faktorial 2 x 4. Apabila terdapat perbedaan yang nyata atau sangat nyata pada perlakuan, dilanjutkan dengan uji t (Steel dan torrie, 1981 ; Kusriningrum, 1990).

BAB IV  
HASIL PENELITIAN

1. Berat Nisbi Limpa Ayam Percobaan

Berdasarkan penimbangan terhadap berat nisbi limpa ayam percobaan umur 4 dan 8 minggu yang terdiri dari 32 sampel, memberikan harga rata-rata seperti tercantum dalam tabel 3.

Tabel 3. Harga rata-rata berat nisbi limpa masing-masing perlakuan pada minggu ke-IV dan minggu ke-VIII. (mg/100 gr BB)

Perlakuan	Waktu Pemeriksaan		Rata-rata	
	Minggu IV	Minggu VIII		
P <sub>0</sub>	188,35 ± 2,39	133,51 ± 9,43	160,93 ± 29,99	<sup>a</sup>
P <sub>1</sub>	156,48 ± 1,43	106,71 ± 4,58	131,59 ± 26,79	<sup>b</sup>
P <sub>2</sub>	186,08 ± 8,57	127,40 ± 21,74	156,74 ± 35,03	<sup>ab</sup>
P <sub>3</sub>	166,91 ± 1,77	111,69 ± 3,79	139,29 ± 29,72	<sup>ab</sup>

Keterangan : Tanda huruf yang berbeda pada super scrip menunjukkan perlakuan yang berbeda nyata ( $P < 0,05$ ).

Pada tabel 3 terlihat bahwa perlakuan kontrol (P<sub>0</sub>) memberikan hasil berat nisbi limpa rata-rata paling tinggi sebesar 188,35 ± 2,39 dan 133,51 ± 9,43. Pada perlakuan yang lain berat nisbi limpa mengalami penurunan terutama pada perlakuan virginiamisin (P<sub>1</sub>) mencapai berat nisbi limpa yang paling rendah yaitu 156,48 ± 1,43 dan 106,71 ± 4,58 selanjutnya berangsur-angsur meningkat kembali pada perlakuan levamisol (P<sub>2</sub>) dan perlakuan kombi-



nasi antara virginiamisin dengan levamisol ( $P_3$ ) yaitu mencapai berat nisbi limpa rata-rata sebesar  $186,08 \pm 8,57$  dan  $127,40 \pm 21,74$  serta  $166,91 \pm 1,77$  dan  $111,69 \pm 3,79$ .

Analisis varians pada lampiran 2 memberikan hasil bahwa perlakuan dan waktu pemeriksaan berpengaruh sangat nyata ( $P < 0,01$ ) terhadap berat nisbi limpa, akan tetapi antara perlakuan dan waktu pemeriksaan tersebut tidak terdapat interaksi yang nyata ( $P > 0,05$ ).

Berdasarkan perbandingan setiap harga rata-rata dengan uji t pada lampiran 3 menunjukkan bahwa virginiamisin berbeda nyata ( $P < 0,05$ ) dengan kontrol, sedangkan levamisol, kombinasi levamisol dengan virginiamisin dan kontrol tidak berbeda nyata ( $P > 0,05$ ) satu dengan yang lain.

Pengaruh waktu pemeriksaan antara minggu ke-IV dan minggu ke-VIII memberikan harga rata-rata berat nisbi limpa yang berbeda sangat nyata ( $P < 0,01$ ).

## 2. Jumlah Sel Limfosit Pada Pulpa Putih Limpa

Dari pemeriksaan secara mikroskopis terhadap jumlah sel limfosit pada pulpa putih limpa ayam percobaan dapat diperoleh harga rata-rata jumlah sel limfosit seperti tercantum dalam tabel 4.

Tabel 4. Harga rata-rata jumlah sel limfosit pada pulpa putih limpa ayam percobaan masing-masing perlakuan pada minggu ke-IV dan minggu ke-VIII ( tiap 1 cm<sup>2</sup> pada okuler perbesaran total 1000 X)

Perlakuan	Waktu Pemeriksaan		Rata-rata
	Minggu IV	Minggu VIII	
P <sub>0</sub>	102,00 ± 2,77	147,00 ± 9,78	124,50 ± 24,94 <sup>a</sup>
P <sub>1</sub>	81,13 ± 2,98	100,88 ± 4,40	91,00 ± 11,13 <sup>c</sup>
P <sub>2</sub>	100,25 ± 2,36	149,44 ± 8,33	124,84 ± 26,89 <sup>a</sup>
P <sub>3</sub>	90,69 ± 3,87	114,56 ± 8,12	102,63 ± 14,08 <sup>b</sup>

Keterangan : Tanda huruf yang berbeda pada super scrip menunjukkan perlakuan yang berbeda nyata (P < 0,05)

Tabel 4 memperlihatkan harga rata-rata sel limfosit pulpa putih limpa pada masing-masing perlakuan. Pada minggu IV perlakuan kontrol (P<sub>0</sub>) menunjukkan jumlah limfosit rata-rata paling tinggi yaitu 102,00 ± 2,77 diikuti levamisol (P<sub>2</sub>) sebesar 100,25 ± 2,36 lalu kombinasi virginiamisin dengan levamisol (P<sub>3</sub>). Sedangkan virginiamisin (P<sub>1</sub>) memiliki harga rata-rata yang paling rendah yaitu 81,13 ± 2,98. Pada minggu VIII levamisol (P<sub>2</sub>) memiliki jumlah rata-rata limfosit yang paling tinggi yaitu 149,44 ± 8,33 diikuti kontrol (P<sub>0</sub>) sebesar 147,00 ± 9,78 lalu kombinasi virginiamisin dengan levamisol (P<sub>3</sub>), sebesar 114,56 ± 8,12. Sedangkan Virginiamisin (P<sub>1</sub>) harga rata-ratanya paling rendah yaitu 100,88 ± 4,40.



Analisis varians pada lampiran 7 memberikan hasil bahwa perlakuan dan waktu pemeriksaan berpengaruh sangat nyata ( $P < 0,01$ ) terhadap jumlah sel limfosit pulpa putih limpa, dan diantara perlakuan dengan waktu pemeriksaan terdapat interaksi sangat nyata ( $P < 0,01$ ).

Berdasarkan perbandingan setiap harga rata - rata dengan uji t pada lampiran 9 dapat ditunjukkan bahwa, bila dibandingkan dengan kontrol, virginiamisin menyebabkan penurunan populasi sel limfosit secara sangat nyata ( $P < 0,01$ ). Penurunan populasi sel limfosit oleh virginiamisin ini akan tampak pada gambar 2 (lampiran 13). Pemberian levamisol tidak berpengaruh nyata ( $P > 0,05$ ) terhadap peningkatan sel limfosit. Kombinasi virginiamisin dengan levamisol akan menurunkan sel limfosit secara nyata ( $P < 0,05$ ), seperti terlihat pada gambar 4 (lampiran 13).

Pengaruh waktu pemeriksaan antara minggu ke IV dengan minggu ke VIII memberikan harga rata-rata jumlah dari sel limfosit pulpa putih limpa yang berbeda secara sangat nyata ( $P < 0,01$ ). Perbedaan jumlah limfosit ini seperti terlihat pada gambar 5 (lampiran 13).

## BAB V

### PEMBAHASAN

#### 5.1. Berat Nisbi Limpa Ayam Percobaan

Pemberian antibiotika virginiamisin pada dosis 20 ppm (part per million) dosis subterapi, sebagai pakan tambahan atau feed additive pemacu pertumbuhan bersifat menekan respon kekebalan atau imunosupresan, dengan secara nyata ( $P < 0,05$ ) menekan berat nisbi limpa.

Penurunan berat nisbi limpa akibat pemberian virginiamisin dalam pakan disebabkan, pemberian antibiotika tersebut diberikan dalam jangka waktu yang lama (8 minggu) dengan dosis 20 ppm sebagai pemacu pertumbuhan. Virginiamisin bersifat imunosupresi atau menekan respon kekebalan. Organ limpa sebagai penghasil sel B yang berperan dalam sistem kekebalan humoral dan sel T yang berperan dalam sistem kekebalan seluler, beratnya berhubungan dengan fungsi imunologis. Menurunnya berat organ limpa akan menyebabkan menurunnya pula sel imunokompeten atau sel-sel yang berkepentingan dalam sistem kekebalan (Yamamoto dan Glick, 1982).

Mekanisme virginiamisin dalam menekan sistem kekebalan ini belum diketahui secara pasti, diduga terja



dinya imonosupresi ini mempengaruhi secara langsung pada plasmesit, limfosit dan makrofag dengan jalan mencegah replikasi sel peka antigen dalam menanggapi antigen. Menghambat pembelahan sel imonokompeten, dengan mengikat silangkan helix Deoksiribo Nucleic Acid (DNA) mencegah pemisahannya dan dengan demikian menghambat pembentukan pedoman (template) (Cheville, 1978 ; Tizard , 1988).

Tarnawski dan Batko (1973) menyatakan, Bahwa mekanisme imonotoksik dari antibiotika berhubungan dengan kemampuannya untuk menghambat berbagai tahap dari sintesis protein. Seperti gangguan proses transkripsi, translasi serta gangguan fungsi mesenger Ribo Nucleic Acid (m RNA ). Akibat lebih lanjut menyebabkan berkurangnya ukuran dan berat organ limfoid serta menyebabkan kerusakan jaringan limfoid dari nodus limfatikus, timus dan limpa. Selsin itu juga mengakibatkan penurunan sirkulasi limfosit.

Hasil percobaan mengenai pengaruh virginiamisin terhadap berat nisbi limpa ini ternyata berbeda dengan penelitian yang dilakukan Dafwang et al. (1985) yang menyatakan bahwa pemberian virginiamisin tidak berpengaruh secara nyata ( $P > 0,05$ ) terhadap berat nisbi limpa. Perbedaan ini diduga terletak pada dosis yang dipergunakan. Pada penelitian Dafwang dosis yang dipergunakan hanya separuh dari dosis yang dipergunakan dalam peneli

tian ini, yaitu sebesar 10 ppm. Sehingga tidak menyebabkan penurunan berat limpa secara nyata.

Pengaruh levamisol pada kombinasi antara virginiamisin dengan levamisol membuktikan adanya interaksi antara kedua obat itu terhadap peningkatan berat nisbi limpa. Anthelmentika levamisol dapat mengembalikan status limpa yang terdepresi akibat pemberian virginiamisin dengan menambahkan levamisol dalam air minum sebagai imbalan. Pengaruh levamisol dibandingkan dengan kontrol tidak menunjukkan perbedaan yang nyata ( $P > 0,05$ ), namun demikian perlakuan kombinasi virginiamisin dengan levamisol cenderung meningkatkan harga rata-rata berat nisbi limpa dibanding pemberian tanpa levamisol. Hal ini sesuai dengan pendapat Panigrahy *et al.* (1978) dan Goldsmith (1982) yang menyatakan, bahwa secara teoritis levamisol berfungsi penuh sebagai perangsang sistem kekebalan (immunostimulator) jika sistem kekebalan dari hewan yang bersangkutan sedang tertekan.

Levamisol bekerja dengan cara meniru aksi hormon timopoetin yang dihasilkan oleh timus. Secara kimiawi levamisol mirip struktur tersier timopoetin yang mengandung komponen imidazol atau metabolit tereduksi yang dapat merangsang limfosit T (Reyero, 1979 ; Tizard, 1987).

Pengaruh levamisol terhadap respon kekebalan berperantara sel (CMI) ini cukup tegas dan pasti pada hewan yang fungsi limfosit T nya terganggu. Reaktivitas sistem



Kekebalan meningkat dengan segera setelah pemberian dosis tunggal dan diperkirakan efeknya berlangsung dari beberapa hari sampai beberapa bulan (Goldsmith, 1982).

Hasil penelitian ini ternyata sesuai dengan penelitian Vahl(1985) dan penelitian Sianita Widjaja (1988) yang menggunakan levamisol untuk imunostimulan sebagai imbalan klortetrasiklin yang bersifat menekan respon kekebalan.

Pengaruh waktu pengamatan terhadap berat nisbi organ limpa pada perlakuan yang sama ternyata berbeda sangat nyata ( $P < 0,01$ ). Harga rata-rata berat nisbi limpa pada minggu IV lebih besar dibandingkan minggu VIII. Hal ini disebabkan perkembangan berat nisbi limpa mengikuti pola pertumbuhan ayam. Firt (1977) mengatakan bahwa pertumbuhan limpa pada ayam pedaging lebih cepat dibanding pertumbuhan berat badan pada umur-umur awal, dan akan relatif stabil setelah umur dewasa.

## 5.2. Jumlah Sel Limfosit Pada Pulpa Putih Limpa

Berdasarkan pemeriksaan terhadap pengaruh perlakuan, periode pemeriksaan dan interaksi menunjukkan pengaruh sangat nyata ( $P < 0,01$ ) terhadap populasi limfosit pulpa putih limpa.

Pengaruh virginiamisin menunjukkan efek immunosupresan. Pada dosis 20 ppm dalam pakan Sangat nyata ( $P < 0,01$ ) menyebabkan penurunan populasi sel limfosit pada pulpa putih limpa. Tingkat mendepresi terhadap limfosit yang nyata tersebut disebabkan pemberian antibiotika virginiamisin jangka waktu yang cukup lama (8 minggu) dengan dosis 20 ppm, sebagai feed additive pemacu pertumbuhan. Seperti kita ketahui bahwa virginiamisin mempunyai sifat menekan respon kekebalan (imunosupresan). Jumlah sel limfosit yang cukup sangat diperlukan untuk mengatasi setiap pengaruh yang merugikan (Panigrahy et al., 1978 ; Tizard, 1987). Secara mikroskopis dapat diamati adanya pengosongan sel limfosit pada pulpa putih limpa, akan tetapi di beberapa tempat terlihat adanya peningkatan jaringan ikat diantara serabut-serabut retikuler dan sel-sel retikuler. Dijumpai pula adanya pecahan-pecahan sel limfosit dan pecahan-pecahan yang difagositosis oleh makrofag (lampiran 13 gambar 2).

Hasil kombinasi levamisol dengan virginiamisin menunjukkan peningkatan yang nyata ( $P < 0,05$ ) dari sel limfosit limpa, bila dibanding virginiamisin saja (lihat lampiran 13 gambar 4).



Pemberian levamisol bila dibandingkan dengan kontrol meskipun pada notasi tidak menunjukkan perbedaan yang nyata ( $P > 0,05$ ), tetapi pemberian levamisol cenderung meningkatkan populasi sel limfosit pada pulpa putih limpa ayam percobaan dari 147,00 menjadi 149,44 (lihat lampiran 13 gambar 3). Peningkatan sel limfosit tersebut disebabkan pada hewan yang sehat atau status kekebalannya normal pengaruhnya hanya sedikit atau tanpa pengaruh sama sekali. Kecuali pemberian levamisol dengan dosis besar dan melampaui dosis terapi (Renoux, 1980 ; Goldsmith, 1982 ; Tizard, 1987).

Cara kerja levamisol meningkatkan respon imunitas adalah dengan mempengaruhi metabolisme dan fungsi dari limfosit T, monosit dan neutrofil. Selain itu juga merangsang reaktivitas kekebalan berperantara sel dengan mengadakan potensiasi terhadap kecepatan diferensiasi limfosit T, respon antigen dan mitogen, serta aktivitas efektor dari limfosit dan efektor fagosit (Symoens *et al*, 1979 ; Goldsmith, 1982).

Fungsi efektor fagosit yang kemungkinan besar diperbaiki adalah termasuk daya migrasi, kemotaksis, aktivitas reseptor komplemen dan antibodi, fagositosis intra seluler oleh sel Polimorfonuclear (PMN), monosit dan makrofag. Fungsi efektor yang kemungkinan diperbaiki yaitu seponsantaneus antigen atau mitogen penyebab proliferasi dari sel T, aktivitas sitotoksik sel T, pembentukan E rosete aktif, produksi limfokin yang terdiri dari Macrophage Aktivating Faktor (MAF), Macrophage Inhibiting Faktor



atau(MIF), Transfer Faktor (TF), Limfotoksin (LT), Interleukin II, Immunoglobulin (Ig) dan Interferon (Symoens et al., 1979).

Secara mikroskopis dapat diamati proliferasi dari sel limfosit pada pulpa putih limpa. Pada lapangan pandang banyak dijumpai limfoblas, limfosit sedang maupun limfosit dewasa. Menurut Delmann dan Brown (1989), aktivitas limfoblas di daerah perifer dari pulpa putih limpa merupakan indikasi pertama dari awal respon kekebalan humoral. Respon terhadap antigen sel tampak di daerah tengah dari selubung limfatik periarterial, di mana terjadi aktivitas limfoblastik yang meningkat. Pendapat ini sesuai dengan pendapat yang dikemukakan oleh Renoux (1978) dan Symoens et al. (1979) yang menyatakan, levamisol menyebabkan pematangan lebih awal dari sel prekursor menjadi limfosit yang matang. Meningkatkan aktivitas makrofag, meningkatkan aktivitas neutrofil dan mempercepat lokalisasi serta clearance terhadap antigen.

Terapi dan inkubasi dengan levamisol dapat meningkatkan blastogenesis limfosit khususnya dalam kultur sel. Jika levamisol diberikan dengan injeksi pada hewan yang sehat kadang-kadang dapat terjadi peningkatan jumlah sel limfosit pada pulpa putih limpa (Renoux, 1978). Pada percobaan ini ternyata dapat dibuktikan adanya peningkatan jumlah sel limfosit pada pulpa putih limpa ayam percobaan.



Pengaruh waktu pengamatan terhadap jumlah sel limfosit pulpa putih limpa berbeda sangat nyata ( $P < 0,01$ ) (lihat gambar 5 dan 6 lampiran 13). Pada tabel 4 terlihat bahwa harga rata-rata jumlah sel limfosit pada minggu ke-VIII lebih banyak dibandingkan minggu ke-IV, pada perlakuan yang sama. Hal ini disebabkan fungsi imunologi pada awal pertumbuhan hingga menjelang dewasa kelamin fungsi ini dipegang oleh tiga organ imunokompeten, yaitu bursa fabrisius, timus dan limpa. Tetapi setelah dewasa kelamin bursa fabrisius dan timus mengalami atrofi sehingga fungsi imunologis diambil alih oleh limpa. Dengan demikian proliferasi dan jumlah sel limfosit lebih banyak pada minggu ke-VIII (Seto, 1981 ; Tizard, 1988).

BAB VI  
KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Berdasarkan analisis statistik pada hasil penelitian serta pembahasan mengenai pengaruh pemberian virginiamisin dan levamisol terhadap berat dan perubahan histologis limpa, dapat disimpulkan beberapa hal berikut :

1. Pemberian antibiotika virginiamisin pada dosis 20 ppm (dosis subterapi) sebagai feed additive pemacu pertumbuhan bersifat menekan respon kekebalan (imunosupresan). Virginiamisin menyebabkan penekanan terhadap berat nisbi limpa dan populasi sel limfosit pada pulpa putih limpa secara nyata ( $P < 0,05$ ).
2. Pemberian anthelmentika levamisol pada dosis 25 mg per kg BB (dosis terapi) tidak menyebabkan peningkatan respon imun (imunostimulan). Levamisol tidak menyebabkan peningkatan berat nisbi limpa dan jumlah sel limfosit pulpa putih limpa secara nyata ( $P > 0,05$ ).
3. Pemberian kombinasi virginiamisin dengan levamisol terdapat interaksi antara kedua obat itu untuk memperbaiki respon imunitas yang tertekan. Pemberian kombinasi menyebabkan berat nisbi limpa yang cenderung meningkat walaupun tidak nyata ( $P > 0,05$ ) dan jumlah sel limfosit pulpa putih limpa secara nyata ( $P < 0,05$ ).



4. Waktu pemeriksaan berpengaruh secara sangat nyata ( $P < 0,01$ ) terhadap berat nisbi limpa dan jumlah sel limfosit pada pulpa putih limpa.

### Saran

Atas dasar hasil penelitian ini disarankan kepada para praktisi dan peternak di lapangan untuk :

1. Mewaspadaai penggunaan antibiotika umumnya virginiamisin khususnya, sebagai feed additive pemacu pertumbuhan sehubungan efek immunosupresannya.
2. Disarankan untuk memberikan obat immunostimulan misalnya levamisol sebagai imbangian untuk mengembalikan status kekebalan yang tertekan akibat pemberian obat-obat yang bersifat immunosupresan misalnya virginiamisin.

## BAB VII

### RINGKASAN

WAHYU SAPTONOHADI. Penggunaan antibiotika virginiamisin sebagai feed additive pemacu pertumbuhan telah menunjukkan kemampuan: Memperbaiki pertumbuhan, memperbaiki konversi pakan, memperbaiki penggunaan protein, meningkatkan absorpsi dan penggunaan karbohidrat dan lemak. Satu aspek yang perlu diperhatikan yaitu virginiamisin dapat menyebabkan penekanan terhadap sistem kekebalan tubuh, sehingga perlu dipikirkan dampaknya terhadap kesehatan hewan itu sendiri. Dengan memperhitungkan bahwa pemberian virginiamisin dalam waktu yang lama dapat menekan sistem kekebalan tubuh, maka diperkirakan dengan memberikan anthelmentika levamisol yang bersifat imunostimulan sebagai imbalan, keadaan tersebut dapat diperbaiki.

Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh pemberian virginiamisin dan levamisol serta kombinasi kedua obat itu terhadap berat dan perubahan histologis limpa ayam pedaging.

Rancangan percobaan yang dipergunakan adalah RAK pola faktorial  $2 \times 4$  terdiri dari 4 macam perlakuan, 4 kelompok ulangan dan 2 periode pemeriksaan. Dalam penelitian ini dipergunakan 32 ekor ayam pedaging CP - 707 yang diacak menurut kelompok masing-masing dan dipelihara secara seragam atau diupayakan hampir seragam.



Ke empat perlakuan tersebut adalah  $P_0$  (ransum basal, sebagai kontrol perlakuan),  $P_1$  (ransum basal + virginiamisin 20 ppm, untuk menguji efek immunosupresan),  $P_2$  (ransum basal + levamisol 25 mg/kg BB, untuk menguji pengaruh immunostimulan) dan  $P_3$  (ransum basal + virginiamisin 20 ppm + levamisol 25 mg/kg BB, merupakan kombinasi untuk mengetahui interaksi ke dua obat itu.

Hasil percobaan ini dapat disimpulkan : Virginiamisin pada dosis 20 ppm menyebabkan penekanan terhadap berat nisbi dan jumlah sel limfosit limpa secara nyata ( $P < 0,05$ ). Levamisol pada dosis 25 mg/kg BB tidak menyebabkan peningkatan berat dan jumlah limfosit limpa yang nyata ( $P > 0,05$ ). Kombinasi virginiamisin dengan levamisol menunjukkan interaksi dan mengakibatkan berat nisbi limpa yang cenderung meningkat walaupun tidak nyata ( $P > 0,05$ ) dan jumlah sel limfosit yang meningkat secara nyata ( $P < 0,05$ ). Waktu pemeriksaan berpengaruh secara sangat nyata ( $P < 0,01$ ) terhadap berat nisbi limpa dan jumlah sel limfosit pada pulpa putih limpa.

## DAFTAR PUSTAKA

- Anonimus. Tanpa tahun. Virginiamycin. Smithkline Animal Health Products.
- Anonimus. 1980. Dasar dan batasan terhadap beberapa residu dalam daging. Manual Kesmayet. Ditkeswan, Ditjen Peternakan, Deptan, Jakarta. 17 (III) : 53 - 57.
- Anonimus. 1981. Evaluation of certain feed additives. World Health Organisation. Technical Report Series. 669 : 14 - 15
- Anggorodi, R. 1985. Kemajuan mutakhir dalam Ilmu Makanan Ternak Unggas. Penerbit Univ. Indonesia. Jakarta
- Bellanti, J.A. 1978. Clinical aspects of Immunosupresion Di dalam Immunologi II. Saunders International Edition. 746 - 756.
- Bellanti, J.A. 1985. Immunology III. W.B. Saunders International Edition.
- Bruner, C.J. and C.C. Muscoplat. 1980. Immunomodulatory effect of levamisole. JAVMA. 176: 1159 - 1162.
- Cheville, N.F. 1978. Environmental factor effecting the immune response of bird. A Review. Avian Diseases 23 : 308 - 313.
- Dafwang, I.I., M.E. Cook, M.L. Sunde and H.R. Bird. 1985 Bursal, intestinal and spleen weights and antibody response of chicks feed subtherapeutic levels of dietary antibiotics. Poultry Sci. 64 : 634 - 639.
- Dellmann H. 1989. Di dalam Teks histologi veteriner I. Univ. Indonesia Press. Jakarta.
- Douglas, C.R., R.D. Miles and R.H. Harms. 1982. Effect of virginiamycin on leghorn-type pullets feed optimal and suboptimal protein levels. Poultry Sci. 61: 1453 - 1454.
- Eyssen, H. and P. De Somer. 1963. Effect of antibiotic on growth and nutrient absorption of chicks. Poultry Sci. 42 : 1373 - 1379.



- Getty, R. 1975. The anatomy of domestic animals. 5<sup>th</sup> ed. W.B. Saunders Company, London-Toronto.
- Giabrone, J.J. and P.H. Klesius. 1985. Effect of levamisol on the response of broilers to coccidiosis vaccination. Poultry. Sci. 64: 1083 - 1089.
- Goldsmith, R.S. 1982. Anthelmintic drugs. In : Basic and clinical pharmacology. Katzung, B.G. Lange Medical Publications. Maruzen Asia. Singapore. 607 - 608.
- Hafez, E.S.E. and I.A. Pyer. 1969. Animal growth and nutrition. Lea and Febiger. Los Altos, California.
- Hadden, J.W., C. Lopez, R.J. O' Reilly and E.M. Hadden. 1977. Levamisole and inosiplex : Antiviral agen with immunopotentiating action. Annals New York Academy of Science 284 : 139 - 153.
- Henry, P.R., C.B. Ammerman and R.D. Miles. 1986. Influence of virginiamycin and dietary manganese on performance, manganese utilization and intestinal tract weight of broilers. Poultry Sci. 65 : 321 - 324.
- Huber, W.G. 1977. Streptomycin, chloramphenicol and other antibacterial agents. In : Veterinary pharmacology and therapeutics. 4<sup>th</sup> ed. Jones, L.M., N.H. Booth and L.E. Mc Donald. Oxford & IBH Publishing Co. New Delhi, Bombay, Calcuta, 962 - 963.
- Indrawani, I.M. 1987. Kajian terhadap beberapa antibiotika sebagai feed additive dalam ransum ayam broiler. Tesis. Fakultas Pasca Sarjana, UGM.
- Indrawani, I.M. Suwarno, M.A. Arif, B. Sektiari. 1991 . Pengaruh pemberian virginiamisin dan levamisol pada ransum basal terhadap penampilan ayam pedaging. Lembaga Penelitian Univ. Airlangga.
- Jones, L.M., N.H. Booth and L.E. Mc Donald. 1977. Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Oxford and IBH Publishing Co.
- Jones, L.M., N.H. Booth and L.E. Mc Donald. 1981. Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 4<sup>th</sup> ed. Oxford and IBH Publishing Co.



- Kiser, J.S. 1976. A perspective on the use of antibiotic in animal feeds. *J. Animal Sci.* 42 : 1058 - 1072.
- Kusriningrum, R. 1989. Dasar perancangan percobaan dan rancangan acak lengkap. Univ. Airlangga. Surabaya
- Kusriningrum, R. 1990. Rancangan acak kelompok, rancangan bujur sangkar latin dan percobaan faktorial
- Langlois, B.F., G.C. Cromwell and V.W. Hays. 1978. Influence of type of antibiotic and length of antibiotic feeding period of performance and persistence of antibiotic resistant enteric bacteria in growing finishing swine. *J. Animal Sci.* 46: 1383 - 1396.
- Lindsey, T.O., R.D. Hadde and J.A. Sokolele. 1985. Characterization of feed additive effect on the gut microflora of chicken. *Poultry Sci.* 64 : 27 - 28.
- Martindal. 1982. The extra Pharmacopoeia. 28<sup>th</sup> ed. (Ed by James E.F. Reynolds). The Pharmaceutical Press. London. p. 94 - 97.
- Meyer, F.H., E. Joet and A. Goldfein. 1978. Review of medical pharmacology. 6<sup>th</sup> ed. Los Altos, California. p. 352 - 364.
- Miles, R.D., D.M. Janky and R.Harm. 1984. Virginiamycin and broiler performance. *Poultry Sci.* 63 : 1218 - 1221.
- Miles, R.D., D.M. Janky and R.Harm. 1985. Virginiamycin and laying hen performance. *Poultry Sci.* 64; 139-143.
- Mulcahy, G. and P.J. Quinn. 1986. A review of immunomodulators and their application in veterinary medicine. *J. Veterinary Pharmacology and Therapi.* 9 : 119 - 139.
- Panigrahy, B., L.C. Grumbles, D. Millan, S.A. Naqi and C.F. Hall. 1978. Antibiotic induced immunosuppression and levamisol induced immunopotentialiation in turkeys. *Avian Dis.* 23 : 401 - 408.
- Ravidran, V., E.T. Kornegay and K.E. Webb, Jr. 1984. Effects of fiber and virginiamycin on nutrient absorption, nutrient retention and rate of passage in growing swine. *J. Animal Sci.* 59 : 400 - 409 .



- Renoux, G., M. Renoux and D. Aycardi. 1976. Levamisole promotes the killing *Listeria monocytogenes* by macrophages (Abstract). *Fed. Proc.* 35 : 336.
- Renoux, G. 1980. The general immunopharmacology of levamisole. *Drugs* 19 : 89 - 99.
- Reyero, C., W. Stockl and J.G. Thalhammer. 1979. Stimulation of antibody response to sheep red blood cells in piglets and young pigs by levamisole. *J. British Vet.* 135 : 17 - 24.
- Romanoff, A.L. 1960. *The avian embryo.* Mac Millan. New York.
- Robenson, E.L. 1977. Antinematodal drugs. In : *Veterinary pharmacology and therapeutics.* 4 th ed. Oxford & IBH Publishing Co. P. 1010 - 1015.
- Romziah, S.B., R. Kusriningrum, Agustono dan M. Arief. 1989. *Prosedur analisis dan pengawetan bahan pakan ransum.* Lab. Ilmu Makanan Ternak. FKH Unair.
- Salmon, S.E. 1982. Drugs and immune system. In : *Basic and clinical Pharmacology.* 2 nd ed. (Ed. by B.G. Katzung). Lange Medical Publication. Los altos, California. p. 665 - 681.
- Seto, F. 1981. Early development of avian immune system. *Poultry. Sci.* 60 : 1981 - 1995.
- Sianita Widjaja, N. 1988. Pengaruh levamisol dan chlor-tetrasiklin terhadap titer HI pada ayam yang divaksin ND. Tesis. Fakultas Pasca Sarjana, UGM.
- Steel, R.G.D. and J.H. Torrie. 1981. *Principle and procedurs of statistics. Abiometrical approach.* 2 nd ed. Mc. Graw - Hill, International Book Company inc.
- Symoens, J., M. Rosenthal, M. De Brabander, G. Goldstein 1979. Immunoregulation with levamisole. *Springer Semin. Immunopathology.* 2 : 49 - 68.
- Tarnawski, A. and B. Batko. 1973. Antibiotics and immune processes. *The Lancet I* : 674 - 675.
- Tizard, I. 1987. *An introduction to veterinary immunology.* W.B. Saunders Co., philadelphia, London, Toronto, Mexico city, Rio de Jeneiro, Sydney, Tokyo.

Tizard, I. 1988. Pengantar Imunologi veteriner. Edisi 2. Airlangga University Press. Surabaya.

Vahl, H.A. 1985. The influence of the feed additive virginiamycin on the immune responsiveness of broilers. Drukkerij Elinkwijk BV - Utrecht. p. 141 - 156.

Vervaeke, J., J.A. De Cuypere, N.A. Dierick and H.K. Hendrickx. 1978. Quantitative in vitro evaluation of the energy metabolism influenced by virginiamycin and spiramycin used on growth promoters in pig nutrition. J. Animal Sci. 49 : 846 - 856.

Yamamoto, Y. and Glick. 1982. A comparison of the response between two line of chicken selected for differences in the weight of bursa fabricius. Poultry Sci. 61 : 2129 - 2132.



Lampiran 1. Data Berat Nisbi Limpa (mg/100 gr BB) ayam percobaan pada minggu ke-IV dan minggu ke-VIII dari masing-masing perlakuan.

Waktu (A)	P e r l a k u a n (B)				Total				
	P <sub>0</sub>	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>					
	190,94	158,81	186,97	168,71	705,43				
Minggu	190,26	155,48	173,74	168,10	687,58				
ke-IV	187,21	155,46	197,93	161,64	702,24				
	185,00	156,16	185,68	169,18	696,02				
Total(1)	753,41	625,91	744,32	667,63	2791,27				
	129,30	107,06	100,49	107,17	444,02				
Minggu	146,17	105,11	119,45	110,53	481,26				
ke-VIII	134,09	101,91	142,33	116,70	495,03				
	124,49	112,77	147,33	112,36	496,95				
Total(2)	534,05	426,85	509,60	446,76	1917,26				
Total	1287,46	1052,76	1253,92	1114,39	4708,53				
Kelompok	!	1	!	2	!	3	!	4	!
Total	!	1149,45	!	1168,84	!	1197,27	!	1192,97	!

Lampiran 2. Sidik ragam pengaruh antibiotika virginiamisin dan levamisol terhadap berat nisbi limpa ayam pedaging.

Sumber Keragaman	Jumlah Kwadrat	Derajat bebas	Kwadrat Tengah	F <sub>hitung</sub>	Derajat kepercayaan.
Perlakuan	4684,202	3	1561,401	17,522	$3,055 \times 10^{-6}$
Periode Pemeriksaan	23871,671	1	23871,671	267,894	$1,000 \times 10^{-13}$
Interaksi	80,920	3	26,973	0,303	0,8231
Sisa	2138,610	24	89,109		
Total	30775,403	31			

Lampiran 3. Harga rata-rata berat nisbi limpa masing-masing perlakuan pada minggu ke-IV dan minggu ke-VIII (mg/100 gr BB).

Umur	P e r l a k u a n				Rata-rata Umur
	P <sub>0</sub>	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	
Minggu ke-IV	188,35	156,48	186,08	166,91	174,76
Minggu ke-VIII	133,51	106,71	127,40	111,69	119,83
Rata-rata Perlakuan	160,93	131,60	156,74	139,30	147,15



Lampiran 4. Perbedaan rata-rata berat nisbi limpa pada masing-masing perlakuan berdasarkan uji t.

Perlakuan	Rata-rata	Derajat Kepercayaan		
		P <sub>1</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>2</sub>
P <sub>0</sub>	160,933	0,0291 <sup>+</sup>	0,0847	0,4004
P <sub>2</sub>	156,740	0,0645	0,1505	
P <sub>3</sub>	139,299	0,2973		
P <sub>1</sub>	131,595			

Lampiran 5. Perbedaan rata-rata berat nisbi limpa pada minggu ke-IV dan minggu ke-VIII.

Periode Pemeriksaan	Rata-rata	Derajat Kepercayaan
Minggu ke-IV	174,4544	1,000 x 10 <sup>-12</sup>
Minggu ke-VIII	119,8288	

Lampiran 6. Data jumlah sel limfosit limpa ayam percobaan pada minggu ke-IV dan minggu ke-VIII dari masing-masing perlakuan. (1 cm<sup>2</sup> pada okuler perbesaran total 100 X)

Waktu (A)	P e r l a k u a n (B)				Total				
	P <sub>0</sub>	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>					
	101,75	83,00	102,00	94,50	381,25				
Minggu ke-IV	105,50	78,75	102,00	89,25	376,50				
	98,75	85,00	96,25	94,00	374,00				
	102,00	77,75	100,75	85,00	365,50				
Total(1)	409,00	324,50	401,00	362,75	1497,25				
	156,00	99,50	159,50	126,25	541,25				
Minggu ke-VIII	148,50	98,75	139,75	108,75	495,75				
	150,25	98,25	147,25	111,50	507,25				
	133,25	107,00	151,25	111,75	503,25				
Total(2)	588,00	403,50	597,75	458,25	2047,50				
Total	997,00	728,00	998,75	821,00	3544,75				
Kelompok	!	1	!	2	!	3	!	4	!
Total	!	922,50	!	872,25	!	881,25	!	868,75	

Keterangan : Tiap data yang disajikan dalam lampiran 6 merupakan rata-rata pemeriksaan pada 4 lapangan pandang yang berbeda.



Lampiran 7. Sidik ragam pengaruh antibiotika virginiamisin dan levamisol terhadap populasi sel limfosit pulpa putih limpa.

Sumber Keragaman	Jumlah Kwadrat	Derajat Bebas	Kwadrat Tengah	F <sub>hitung</sub>	Derajat Kepercayaan
Perlakuan	6750,194	3	2250,064	62,410	$1,785 \times 10^{-11}$
Periode Pemeriksaan	9496,143	1	9496,143	263,396	$8,000 \times 10^{-14}$
Interaksi	1312,834	3	437,611	12,138	$4,952 \times 10^{-05}$
Sisa	865,266	24	36,053		
Total	18424,436	31			

Lampiran 8. Harga rata-rata jumlah sel limfosit pada minggu ke-IV dan minggu ke-VIII (1 cm<sup>2</sup> pada okuler perbesaran total 1000 X).

Umur	P e r l a k u a n				Rata-rata umur
	P <sub>0</sub>	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	
Minggu Ke-IV	102,00	81,13	100,25	90,69	93,58
Minggu Ke-VIII	147,00	100,88	149,44	114,56	127,97
Rata-rata Perlakuan	124,50	91,00	124,84	102,63	110,74

Lampiran 9. Perbedaan rata-rata jumlah sel limfosit dari pulpa putih limpa pada masing-masing perlakuan.

Perlakuan	Rata-rata	Derajat Kepercayaan		
		P <sub>1</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>0</sub>
P <sub>2</sub>	124,844	0,0016 <sup>++</sup>	0,0287 <sup>+</sup>	0,4896
P <sub>0</sub>	124,500	0,0018 <sup>++</sup>	0,0245 <sup>+</sup>	
P <sub>3</sub>	102,625	0,0441 <sup>+</sup>		
P <sub>1</sub>	91,000			

Lampiran 10. Perbedaan rata-rata jumlah sel limfosit dari pulpa putih limpa pada minggu IV dan VIII.

Periode Pemeriksaan	Rata-rata	Derajat Kepercayaan
Minggu ke-VIII	127,969	
Minggu ke-IV	93,516	8,00 x 10 <sup>-13</sup>

Lampiran 11. Perbedaan rata-rata jumlah sel limfosit dari pulpa putih limpa pada interaksi antara perlakuan dan periode pemeriksaan.

Kombi- nasi.	Rata-rata	D e r a j a t   K e p e r c a y a a n						
		P <sub>1</sub> IV	P <sub>3</sub> IV	P <sub>2</sub> IV	P <sub>1</sub> VIII	P <sub>0</sub> IV	P <sub>3</sub> VIII	P <sub>0</sub> VIII
P <sub>2</sub> VIII	149,438	++	++	++	++	++	++	-
P <sub>0</sub> VIII	147,000	++	++	++	++	++	++	
P <sub>3</sub> VIII	114,563	++	++	+	++	++		
P <sub>0</sub> IV	102,000	++	+	-	-			
P <sub>1</sub> VIII	100,875	++	+	-				
P <sub>2</sub> IV	100,250	++	+					
P <sub>3</sub> IV	90,688	+						
P <sub>1</sub> IV	81,125							

++ : Interaksi berbeda sangat nyata (P < 0,01)  
 + : Interaksi berbeda nyata (P < 0,05)  
 - : Interaksi tidak berbeda nyata (P > 0,05)



Lampiran 2. Satuan ukuran dari dosis virginiamisin dalam pakan, dosis levamisol, berat nisbi limpa dan luas mikro meter okuler.

Dosis virginiamisin dalam pakan

ppm (part per million)

1 : 1.000.000

1 mg virginiamisin : 1 kg pakan

Tiap 1 kg Stafac-500<sup>R</sup> mengandung 500 mg (pot) virginiamisin dicampur dengan 500 kg pakan.

Dosis levamisol

mg/kg berat badan

1 tablet Askamex<sup>R</sup> mengandung 25 mg levamisol

Berat nisbi limpa

mg/100 gr berat badan

Berat nisbi limpa = 
$$\frac{\text{berat murni limpa} \times 100.000 \times 1 \text{ mg}}{\text{berat badan}}$$

Luas mikrometer okuler

perbesaran total 1.000 X

luas bujur sangkar pengukur 1 cm<sup>2</sup>

luas sesungguhnya pada preparat limpa  $\frac{1}{1.000}$  cm<sup>2</sup>

1 mm

1 mg

1 cm = 10 mm

1 gr = 1.000 mg

1 m = 100 cm

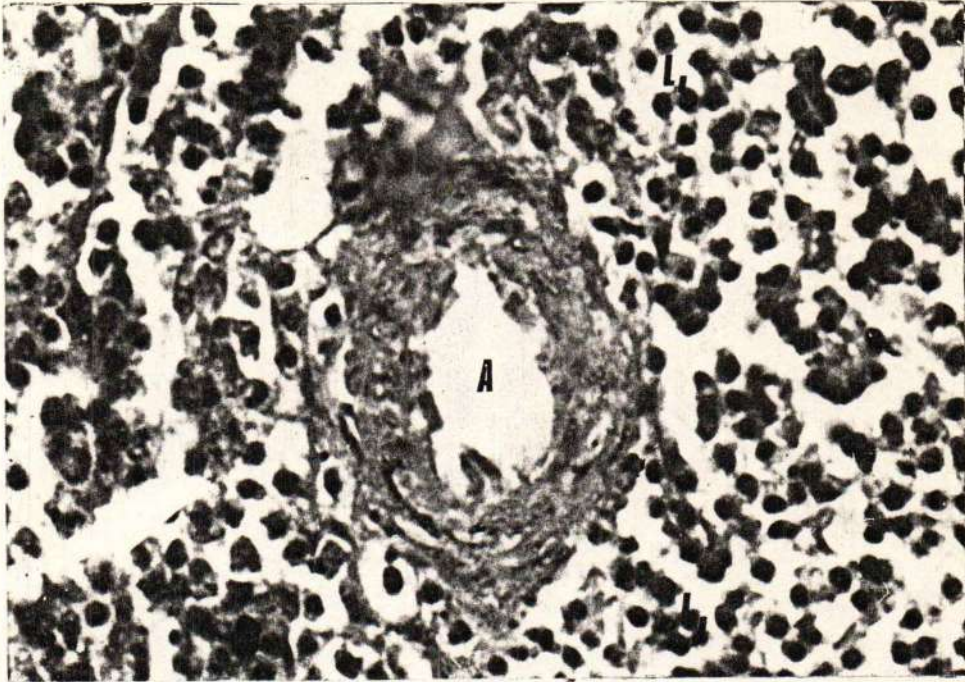
1 kg = 1.000 gr

1 km = 1.000 m

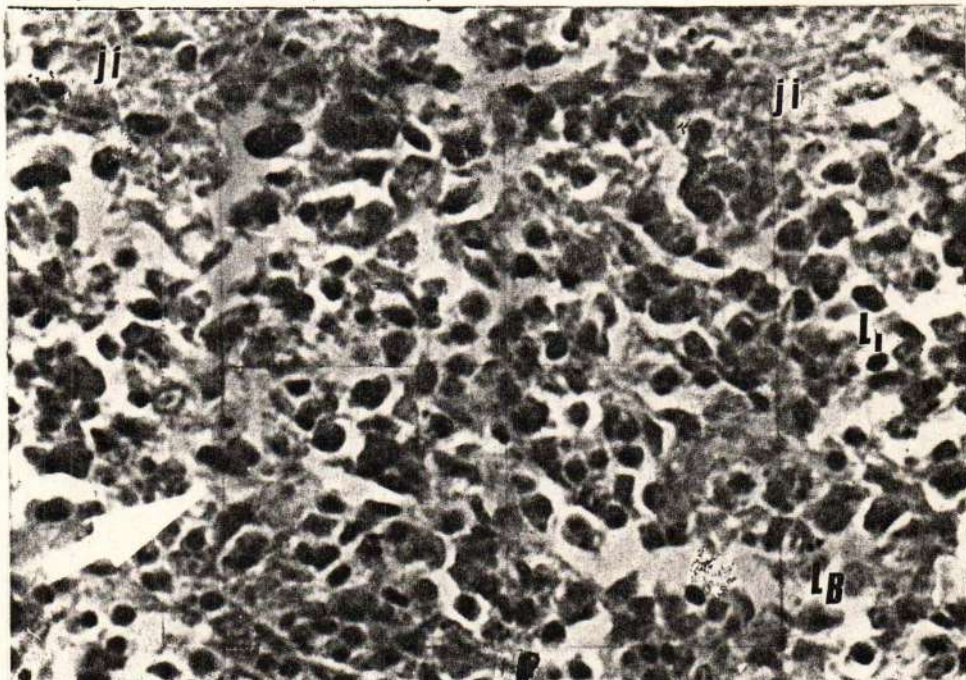
1 ton = 1.000 kg



Lampiran 13. Hasil pemotretan preparat histologis limpa ayam pedaging pada masing-masing perlakuan dan waktu pemeriksaan.

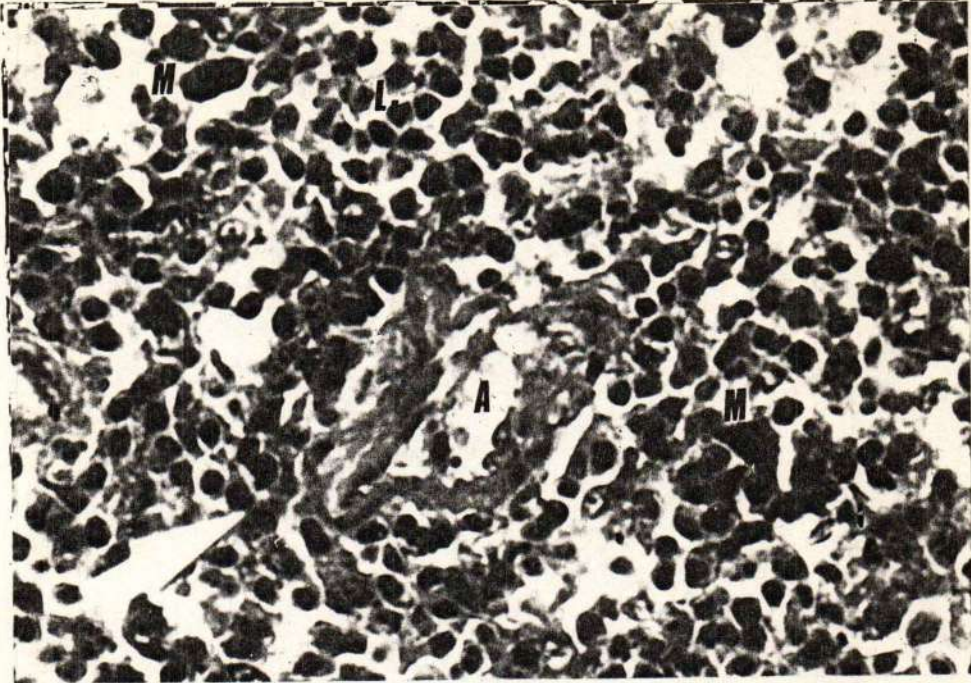


Gambar 1. Sediaan limpa pada perlakuan kontrol ( $P_0$ ) Terlihat pulpa putih dengan limfosit periarterial dengan jumlah cukup dan terlihat merata. (Perbesaran 400 X)



Gambar 2. Sediaan limpa pada perlakuan virginiamisin Terlihat bagian pulpa putih dengan sel-sel limfosit periarterial dengan jumlah sangat sedikit dan tidak merata. (Perbesaran 400 X).



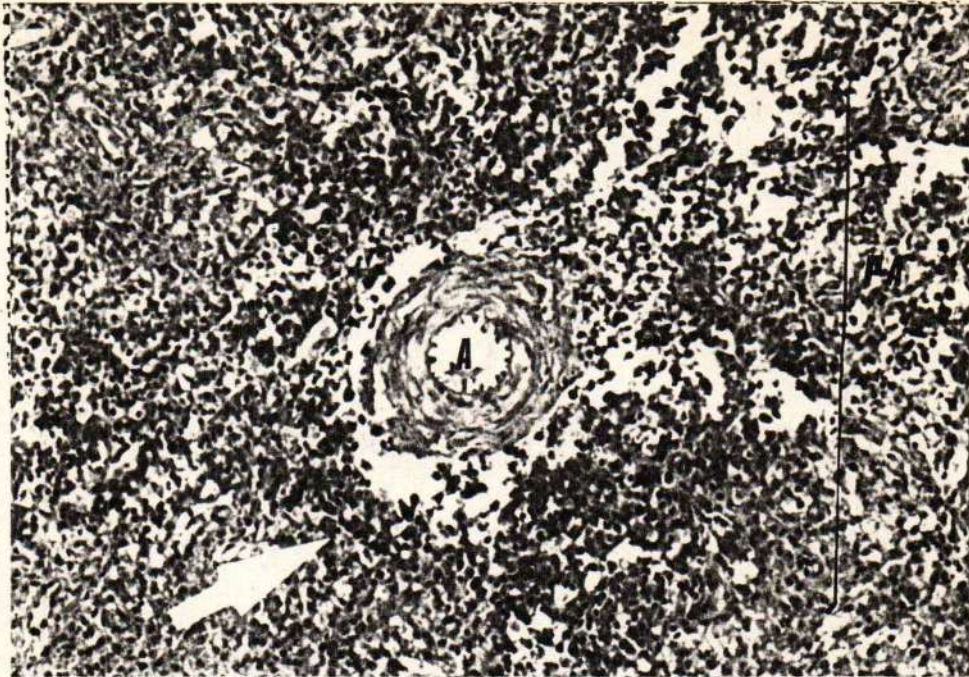


Gambar 3. Sediaan limpa pada perlakuan levamisol ( $P_2$ ). Terlihat pulpa putih limpa dengan sel-sel limfosit peri arterial dengan jumlah cukup dan terlihat merata. (Perbesaran 400 X).

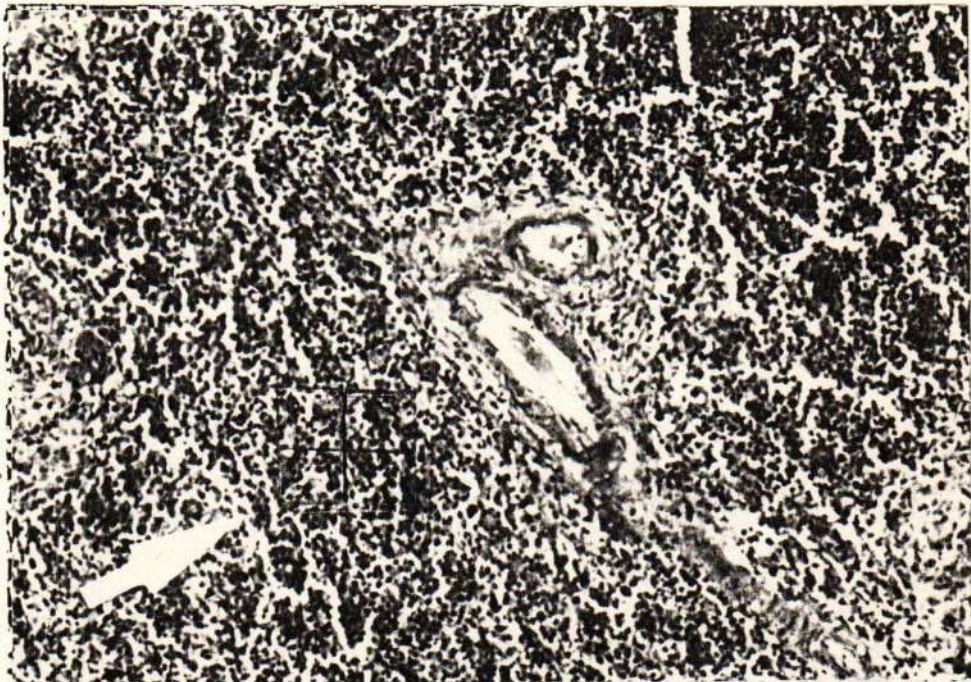


Gambar 4. Sediaan limpa pada perlakuan kombinasi virginiamisin dengan levamisol ( $P_3$ ). Terlihat bagian pulpa putih dengan sel-sel limfosit peri arterial dengan jumlah sedikit dan kurang merata. (Perbesaran 400 X).





Gambar 5. Sediaan limpa pada perlakuan kontrol ( $P_0$ ) dengan waktu pemeriksaan minggu ke-IV. ( Perbesaran 100 X ).



Gambar 6. Sediaan limpa pada perlakuan kontrol ( $P_0$ ) dengan waktu pemeriksaan minggu ke-VIII. ( Perbesaran 100 X ).



KETERANGAN GAMBAR :

- A ; Arteri
- M : Makrofage
- L<sub>1</sub> : Limfosit
- L<sub>B</sub> : Limfoblas
- JI : Jaringan Ikat
- PA : Peri Arterial