

**SKRIPSI**

**PENGARUH LIGASI DUKTUS BILIARIS PADA TIKUS PUTIH  
(*Rattus norvegicus*) JANTAN SEBAGAI HEWAN MODEL  
SIROSIS HATI TERHADAP GAMBARAN  
HISTOPATOLOGI GINJAL**



Oleh :

DODIT ISWANTO  
NIM. 069912649

**FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2008**

**PENGARUH LIGASI DUKTUS BILIARIS PADA TIKUS PUTIH  
(*Rattus norvegicus*) JANTAN SEBAGAI HEWAN MODEL  
SIROSIS HATI TERHADAP GAMBARAN  
HISTOPATOLOGI GINJAL**

Skripsi sebagai salah satu syarat untuk menempuh gelar

Sarjana Kedokteran Hewan

pada

Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Airlangga

Oleh

DODIT ISWANTO  
069912649

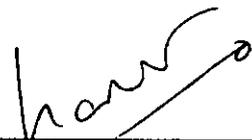
Menyetujui,

Komisi Pembimbing,



---

Mufasirin, M.Si.,drh  
(Pembimbing Pertama)



---

Adi Prijo Rahardjo, M.Si.,drh  
(Pembimbing Kedua)

## PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi berjudul:

**Pengaruh Ligasi Duktus Biliaris Pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Jantan Sebagai Hewan Model Sirosis Hati Terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal.**

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, 30 juli 2008



Dodit Iswanto  
Nim. 069912649

**Telah dinilai pada Seminar Hasil Penelitian**

**Tanggal: 26 Februari 2007**

**KOMISI PENILAI SEMINAR HASIL PENELITIAN**

**Ketua : Roesno Darsono.,drh**  
**Sekretaris : Chairul Anwar,M.S.,drh**  
**Anggota : Dr. Bambang Sektiari L,DEA.,drh**  
**Pembimbing I : Mufasirin,M.Si.,drh**  
**Pembimbing II : Adi Prijo Rahardjo,M.Si.,drh**

Telah diuji pada

Tanggal: 30 Mei 2008

**KOMISI PENGUJI SKRIPSI**

**Ketua : Roesno Darsono.,drh**

**Anggota : Chairul Anwar,M.S.,drh**

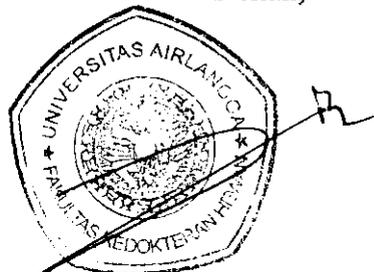
**Dr. Bambang Sektiari L,DEA.,drh**

**Mufasirin,M.Si.,drh**

**Adi Prijo Rahardjo,M.Si.,drh**

**Surabaya, 30 Juli 2008**

**Fakultas Kedokteran Hewan  
Universitas Airlangga  
Dekan,**



**Prof. Hj. Romziah Sidik,Ph.D.,drh**  
**NIP. 130 687 305**

**THE EFFECT OF BILE DUCT LIGATION AT KIDNEY  
HISTOPATHOLOGIC FORM MALE WHITE RAT  
(*RATTUS NORVEGICUS*) AS CIRRHOSIS  
HEPATIS ANIMAL MODEL**

Dodit Iswanto

**ABSTRACT**

The aim of this research was to try out the effect of ductus biliaris ligation at male white rat (*Rattus Norvegicus*) as cirrhosis hepatis animal model to compare with the kidney histopatologic form. This trial used 35 of male white rat. The ductus biliaris obstruction getting with ligation ductus biliaris technic. The observation have been done week with the following perception time: observation of control group (P0) and P1 group doing at the first week, observation of group P2 doing at the second week, P3 and P4 at the third and four week wich consisted at 7 male white rat at each group. The inspection of kidney organ doing every sample intake, continued with the making of microscopic preparat and continued with the doubled couple test (Z test) if there are any marked different. The final result of these research define that P0 group of treatment have not shown the change or existence of kidney destruction. The change can be observent at treatment of P1 which mounting significantly to P2 and P3 treatment. The highly destruction shown at P4 treatment group wich had ductus biliaris ligation during four weeks.

**Key words:** ductus biliaris ligation, cirrhosis hepatis, kidney histopatologic.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur alhamdulillah penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas limpahan berkah, rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi dengan judul **Pengaruh Ligasi Duktus Biliaris Pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Jantan Sebagai Hewan Model Sirosis Hati Terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal.**

Pada kesempatan ini tidak lupa dengan penuh rasa hormat penulis ucapkan terima kasih tak terhingga dan penghargaan setinggi-tingginya kepada Dekan Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Prof. Dr. Rhomziah, drh., M.Si. Bapak Mufasirin, drh.,MSi. selaku dosen pembimbing pertama dan Bapak Adi Priyo, drh.,MSi Selaku dosen pembimbing kedua yang senantiasa menyediakan waktu untuk berkonsultasi dan membimbing dengan penuh kesabaran, penuh perhatian dan senantiasa mendorong semangat untuk segera menyelesaikan skripsi ini.

Terima kasih yang banyak dan penghargaan yang setinggi-tingginya diucapkan kepada Bapak Dr. Bambang Sektiari, L., DEA.,drh. yang selalu bersedia memberikan bimbingan, arahan, saran, petunjuk dan nasehat yang sangat berguna dalam penyusunan naskah skripsi ini.

Ungkapan terima kasih juga disampaikan kepada Ketua dan para dosen Bagian Patologi Veteriner yang telah memberikan informasi dan pembuatan preparat histopatologi serta pemotretan preparat. Kepada Bapak Heri yang telah

membantu dalam penelitian penulis sampaikan terima kasih yang tidak terhingga.

Ungkapan rasa terima kasih dan penghargaan yang tinggi dihaturkan kepada Ayah, Ibu karena telah membesarkan, mengayomi, mendidik dengan kasih sayang, pengorbanan materi yang tidak terhingga dan tidak pernah putus mendoakan untuk penyelesaian pendidikan sarjana ini.

Kepada semua pihak, teman-teman yang tidak bisa disebutkan satu persatu yang telah membantu penulisan skripsi ini disampaikan terima kasih setinggi-tingginya.

Penulis menyadari bahwa tulisan ini masih jauh dari sempurna, meskipun sudah diusahakan semaksimal mungkin, oleh sebab itu penulis mengharap kritik dan saran untuk kesempurnaan skripsi ini. Semoga hasil yang dituangkan dalam skripsi ini bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan

Surabaya, Mei 2008

Penulis

**DAFTAR ISI**

	Halaman
HALAMAN PERNYATAAN .....	iii
HALAMAN IDENTITAS.....	iv
ABSTRAK .....	vi
UCAPAN TERIMA KASIH.....	vii
DAFTAR ISI .....	ix
DAFTAR TABEL .....	xi
DAFTAR GAMBAR .....	xii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xiii
BAB 1. PENDAHULUAN .....	1
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Perumusan Masalah.....	3
1.3. Landasan Teori.....	4
1.4. Tujuan Penelitian.....	6
1.5. Manfaat Penelitian.....	6
1.6. Hipotesa Penelitian.....	6
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA .....	7
2.1 Hati .....	5
2.1.1 Lokasi Hati .....	5
2.1.2 Struktur Hati .....	5
2.1.3 Fungsi Hati .....	6
2.2 Saluran Empedu .....	8
2.3 Sirosis Hati .....	9
2.3.1 Pengertian Sirosis Hati .....	9
2.3.2 Etiologi .....	10
2.3.3 Manifestasi Klinik .....	11
2.3.4 Patogenesis .....	13
2.4 Ginjal .....	14
2.4.1 Fisiologi Ginjal.....	14
2.4.2 Fungsi Ginjal .....	15
2.4.3 Gangguan Fungsi Ginjal.....	15
BAB 3. MATERI DAN METODE .....	17
3.1. Tempat dan Waktu Penelitian .....	17
3.2 Materi Penelitian .....	17
3.2.1 Hewan Penelitian.....	17
3.2.2 Bahan dan Alat Penelitian .....	17
3.2.3 Sampel yang Diperiksa.....	17
3.3 Metode Penelitian.....	18
3.3.1 Perlakuan Hewan Percobaan .....	18
3.3.2 Teknik Ligasi.....	18

3.3.3 Pengambilan Sampel .....	19
3.3.4 Pemeriksaan Preparat .....	19
3.4 Analisa Data .....	20
<b>BAB 4. HASIL PENELITIAN.....</b>	<b>21</b>
<b>BAB 5. PEMBAHASAN .....</b>	<b>24</b>
<b>BAB 6. KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>28</b>
6.1. Kesimpulan.....	28
6.2. Saran.....	28
<b>RINGKASAN .....</b>	<b>29</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>31</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>34</b>

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 4.1. Nilai rerata skor( $X$ ) $\pm$ SD (Standart Deviasi) kerusakan ginjal antar kelompok perlakuan.....	21

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 4.1. Mikroskopis kortek ginjal normal .....	22
Gambar 4.2. Degenerasi tubulus pada ginjal.....	22
Gambar 4.3. Tubulus pada ginjal yang mengalami nekrosis .....	23
Gambar 4.4. Glomerulonefritis pada ginjal.....	23
Gambar 4.1. Gambar struktur sel hati normal .....	53
Gambar 4.1. Degenerasi dan fibrosis hati .....	53

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Pembuatan Sediaan Histopatologi .....	35
Lampiran 2. Gambar Operasi Ligasi Duktus Biliaris.....	39
Lampiran 3. Hasil Pemeriksaan Mikroskopis Ginjal Pada Beberapa Perlakuan .....	42
Lampiran 4. Hasil Pemeriksaan Histopatologi Hati.....	52

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

## **BAB 1. PENDAHULUAN**

### **1.1. Latar Belakang**

Hati merupakan kelenjar terbesar dalam tubuh, mempunyai ukuran bervariasi pada spesies yang berbeda. Pada karnivora dewasa, mempunyai berat 3% sampai 4% dari berat badan dan pada tikus sekitar 3% dari berat badan. Setelah lahir, hati berukuran lebih besar bila dibanding dengan umur dewasa dan mengalami atropi pada saat hewan tumbuh (Mc Gavin dkk, 2001).

Sebagai salah satu organ tubuh vital yang bertanggung jawab atas lebih dari 500 aktivitas yang berbeda, hati diperlukan untuk menjaga keadaan tubuh dan akan berpengaruh oleh penyakit pada hati. Aspek anatomi hati dan unsur pokok seluler lain diperlukan untuk mengetahui manifestasi klinis penyakit hati. Hal ini sering menyebabkan keterlibatan hati secara sekunder pada sejumlah penyakit ekstra hepatic dan membuat hati sebagai organ utama sebagai tinjauan (Harrison, 2000).

Sirosis hati adalah penyakit yang berlangsung lama atau menahun yang mengakibatkan kerusakan struktur dan sel hati, sehingga menyebabkan gangguan fungsi hati. Sirosis hati merupakan salah satu penyakit yang menjadi masalah kesehatan di Indonesia. Penyakit ini merupakan penyakit hati yang sering dijumpai selain hepatitis virus dan kanker hati. Angka kejadian sirosis hati menunjukkan pada pria lebih banyak dibandingkan pada wanita dengan perbandingan 2-4,5 : 1 (Noer dkk., 1996).

Banyak penelitian telah dilakukan untuk mendapatkan hewan model sirosis hati, salah satu dengan menggunakan teknik ligasi duktus biliaris. Ligasi duktus biliaris adalah suatu teknik pengikatan duktus biliaris (saluran empedu) yang dapat menyebabkan stasis dan timbunan empedu, yang secara normal terjadi akibat penyumbatan pada saluran empedu yang disebut sirosis biliaris sekunder.

Fitts dkk. (1999) melakukan ligasi duktus biliaris pada tikus jantan Long Evans dengan berat 300 sampai 500 gram dan menemukan bahwa pengikatan duktus biliaris tersebut dapat menyebabkan sirosis hati dalam kurun waktu beberapa minggu. Penelitian lain dilakukan terhadap tikus Wistar jantan dengan berat 200 sampai 250 gram dan pada mencit albino Swiss jantan dengan berat 25 sampai 30 gram juga mendapatkan terjadi gangguan fungsi hati setelah dilakukan pengikatan duktus biliaris pada hewan coba tersebut (Niwa dkk., 2001).

Ginjal merupakan salah satu organ yang sering terlibat akibat berbagai penyakit sistemik, termasuk penyakit hati. Hal ini dikarenakan ginjal mempunyai kaitan yang erat dengan fungsi organ lain dan sebaliknya. Gangguan fungsi ginjal yang disebabkan oleh penyakit hati disebut Sindrom Hepatorenal. Sindrom hepatorenal adalah suatu keadaan pada pasien dengan hepatitis kronik, kegagalan fungsi hati, hipertensi portal yang ditandai dengan gangguan fungsi ginjal dan sirkulasi darah (Datau, 2002). Salah satu gangguan fungsi ginjal tersebut adalah penurunan laju filtrasi glomerulus. Akibat penurunan laju filtrasi glomerulus, ginjal tidak dapat mengekskresikan secara sempurna hasil metabolisme yang tidak berguna dalam tubuh yang selanjutnya dapat menyebabkan kerusakan pada fungsi ginjal.

## 1.2. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah yang telah di uraikan diatas, maka pokok permasalahan yang timbul adalah:

Apakah ligasi duktus biliaris pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan sebagai hewan model sirosis hati berpengaruh terhadap gambaran histopatologi ginjal.

## 1.3. Landasan Teori

Sirosis hati dapat ditimbulkan oleh bermacam-macam penyebab, antara lain sirosis bilier (*biliary cirrhosis* atau *obstructive biliary cirrhosis*) yang disebabkan oleh retensi menahun empedu yang terjadi karena penyumbatan saluran empedu. Penyumbatan saluran empedu bisa disebabkan oleh batu, tumor dan obstruksi serta infeksi pada saluran empedu (Ressang, 1984).

Pada kejadian sirosis biliaris sekunder, timbunan empedu dalam hati mula-mula terdapat dalam kanalikuli dan kemudian dalam duktus biliaris intrahepatik. Ruptur duktus ini akan menyebabkan ekstrasvasasi empedu dalam jaringan sekitar hati dan menimbulkan nekrosis yang disebut *bile infarc*. Hepatosit pada tepi traktus portal akan mengalami metaplasia. Gambaran histologis kolangitis ditandai dengan adanya neutrofil polimorfonuklear pada duktus biliaris. Obstruksi biliaris yang berulang menimbulkan fibrosis traktus portal dan regenerasi noduler sel hati (Underwood, 1994).

Beberapa pengamatan dalam penelitian kerusakan hati dan kolemia, menunjukkan adanya hubungan antara penurunan fungsi hati dan fungsi abnormal ginjal. Berdasarkan penelitian, kolemia pada kelinci yang diakibatkan oleh ligasi

duktus biliaris menyebabkan perubahan morfologi tubulus ginjal. Histologi hati mengalami sedikit perubahan sampai terjadi kerusakan hati dengan komplikasi dengan iskemia ginjal. Kombinasi pengikatan duktus biliaris dengan anoksia menyebabkan penurunan filtrasi glomerulus yang lebih besar (Sunderman, 1970).

#### **1.4. Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ligasi saluran empedu pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) sebagai hewan model sirosis hati terhadap gambaran histopatologi ginjal.

#### **1.5. Manfaat Penelitian**

Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi tentang gambaran histopatologi ginjal dari tikus putih jantan yang mengalami ligasi duktus biliaris sebagai usaha mendapatkan hewan model untuk sirosis hati.

#### **1.6. Hipotesa Penelitian**

Teknik ligasi duktus biliaris pada tikus putih jantan sebagai hewan model sirosis hati berpengaruh terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih jantan.

## **BAB II**

# **TINJAUAN PUSTAKA**

## **BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA**

### **2.1. Hati**

#### **2.1.1. Lokasi Hati**

Hati adalah organ terbesar dalam tubuh yang rapuh yang terletak di tempat paling terlindungi di abdomen, tersembunyi di belakang tulang rusuk dan di bawah sekat rongga badan antara dada dan perut. Hati pada tikus terbagi menjadi empat lobus yaitu lobus median atau lobus sistikus, lobus lateral kanan yang terbagi menjadi lobus kranial dan kaudal, lobus kiri besar dan lobus kaudal kecil (Loeb dan Quimby, 1989).

#### **2.1.2. Struktur Hati**

Hati diliputi oleh jaringan ikat fibrosa dan membentuk septa jaringan ikat tipis yang masuk ke dalam hati di daerah porta hepatis dan membagi hati dalam lobus dan lobulus (Leeson dkk, 1990). Lobulus hati merupakan unit fungsional dasar hati, dan tiap lobulus hati mengelilingi vena sentralis. Lobulus sendiri dibentuk oleh lempeng sel hepar yang terpisah oleh sinusoid-sinusoid. Sinusoid vena dibatasi oleh dua jenis sel yaitu sel endotel dan sel Kupffer besar, yang merupakan sel retikuloendotel yang mampu memfagositosis bakteri dan benda asing lain dalam darah (Guyton, 1986).

Di dalam segitiga Kiernan, ditemukan percabangan vena porta disamping pembuluh empedu dan percabangan arteri hepatis. Darah cabang arteri hepatis dan vena porta ini masuk ke dalam sistem kapiler hati yang dinamakan sinusoid. Darah berjalan dari segitiga Kiernan ke vena sentralis

(pertengahan lobuli) sedangkan empedu berjalan dalam arah sebaliknya. Keistimewaan hati ialah karena sirkulasi berlainan dari alat tubuh lain yaitu darah yang mengalir di dalam hati ialah  $\frac{2}{3}$  darah balik dan  $\frac{1}{3}$  darah nadi. Darah yang berasal dari daerah portal melewati hati tanpa pengaruh tekanan besar (Ressang, 1984).

Daya regenerasi sel hati sangat besar. Pada hati normal diketahui bahwa lobektomi sebesar 70 % pada hati mengakibatkan proliferasi sel hati yang sangat meningkat, sehingga dalam dua sampai tiga minggu bagian hati yang hilang dapat diganti kembali. Biasanya terlihat proliferasi pada sel sehat diantara sel yang mati. Hal ini sering mengakibatkan terjadinya nodulus proliferasi yang menonjol di permukaan hati. Telah diketahui pula bahwa untuk keperluan regenerasi, pemberian darah kepada hati dan pengaliran empedu harus berjalan secara sempurna. Hal ini dibuktikan dengan gangguan eksperimental pada sirkulasi darah dan aliran empedu yang mengakibatkan hilangnya daya sel hati untuk berproliferasi (Ressang, 1984).

### **2.1.3. Fungsi Hati**

Hati mempunyai fungsi yang sangat komplek. Beberapa fungsi hati yang penting dan perlu diketahui dapat digolongkan dalam empat golongan besar

#### **1. Fungsi Detoksifikasi**

Fungsi detoksifikasi dari hati di dalam tubuh dikerjakan oleh enzim yang diproduksi melalui mekanisme oksidasi, reduksi, hidrolisis atau konjugasi zat yang kemungkinan membahayakan, kemudian mengubah menjadi zat yang secara fisiologis tidak aktif. Zat endogen yang dapat dinetralisir oleh kerja enzim,

didetoksikasi hati antara lain indol, skatol, dan fenol yang merupakan hasil fermentasi bakteri dari asam amino dalam usus besar. Selain itu, zat eksogen seperti morfin, fenobarbital dan obat-obat lain juga mengalami detoksikasi di dalam hati (Price and Wilson, 1992). Hati dapat membuat tawar racun terutama yang berasal dari reruntuhan usus, toksin, kuman, hormon dan obat (Ressang, 1984).

## **2. Fungsi Sekresi Empedu**

Hati sebagai suatu kelenjar mengeluarkan sekresi yang berupa empedu ke dalam saluran pencernaan. Unsur utama empedu adalah air (97 %), elektrolit, garam empedu, fosfolipid, kolesterol dan pigmen empedu. Asam-asam empedu (asam kholik) dibentuk di dalam hati dari kolesterol, kemudian digabungkan dengan asam amino taurin atau glisin dan terbentuk sebagai garam natrium. Garam empedu ini mempermudah penyerapan lemak dan vitamin yang larut lemak dan mempermudah emulsi lemak di dalam usus (Ressang, 1984).

Garam empedu dibentuk oleh sel hati dalam bentuk garam glikokolat dan taurokolat, sebagai bahan baku adalah kolesterol baik kolesterol yang berasal dari diet maupun yang dibentuk oleh sel hati selama proses metabolisme lemak (Harper, 1987). Garam yang dihasilkan oleh sel hati akan mengalami konjugasi dengan glisin dan taurin, dan selanjutnya konjugat tersebut disekresikan ke dalam empedu (Subronto, 1985).

Pigmen empedu yaitu billirubin merupakan hasil akhir yang penting dari pemecahan haemoglobin, oleh karena itu sekresi dalam empedu merupakan salah satu fungsi hati yang sangat penting (Guyton, 1986).

### **3. Fungsi Metabolisme**

Fungsi ini memegang peranan penting antara lain fungsi metabolisme karbohidrat, lemak, protein, vitamin dan metabolisme tersebut tidak hanya terjadi didalam hati, tetapi juga ditempat lain (Guyton, 1986).

### **4. Fungsi Proteksi**

Hati mempunyai fungsi pertahanan tubuh. Fungsi ini dikerjakan oleh sel Kupffer. Sel ini bersifat fagositik yang dapat mengangkut 99 % atau lebih bakteri dalam aliran vena porta sebelum mereka sampai di sinusoid hati. Jumlah sel Kupffer dalam sinusoid meningkat bila terjadi peningkatan jumlah zat renik atau febris lain di dalam tubuh (Guyton, 1986).

## **2.2. Saluran Empedu**

Kandung empedu merupakan kantong berbentuk alpukat yang terletak tepat di bawah lobus kanan hati. Empedu yang disekresikan secara terus menerus oleh hati masuk ke saluran empedu kecil dalam hati. Saluran empedu yang kecil bersatu membentuk dua saluran besar yang keluar dari permukaan bawah hati sebagai duktus hepaticus kanan dan kiri, yang segera bersatu membentuk duktus hepaticus komunis (Price and Wilson, 1992). Duktus sistikus menggabungkan diri dengan duktus hepaticus untuk menjadi duktus koledokus yang bermuara ke dalam bagian ketiga duodenum (Soeparman, 1987).

Duktus koledokus berjalan di antara omentum minus, yang terletak anterior terhadap vena porta dan sebelah kanan arteri hepatica. Berjalan di belakang bagian pertama duodenum dalam alur pada belakang kaput pankreatis, memasuki bagian kedua duodenum (Sherlock, 1990). Duktus koledokus bersatu

dengan duktus pankreatikus membentuk ampula Vateri (bagian duktus yang melebar pada tempat menyatu) sebelum bermuara ke usus halus (Price and Wilson, 1992). Ampula membuat membran mukosa menonjol ke dalam untuk membentuk eminensia, papilla duodeni. Duktus biliar dan duktus pankreatikus bermuara terpisah ke dalam duodenum (Sherlock, 1990).

### **2.3. Sirosis Hati**

#### **2.3.1. Pengertian Sirosis Hati**

Sirosis hati ialah suatu penyakit hati dimana sirkulasi mikroanatomi pembuluh darah besar dan seluruh sistem arsitektur hati mengalami perubahan, menjadi tidak teratur dan terjadinya penambahan jaringan ikat (fibrosis) di sekitar parenkim hati yang mengalami regenerasi (Soeparman, 1987).

Sirosis hati merupakan penyakit hati menahun yang difus ditandai dengan adanya pembentukan jaringan ikat disertai nodul. Secara umum dimulai dengan adanya proses peradangan, nekrosis sel hati yang luas, pembentukan jaringan ikat dan usaha regenerasi nodul. Distorsi arsitektur hati akan menimbulkan perubahan sirkulasi mikro dan makro menjadi tidak teratur akibat penambahan jaringan ikat dan nodul tersebut (Noer, 1996).

Sirosis hati adalah pengerasan hati yang disebabkan oleh bermacam sebab yang merusak hati secara menahun. Pengerasan hati terjadi karena kehilangan parenkim, disusul dengan pembentukan jaringan parut secara luas disamping itu terjadi regenerasi dan hiperplasi jaringan hati yang tetap hidup. Jaringan parut yang terjadi dan regenerasi menyebabkan struktur hati berubah. Kerusakan sel hati juga disertai kerusakan jaringan mesodermal, endotel sel

Kupffer dan serabut pre kollagen. Sirosis hati baru terjadi kalau ada kapiler dan jaringan prekolagen (Gitterfasern) yang rusak (Ressang,1984).

### **2.3.2. Etiologi**

Ada dua macam sirosis biliaris yang disebabkan oleh kolestasis yaitu sirosis biliaris primer dan sekunder. Sirosis biliaris primer adalah keadaan destruktif granulomatososa progresif pada duktus bilier intrahepatik. Etiologi tidak diketahui tetapi penyakit ini disertai dengan gangguan imunologi yang hebat dan hal ini telah dihubungkan ke perusakan saluran empedu (Sherlock, 1995).

Sirosis biliaris sekunder adalah dekstruksi sel hati yang dimulai di sekitar saluran empedu. Penyebab obstruksi saluran empedu secara umum disebabkan oleh batu empedu, benda asing seperti parasit yang terdapat dalam saluran empedu, stenosis pada saluran empedu karena neoplasma atau fibrosis periduktus dan radang pankreas (Mc Gavin dkk, 2001).

Kerusakan sel hati yang dimulai di sekitar duktus biliaris akan menimbulkan pola sirosis yang dikenal sebagai sirosis biliaris. Penyebab sirosis biliaris yang paling umum adalah obstruksi biliaris posthepatik. Stasis empedu menyebabkan penumpukan empedu di dalam massa hati dengan akibat kerusakan sel hati. Terbentuk lembar fibrosa di tepi lobulus, hati membesar, keras, bergranula halus dan berwarna kehijauan (Price dan Wilson, 1992).

Sirosis biliaris terjadi akibat cedera atau gangguan dengan meligasi duktus biliaris sehingga terjadi obstruksi berkepanjangan sistem biliaris intrahepatik atau ekstrahepatik. Kelainan ini berkaitan dengan gangguan ekskresi empedu, destruksi parenkim hati dan fibrosis progresif. Sirosis biliaris primer

ditandai oleh peradangan kronik dan obliterasi fibrosa duktulus empedu intrahepatik, sedangkan sirosis biliaris sekunder disebabkan oleh obstruksi duktus koledokus atau cabang utama parsial atau total yang memanjang (Harrison, 2000).

Penyebab tersering kolestasis intrahepatik adalah penyakit hepatoseluler, dimana sel parenkim hati mengalami kerusakan akibat virus hepatitis atau berbagai jenis sirosis. Penyebab tersering kolestasis ekstrahepatik adalah sumbatan batu empedu, sering pada ujung bawah duktus koledokus (Price and Wilson, 1992). Dengan teknik ligasi duktus biliaris (LDB) diharapkan akan terjadi obstruksi anatomis atau mekanis pada saluran empedu. Penyumbatan saluran empedu paling sering disebabkan oleh batu tumor atau struktura (Harrison, 2000).

### **2.3.3. Manifestasi Klinik**

Keluhan pasien sirosis hati tergantung pada fase penyakit yang diderita. Gejala kegagalan ditimbulkan oleh keaktifan proses hepatitis kronik yang masih berjalan bersamaan dengan sirosis hati yang telah terjadi. Proses penyakit hati yang berlanjut sulit dibedakan hepatitis kronik aktif yang berat dengan permulaan sirosis yang terjadi (sirosis hati) (Noer, 1996)

Stadium sirosis hati dapat dibagi dua yaitu stadium sirosis kompensasi dan stadium dekompensasi. Sirosis hati dapat berlangsung tanpa suatu siptom untuk waktu yang lama. Pada beberapa penderita bahkan dapat tidak terdiagnosis selama hidup dan baru pada autopsi diketahui menderita sirosis. Dalam stadium kompensasi, diagnosis sirosis hati sering hanya dapat dibuat pada waktu evaluasi faal hati pada penderita yang tersangka menderita hepatitis kronik (Soeparman,

1987). Pada stadium ini pasien tidak mengeluh sama sekali atau bisa juga keluhan yang tidak khas seperti pasien merasa tidak bugar atau fit, merasa kurang kemampuan kerja, selera makan berkurang, perasaan perut kembung, mual, kadang muncet atau konstipasi, berat badan menurun, kelemahan otot dan perasaan cepat lelah akibat deplesi protein atau penimbunan air di otot. Berat badan menurun, pengurangan masa otot terutama berkurangnya otot daerah pektoralis mayor. Pada stadium dekompensasi, pasien sirosis dalam fase ini diagnosis sudah dapat ditegaskan dengan pemeriksaan klinis, laboratorium dan pemeriksaan penunjang lain. Ikterus dengan air kemih berwarna seperti teh pekat mungkin disebabkan proses penyakit yang berlanjut atau transformasi kearah keganasan hati, dimana tumor akan menekan saluran empedu atau terbentuk trombus saluran empedu intrahepatik (Noer, 1996).

Banyak pasien sirosis biliaris primer asimtomatik, dan penyakit pertama kali diketahui berdasarkan peningkatan kadar fosfatase alkali serum sewaktu pemeriksaan penapisan rutin. Pada fase awal penyakit, sewaktu pasien asimtomatik atau hanya mengeluh gatal, pemeriksaan fisik mungkin normal, selanjutnya timbul ikterus dengan keparahan yang bervariasi, hiperpigmentasi, xantelasma serta xantoma tendinosum dan planar, hepatomegali sedang sampai berat, splenomegali. Tanda klinis lain juga ditemukan seperti nyeri tulang, tanda kompresi vertebra, ekimosis, glositis, dermatitis, osteomalasia akibat penurunan penyerapan vitamin D, namun osteoporosis lebih sering ditemukan (Harrison, 2000).

Manifestasi utama dan lanjut dari sirosis yang timbul adalah sebagai akibat dari dua gangguan fisiologis yaitu payah hati dan hipertensi portal. Manifestasi payah hepatoseluler adalah ikhterus, oedema perifer, cenderung mengalami perdarahan dan ensefropati hepatic. Gambaran klinik yang bergantung pada hipertensi portal adalah splenomegali, varises oesofagus dan lambung serta kelainan sirkulasi kolateral lain (Price dkk, 1984).

#### 2.3.4. Patogenesis

Sirosis biliaris primer sering dibagi menjadi empat stadium berdasarkan temuan morfologik. Lesi yang paling dini (stadium I) disebut *kolangitis destruktif monosupuratif kronik*, merupakan proses peradangan nekrotikans pada triad portal. Proses ini ditandai oleh kerusakan duktulus biliaris kecil dan sedang, fibrosis ringan dan stasis empedu. Kadang ditemukan granuloma periduktus dan folikel limfe dekat duktus biliaris yang rusak. Kemudian, infiltrat peradangan berkurang, jumlah duktus biliaris menurun, dan duktulus biliaris yang lebih kecil berproliferasi (stadium II). Perkembangan selama beberapa bulan sampai tahun menyebabkan penurunan duktus intralobularis, hilangnya sel hati, dan fibrosis periportal yang meluas menjadi jalinan jaringan parut (stadium III). Pada stadium IV terbentuk sirosis yang dapat bersifat mikronoduler atau makronoduler (Harrison, 2000). Pada sirosis biliaris sekunder, obstruksi total pada aliran empedu menyebabkan tekanan balik ke seluruh sistem empedu dan selama beberapa minggu akan timbul reaksi inflamasi akut ditandai dengan edema sehingga menimbulkan pembesaran di daerah porta serta infiltrat inflamasi berisi leukosit berinti segmen pada saluran empedu.

Penumpukan pigmen empedu dalam sel hati dan penyumbatan yang disertai trombus empedu di kanalikulus empedu dapat menimbulkan perubahan di parenkim. Perubahan yang terjadi adalah (1) perubahan degenerasi pada sel hati yang ditandai dengan pembengkakan, kadang disertai lisis dan pengerutan eosinofilik, (2) perubahan pada sel Kuppfer yang mengalami pembengkakan reaktif, (3) suatu infiltrat radang yang sedikit polimorfik (Gips dan Wilson, 1989).

## **2.4. Ginjal**

Ginjal merupakan organ utama yang berfungsi sebagai sekretoris dalam mengeluarkan produk sisa metabolisme yang terlarut dalam air dan semua substansi yang diserap dari saluran pencernaan yang tidak dapat dimetabolisme dan tidak dibutuhkan tubuh (Ganong, 1987).

### **2.4.1. Fisiologis Ginjal**

Ginjal adalah sepasang organ berbentuk kacang yang terletak di belakang peritoneum dengan bagian sebelah kiri lebih kaudal. Tiap ginjal terdiri dari lapisan luar yang disebut korteks renalis dan bagian dalam yang disebut medulla (Loeib dan Monroe, 1997).

Ginjal terdiri dari satuan fungsional yang disebut nefron, berjumlah kurang lebih satu juta nefron. Tiap nefron terbagi lagi atas glomerulus, lengkung Henle dan tubulus (Ganong, 1987). Glomerulus adalah invaginasi jalinan kapiler ke dalam ujung buntu nefron yang melebar dibungkus oleh kapsula Bowman. Pada kapsula ini terdiri atas lapisan dalam atau visceral yang melapisi glomerulus dan suatu lapisan luar atau parietal. Antara dua lembar kapsula Bowman terdapat

ruang kapsuler yang menerima cairan yang difiltrasi melalui dinding kapiler dan lapisan visceral (Loeb dan Quimby, 1989).

Tubulus yang langsung berhubungan dengan kapsula Bowman dinamakan tubulus kontortus proksimalis dan bertempat di dalam korteks, dilapisi oleh sel kuboid dengan inti bulat. Fungsi sel tubulus ini terutama sebagai absorpsi (Ressang, 1984).

#### **2.4.2. Fungsi Ginjal**

Ginjal dalam menjalankan fungsi melalui tiga proses yaitu filtrasi oleh glomerulus, reabsorpsi dan sekresi oleh tubulus. Menurut Ganong (1987) dan Guyton (1984) menyebutkan fungsi bahwa ginjal antara lain (1) mengatur elektrolit cairan ekstraseluler dengan jalan filtrasi oleh glomerulus dan reabsorpsi serta sekresi oleh tubulus (2) mengatur keseimbangan asam basa melalui sekresi hidrogen dan elektrolit (3) mengekresikan hasil metabolisme tubuh yang tidak berguna, terutama sisa metabolisme protein seperti urea, kreatinin, asam urat, dan amonia (4) mengatur tekanan osmotik ekstraseluler dengan mengatur ekresi air dan NaCl. Kerusakan ginjal menyebabkan ginjal tidak dapat mengekresikan hasil metabolisme yang tidak berguna bagi tubuh.

#### **2.4.3. Gangguan Fungsi Ginjal Akibat Sirosis Hati**

Pada penyakit sirosis hati, jaringan fibrosa dalam jumlah yang sangat banyak timbul di dalam struktur hati, merusak banyak sel parenkim dan selanjutnya berkontraksi di sekitar pembuluh darah. Terbentuknya jaringan

fibrosa tersebut sangat menghalangi aliran darah porta melalui hati (Pambudi, 2004).

Bila aliran darah porta dihambat dengan perlahan-lahan, seperti yang terjadi pada sirosis hati yang berkembang dengan perlahan, timbul pembuluh-pembuluh kolateral yang besar diantara vena porta dan sistemik dan yang paling penting adalah kolateral dari vena lien ke vena esofagus. Kolateral ini sering menjadi sedemikian besar sehingga mereka menonjol kedalam lumen esofagus yang disebut varises esofagus.

Mukosa esofagus yang terletak di atas varises ini mengalami erosi, erosi tersebut menembus sampai ke dalam varises dan menyebabkan perdarahan hebat. akibat lain penyumbatan darah porta yang turut berperan terhadap kebocoran cairan dan protein ke dalam ruang peritoneal, suatu kondisi yang disebut asites.

Hal tersebut di atas menyebabkan suatu penurunan curah jantung yang mempunyai kecenderungan untuk menurunkan aliran darah dan tekanan glomerulus di dalam ginjal karena menurunnya tekanan arteri dan konstiksi simpatis yang hebat pada arteriol aferen ginjal sehingga kecepatan filtrasi glomerulus menjadi kurang dari normal (Guyton, 1994).

# **BAB III**

## **MATERI DAN METODE PENELITIAN**

## **BAB 3. MATERI DAN METODE PENELITIAN**

### **3.1. Tempat dan Waktu Penelitian**

Penelitian ini dilakukan di kandang laboratorium biokimia Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga Surabaya. Waktu penelitian pada bulan Februari 2004 sampai Maret 2004.

### **3.2. Materi Penelitian**

#### **3.2.1. Hewan Penelitian**

Hewan penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan sebanyak 35 ekor berumur tiga bulan dengan berat badan 225 sampai 250 gram.

#### **3.2.2. Bahan dan Alat Penelitian**

Bahan penelitian yang digunakan adalah sebagai berikut : Alkohol 70%, xylazine, ketamine, antibiotik viccilin, betadine, aquabidest steril, formalin 10%, benang Prolene 3/0 dan benang silk 2/0.

Alat yang digunakan adalah : Kandang berupa bak plastik sebanyak 35 buah, tempat pakan dan minum sebanyak 35 buah, timbangan, kertas label, tensoplast, kasa hydrophil, *hypafix*, *sprit disposable 5 cc*, *sprit disposable 3 cc*, peralatan operasi dan tabung plastik sebanyak 35 buah.

#### **3.2.3. Sampel yang diperiksa**

Sampel yang diperiksa berupa organ ginjal dari 35 ekor tikus putih jantan.

### **3.3. Metode Penelitian**

#### **3.3.1. Perlakuan Hewan Percobaan.**

Hewan coba yang digunakan adalah tikus putih jantan berjumlah 35 ekor yang dibagi dalam 5 kelompok dengan satu macam perlakuan yaitu melakukan teknik ligasi duktus biliaris. Pengamatan dilakukan pada setiap minggu dengan waktu pengamatan sebagai berikut :

PO : Kelompok kontrol yang terdiri dari 7 ekor tikus putih jantan tanpa ligasi duktus biliaris. Pembedahan pada minggu pertama.

P1 : Kelompok perlakuan yang terdiri dari 7 ekor tikus putih jantan dengan ligasi duktus biliaris. Pembedahan pada minggu pertama.

P2 : Kelompok perlakuan yang terdiri dari 7 ekor tikus putih jantan dengan ligasi duktus biliaris. Pembedahan pada minggu kedua.

P3 : Kelompok perlakuan yang terdiri dari 7 ekor tikus putih jantan dengan ligasi duktus biliaris. Pembedahan pada minggu ketiga.

P4 : Kelompok perlakuan yang terdiri dari 7 ekor tikus putih jantan dengan ligasi duktus biliaris. Pembedahan pada minggu keempat.

#### **3.3.2. Teknik Ligasi**

Pada ligasi duktus biliaris, tikus putih terlebih dahulu diberi antibiotika viciline (0,15 mg/100 gram BB) kemudian baru dianestesi dengan campuran xylazine (30 mg/kg BB) dengan ketamine HCL (4 mg/kg BB) secara intramuskular (UTHSCSA Lab. Animal Program). Setelah melakukan desinfeksi pada daerah midline abdominal, dilakukan insisi midline untuk mencapai duktus

biliaris dalam rongga abdomen. Setelah duktus biliaris dapat diisolasi, dilakukan dua ligasi dengan menggunakan benang prolene 3/0 pada daerah sepanjang duktus biliaris dengan diameter 2-3 mm dan daerah diantara kedua ligasi dipotong untuk mendapatkan obstruksi duktus biliaris secara total. Setelah itu dilanjutkan penutupan linea alba dengan menjahit sederhana terputus dengan benang prolene 3/0. Proses ligasi duktus biliaris diakhiri dengan menjahit matras silang daerah insisi pada garis tengah dengan benang silk 2/0. Kemudian luka bekas jahitan didesinfeksi kembali dengan betadine dan diakhiri penutupan luka dengan hypafix (Lechner dkk, 1998). Tikus putih kontrol hanya mengalami laparotomi dengan insisi dan penjahitan kembali daerah garis tengah tanpa dilakukan ligasi duktus biliaris.

### **3.3.3. Pengambilan Sampel**

Tikus putih dikorbankan dengan cara dianastesi overdosis menggunakan eter dalam lemari kaca, kemudian dibedah pada daerah midline. Setelah itu dilakukan pengambilan organ ginjal, kemudian dimasukkan ke dalam tabung plastik yang terlebih dahulu diisi dengan formalin 10% sebagai bahan fiksasi. Selanjutnya organ dikirim ke laboratorium patologi untuk dibuat preparat histopatologi.

### **3.3.4. Pemeriksaan Preparat**

Pemeriksaan preparat ginjal dilakukan dengan cara mengamati perubahan seluler yang terjadi pada ginjal . Pengamatan dilakukan pada masing-masing lapangan pandang mulai dari sudut kiri, kanan, bagian atas, bagian bawah

serta bagian tengah dari preparat histopatologis di bawah mikroskop dengan perbesaran 100 dan 400X. Jika dalam lima lapang pandang pada satu preparat didapatkan tiga atau lebih lapang pandang yang mengalami perubahan maka dianggap dalam satu preparat mengalami perubahan (dinilai positif satu pada tiap kerusakan) tetapi jika kurang dari tiga lapang pandang yang mengalami perubahan maka dalam satu preparat dianggap tidak mengalami perubahan (kerusakan). Derajat kerusakan ginjal terbagi menjadi beberapa tingkatan (Jones dkk,1983) yaitu:

Nilai 0 : Apabila sel ginjal normal, tidak terjadi perubahan

Nilai 1 : Apabila terjadi *degenerasi tubulus*

Nilai 2 : Apabila terjadi *nekrose tubulus*

Nilai 3 : Apabila terjadi *Glomerulonefritis*

### **3.4. Analisa Data**

Pemeriksaan histopatologi dilakukan dengan pengamatan lima lapangan pandang kemudian nilai skor lima lapangan pandang diambil rerata. Hasil rerata ini kemudian dievaluasi dengan kriteria skor.

Perubahan yang terjadi dicatat dan dikumpulkan sebagai data hasil penelitian dengan asumsi bahwa semakin tinggi nilai skor maka semakin berat kerusakan ginjal yang terjadi. Data yang didapat dianalisa dengan menggunakan uji *Kruskal Wallis*. Apabila terdapat perbedaan yang nyata dilakukan dengan memakai uji pasangan berganda (Daniel, 1989).

# **BAB IV**

## **HASIL PENELITIAN**

## BAB 4. HASIL PENELITIAN

Pengaruh ligasi duktus biliaris pada tikus putih terhadap perubahan gambaran histopatologi ginjal, dapat dilihat pada Tabel 4.1.

**Tabel 4.1.** Rerata (X) ± SD (Standart Deviasi) kerusakan ginjal antara Kelompok perlakuan.

Perlakuan	Rata-rata ± SD
P0	0 <sup>a</sup>
P1	1.86 <sup>b</sup> ± 0.86
P2	3.43 <sup>c</sup> ± 1.40
P3	4.43 <sup>d</sup> ± 1.23
P4	5.28 <sup>e</sup> ± 1.16

Keterangan : Superskrip yang berbeda dalam kolom yang sama menunjukkan perbedaan yang nyata (  $P \leq 0,05$  )

P0 : Kelompok perlakuan tanpa ligasi duktus biliaris, pengamatan minggu pertama.

P1 : Kelompok perlakuan ligasi duktus biliaris, pengamatan minggu pertama.

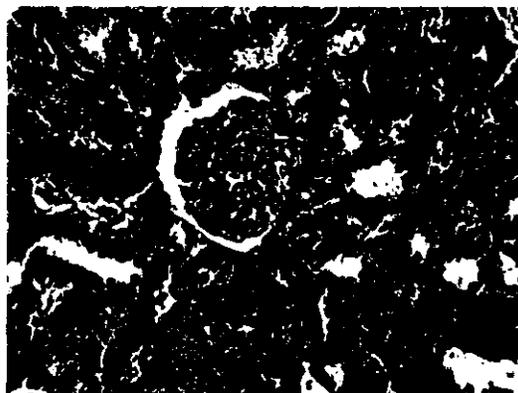
P2 : Kelompok perlakuan ligasi duktus biliaris, pengamatan minggu ke dua.

P3 : Kelompok perlakuan ligasi duktus biliaris, pengamatan minggu ke tiga.

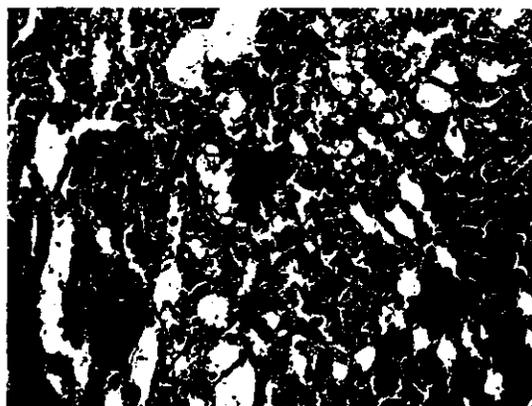
P4 : Kelompok perlakuan ligasi duktus biliaris, pengamatan minggu ke empat.

Pada Uji Kruskal Wallis diperoleh hasil  $H_{hitung} (33.25) > H_{tabel (0.05)} (9.49)$ , maka dilanjutkan dengan uji pasangan berganda (uji Z) 5%. Tampak pada kelompok ontrol P0 ginjal tidak mengalami kerusakan berbeda nyata dengan kelompok perlakuan P1 yang mengalami kerusakan terendah, berbeda nyata dengan kelompok perlakuan P2, berbeda nyata dengan kelompok perlakuan P3, berbeda nyata dengan kelompok perlakuan P4. Kerusakan terparah ditunjukkan pada perlakuan P4 yg mengalami ligasi duktus biliaris selama empat minggu.

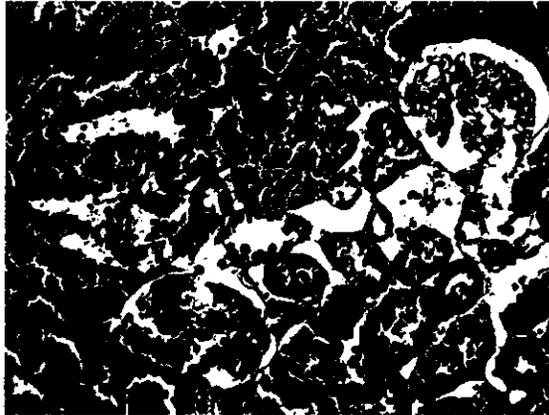
Gambar histopatologi ginjal akibat ligasi duktus biliaris dapat dilihat pada gambar 4.1 – 4.4



Gambar 4.2. Mikroskopis cortex ginjal normal  
Pewarnaan HE, pembesaran 100 X



Gambar 4.4. Degenerasi tubulus pada ginjal  
Pewarnaan HE, pembesaran 100 X.



Gambar 4.5. Tubulus pada ginjal yg mengalami nekrosis  
Pewarnaan HE, pembesaran 100 X.



Gambar 4.6. Glomerulonefritis pada ginjal  
Pewarnaan HE, pembesaran 100 X.

# **BAB V**

## **PEMBAHASAN**

## BAB 5. PEMBAHASAN

Hasil pemeriksaan mikroskopis histopatologi ginjal didapatkan bahwa pengikatan ligasi pada duktus biliaris berpengaruh nyata terhadap perubahan gambaran histopatologi ginjal. Pada perlakuan kelompok P0 (tanpa ligasi duktus biliaris) gambaran histopatologi masih normal karena sistem metabolisme masih normal. Perubahan gambaran histopatologi ginjal mulai terjadi pada perlakuan kelompok P1 (ligasi duktus biliaris, pengamatan minggu pertama) ditandai dengan terjadi degenerasi pada tubulus. Pada pemeriksaan mikroskopis terlihat lumen tubulus menyempit, adanya akumulasi produk-produk metabolisme sel seperti air, lemak, protein dan glikogen. Menurut Ressay (1984) degenerasi hidrofik disebabkan oleh gangguan metabolisme air dan protein dalam sel. Pada kelompok P2 (ligasi duktus biliaris, pengamatan minggu kedua) gambaran histopatologi menunjukkan tubulus sudah mengalami nekrosis yang ditandai dengan bentuk epitel yang sudah tidak beraturan. Kerusakan ginjal semakin parah pada kelompok perlakuan P3 dan P4, hasil pemeriksaan histopatologi menunjukkan hampir semua preparat menunjukkan glomerulonefritis, bentuk kapsula Bowman juga tidak beraturan (terjadi perlekatan).

Adanya obstruksi duktus biliaris mengganggu pembentukan getah empedu dengan menghalangi aliran sehingga terjadi pelebaran duktus biliaris yang secara langsung mempengaruhi duktus biliaris sehingga memberi dampak kanalikulus melebar. Aliran empedu yang tersumbat menyebabkan cairan empedu yang

terbentuk dan volume bertambah sampai tekanan mencapai 25 cm air. Tekanan ini memungkinkan difusi balik garam empedu keluar dari saluran (Sodeman, 1995).

Luka akibat stasis empedu terjadi secara terus menerus pada sel hati sedangkan kemampuan untuk beregenerasi terbatas menyebabkan perkembangan atau terbentuk fibrosa yang sangat hebat di dalam struktur hati. Fibrosis hati terjadi sebagai respon injuri hati merupakan perkembangan dari penyakit hati kronik akibat inflamasi berulang, sehingga arsitektur normal hati diganti jaringan parut. Akibat ada perluasan fibrosis hati mempunyai resiko komplikasi klinik berupa hipertensi portal (Muchayat, 2004).

Menurut Akbar (2001), pada hipertensi portal terjadi hambatan aliran darah porta maupun resistensi aliran vascular lain. Bila aliran darah porta dihambat dengan perlahan, aliran darah vena sistemik menuju jantung menjadi berkurang. Hal tersebut mempunyai kecenderungan untuk menurunkan aliran darah dan tekanan glomerulus di dalam ginjal karena tekanan arteri yang menurun dan konstriksi simpatis yang hebat pada arteriol aferen ginjal. Hasil akhir, kreatinin tidak dapat secara sempurna dikeluarkan oleh ginjal ke dalam urin dan jumlah dalam darah meningkat (Guyton, 1994).

Beberapa pengamatan dalam penelitian tentang kerusakan hati dan kolemia, menunjukkan hubungan antara penurunan fungsi hati dan fungsi abnormal ginjal. Berdasarkan hasil penelitian, kolemia pada kelinci yang diakibatkan oleh ligasi duktus biliaris menyebabkan perubahan morfologi tubulus ginjal. Histologi mengalami sedikit perubahan sampai kerusakan hati mengalami komplikasi dengan iskemia ginjal. Kombinasi pengikatan duktus biliaris dengan

anoksia menyebabkan penurunan filtrasi glomerulus yang lebih besar (Sunderman, 1970).

Fungsi glomerulus adalah membentuk ultrafiltrat plasma dan membebaskan ke segmen tubulus. Perubahan yang terjadi pada glomerulus yaitu permeabilitas glomerulus bertambah, yang berakibat terjadi penyerapan kembali zat ke dalam epitel tubuli. Hal ini mengakibatkan degenerasi sel epitel (Ressang, 1984).

Brenner dan Hostetter (1982) menyatakan bahwa urea dan kreatinin merupakan metabolisme protein yang pembuangannya diatur oleh ginjal yang difiltrasi glomerulus. Kerusakan pada glomerulus menyebabkan laju filtrasi glomerulus menurun sehingga urea dan kreatinin akan menumpuk dalam plasma darah. Ekresi urea dan kreatinin melalui urin merupakan fungsi ginjal yang sangat penting sehingga kenaikan konsentrasi urea dan kreatinin dalam darah dikaitkan dengan adanya gangguan fungsi ginjal (Kaneko dan Cornelius, 1971).

Dengan ada ligasi pada duktus biliaris maka fungsi dari ginjal juga ikut terganggu. Hal ini dapat dibuktikan pada P1 (ligasi selama satu minggu) derajat kerusakan yang terjadi terendah dan semakin meningkat sesuai lama terjadinya ligasi. Semakin lama waktu ligasi duktus biliaris maka kerusakan yang terjadi akan semakin parah dan jika ginjal sudah rusak total maka ginjal tidak akan berfungsi dengan normal.

Kerusakan pada ginjal diperkuat oleh pengamatan yang dilakukan pada histopatologi hati (Lampiran 4). Hati sudah mengalami kerusakan pada minggu pertama yang histopatologi hati menunjukkan sel membesar, jumlah sel Kupfer

meningkat pada sinusoid hati. Kerusakan hati meningkat pada minggu kedua dan terus meningkat pada minggu ketiga sampai terjadi sirosis hati pada minggu keempat yang mana pada histopatologi hati sudah tidak ditemukan lagi sel hati yang berbentuk normal disertai pembentukan fibrosis (Pambudi, 2004)

# **BAB VI**

## **KESIMPULAN DAN SARAN**

## **BAB 6. KESIMPULAN DAN SARAN**

### **6.1. Kesimpulan**

Teknik ligasi pada duktus biliaris memberikan pengaruh yang sangat nyata terhadap kerusakan ginjal ditunjukkan perubahan pada gambaran histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus Norvegicus*) jantan .

### **6.2. Saran**

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai sirosis hati dengan obyek atau organ selain ginjal.

## RINGKASAN

**Dodit Iswanto. Pengaruh Ligasi Duktus Biliaris Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Sebagai Hewan Model Sirosis Hati Terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal, dibawah bimbingan Bapak Mufasirin, drh., M.Si selaku dosen pembimbing pertama dan Bapak Adi Prijo Rahardjo, drh, M.Si selaku dosen pembimbing kedua.**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran histopatologi ginjal tikus putih jantan akibat teknik ligasi duktus biliaris dengan interval satu minggu selama empat minggu.

Hewan coba yang digunakan adalah 35 tikus putih jantan, hewan coba ini dibagi menjadi lima kelompok perlakuan dengan tiap kelompok terdiri dari tujuh ekor . Kelompok P0 (kontrol) yaitu tanpa ligasi duktus biliaris dengan pembedahan minggu pertama, kelompok P1 yaitu dengan ligasi duktus biliaris selama satu minggu, kelompok P2 yaitu dengan ligasi duktus biliaris selama dua minggu, kelompok P3 yaitu dengan ligasi duktus biliaris selama tiga minggu, dan kelompok P4 yaitu dengan ligasi duktus biliaris selama empat minggu. Pembedahan dilakukan untuk mengambil ginjal kemudian dibuat preparat histopatologi, untuk mengetahui perubahan histologi ginjal yang meliputi degenerasi tubulus, nekrosis tubulus dan glomerulonefritis.

Peubah yang diamati adalah histopatologi ginjal yang diambil dari setiap kelompok perlakuan. Data yang didapat kemudian dianalisis dengan uji Kruskal Wallis, bila terdapat perbedaan dilanjutkan dengan uji pasangan berganda (uji Z).

Hasil penelitian menunjukkan kelompok perlakuan P0 belum menunjukkan perubahan atau kerusakan pada ginjal. Perubahan baru terjadi pada perlakuan P1 yang meningkat secara signifikan pada kelompok perlakuan P2 dan P3. Kerusakan terparah ditunjukkan kelompok perlakuan P4 yang mengalami ligasi duktus biliaris selama empat minggu.

## DAFTAR PUSTAKA

**DAFTAR PUSTAKA**

- Brenner, B. M and T. H. Hostetter. 1982. Gangguan Fungsi Ginjal. Dalam: Thorn, Adam, Brawnward, Isselbacher dan Peterdorf ed. Principles of Internal medicine, edisi 9. Penerbit Buku Kedokteran E.G.C. Jakarta, 6-9.
- Daniel. W. N. 1989. Statistika Non Parametrik Terapan. Alih bahasa A. T. Kuncoro. Penerbit PT Gramedia. Jakarta.
- Datau. E. A. Singgih. 2002. Hepatoma dan Sindrom Hepatorenal. SMF Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran. Universitas Sam Ratulangi.
- Fitts, DA., J.R. Lane, E.M. Starbuck and Chi Oei-Li. 1999. Drinking and Blood Pressure During Sodium Depletion or ANG II Infusion IN Chronic Cholestatic Rats. Am. J> Phys. Regul. Integr. (276) :23-31.
- Ganong, W. F. 1983. Review of Medical Physiology. 10<sup>th</sup>. Ed. Diterjemahkan: Srigandono, B; Praseno, K. Gadjah Mada Univercity Press. Yogyakarta.
- Gips, C. H and J. H.P. Wilson. 1989. Diagnosis dan Terapi Penyakit Hati dan Empedu. Diterjemahkan Ilyas Effendi. Penerbit Hipokrates. Jakarta. 84-90.
- Guyton, A.C. 1986. Text Book of Medical Physiology. 5 Ed. W. B. Saunders Company. Philadelphia. London and Toronto.70-95.
- Harper, H. A. Rodwell, V. W. Mayes, P. A. And Granner D. K. 1987. Biokimia (Review of Biochemistry). Edition 20. E. G. C. Penerbit Buku Kedokteran. Jakarta. 437-451
- Harrison. 2000. Prinsip-prinsip Ilmu Penyakit Dalam (Horrison's Principles of Internal Medicine). Volume 4. Edisi 13. Penerbit Buku Kedokteran. ECG. Jakarta.1773-1809
- Jones, Thomas Carlyle and Ronald Duncan Hunt. 1983. Veterinary Pathology. Fifth Edition. Lea Febiger, Philadelphia
- Kaneko, J. J. 1989. Clinical Biochemistry of Domestic Animal, 4<sup>th</sup> end. Vol II. Academic Press. New York 71-78
- Leib, M. S and W. F. Monroe. 1997. Practical Small Animal Internal Medicine. W. B. Saunders Company. Philadelphia. London and Toronto. 284

- Lechner, Valasquez and Knudsen. 1998. Biliary Cholestasis and Endotoxemia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. Vol 1577
- Leeson, C.R., Leeson, T.S. and Anthony, A.P. 1989. *Buku Ajar Histologi*. Alih Bahasa Yan Tambayong, dkk. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. 159-179
- Loeb, W. F. and F. W. Quimby. 1989. *The Clinical Chemistry of Laboratory Animal*. Pergamon Press. New York. 90; 339: 460-464
- Mc Gavin, M.D., W.C. Carlton and J.F. Zachary. 2001. *Spesial Veterinary Pathology*. 3 ed. Mosby Inc, USA. 81; 117
- Muchayat, Siti. 2004. *Fibronectine Serum sebagai Biomarker Prediktor Fibrosis pada Penderita Kronik Hepatitis dan Sirosis Hati*. Lembaga Penelitian Universitas Gadjah Mada. Yogyakarta
- Noer, S., Hushada, Y., Rahardja, H dan Budihusodo, U. 1996. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jilid 1 edisi Ketiga. Penerbit Balai Penerbit FKUI. Jakarta
- Niwa, T., Y. Nimura and I. Niki. 2001. Lack of Effect of Incretin Hormones on Insulin Release from Pancreatic Islets in the Bile Duct Ligated rats. *Clinical Science*. (98) : 59-64
- Price, S. A. and L. Mc. Carty Wilson. 1984. *Pathophysiology*. 2<sup>nd</sup>. Ed. Diterjemahkan Adji Dharma. Patofisiologi. EGC. Penerbit Buku Kedokteran. Jakarta. 197-200; 342-344.
- Pambudi, Ali. 2004. *Skripsi Pengaruh Ligasi Duktus Biliaris pada Tikus Putih Jantan Sebagai Hewan Model Sirosis Hati Terhadap gambaran Histopatologi Hati*. Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Airlangga. 21-26
- Ressang, A. A. 1984. *Patologi Khusus Veteriner*. Edisi Ke dua. 49-50 ; 67-71
- Sherlock, S., 1995. *Diseases of The Liver and Biliary System*. Alih Bahasa Petrus Andrianto. *Penyakit Hati dan Saluran Empedu*. Widya Medika. Jakarta. 49-50; 430.
- Sodeman, 1995. *Patofisiologi Sodeman: Mekanisme Penyakit (Pathologic Physiology Medicasm of Disease) / Sodeman dan Sodeman*; editor Joko Suyono. Edisi 7. Jakarta: Hipokrates. 563-614
- Soeparman. 1987. *Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi kedua. Penerbit Balai Penerbit FKUI. Jakarta. 617-622.

Subronto. 1985. Ilmu Penyakit Ternak I. Gajah Mada Press. Yogyakarta. 135-137.

Sunderman, F. W. 1970. Disease of the Kidney. Warren H. Green Inc., USA. 546-547.

Underwood, J. C. E. 1994. Patologi Umum dan Sistemik. Edisi II. Diterjemahkan Sarjadi. Penerbit Buku Kedokteran ECG. Jakarta. 484

# LAMPIRAN

## **Lampiran 1. Pembuatan sediaan histopatologi**

Pembuatan sediaan histopatologi ini dilakukan di Laboratorium Patologi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya, dengan cara sebagai berikut :

### **a. Fiksasi dan pencucian**

Bertujuan untuk menghentikan proses metabolisme jaringan, mematikan kuman dan bakteri, menjadikan jaringan lebih keras sehingga mudah dipotong, mencegah terjadinya degenerasi.

Cara kerja :

- Setelah diseksi, organ ginjal diambil dan dimasukkan dalam formalin 10 % sekurang-kurangnya 24 jam.
- Organ ginjal dipotong dengan ketebalan 0,5 cm.
- Kemudian dilakukan pencucian dengan air mengalir selama 30 menit.

### **b. Dehidrasi dan Clearing**

Bertujuan untuk menarik air dari jaringan, membersihkan dan menjernihkan jaringan.

Cara kerja :

Organ yang telah dicuci air, dimasukkan dalam reagen dengan urutan alcohol 70 persen, 80 persen, 90 persen, 96 persen, alcohol absolut I, II masing-masing 30 menit.

**c. Infiltrasi**

Bertujuan untuk menginfiltrasi jaringan dengan parafin, parafin akan menembus ruang antar sel dan dalam sel sehingga jaringan lebih tahan terhadap pemotongan.

Cara kerja :

- Organ ginjal dimasukkan dalam parafin I yang masih cair.
- Dimasukkan dalam oven pada suhu  $60^{\circ}\text{C}$  selama 30 menit.
- Pindahkan ke parafin II yang masih cair.
- Pindahkan kedalam oven pada suhu  $60^{\circ}\text{C}$  selama 30 menit.

**d. Pembuatan Blok Parafin**

Bertujuan supaya jaringan mudah dipotong.

Cara kerja :

- Disiapkan beberapa cetakan besi yang diolesi dengan gliserin agar nantinya parafin tidak melekat pada besi.
- Besi cetakan diisi parafin cair.
- Organ ginjal dimasukkan dalam cetakan, tunggu sampai parafin membeku atau mengeras.

**e. Pengisian dengan Mikrotom**

Bertujuan untuk memotong jaringan setipis mungkin agar mudah dilihat dibawah mikroskop.

Cara kerja :

- Blok parafin yang telah mengeras diiris dengan mikrotom dengan ketebalan 4-7 mikron.

- Celupkan kedalam air hangat dengan suhu 42-45<sup>0</sup>C sampai jaringan mengembang dengan baik.
- Olesi gelas obyek dengan *egg albumin*.
- Letakkan jaringan pada gelas obyek.
- Keringkan diatas *hot plate*.

**f. Pewarnaan**

Bertujuan untuk memudahkan melihat perubahan pada jaringan. Sediaan hati diwarnai dengan metode Harris dengan pewarnaan *Hematoxylin Eosin*, sehingga dapat dilihat dengan jelas bentuk masing-masing selnya.

Cara kerja :

- Jaringan yang telah dikeringkan dimasukkan kedalam xylol I selama tiga menit.
- Masukkan kedalam xylol II selama satu menit.
- Masukkan berturut-turut Alkohol absolut I, II, Alkohol 96 persen, 90 persen, 80 persen, 70 persen dan air kran selama satu menit.
- Masukkan jaringan kedalam zat warna Harris selama 5-10 menit.
- Masukkan kedalam air kran selama lima menit.
- Celupkan kedalam alcohol asam sebanyak 3-10 kali celupan.
- Celupkan kedalam air kran sebanyak empat kali celupan.
- Celupkan kedalam anoniak sebanyak enam kali celupan.
- Masukkan kedalam air kran selama 10 menit.
- Masukkan kedalam aquadest selama lima menit.

- Masukkan berturut-turut kedalam alcohol 70 persen, 80 persen, 90 persen, 96 persen, alcohol absolut I, II, masing-masing 0,5 menit.
- Masukkan kedalam xylol I dan II, masing-masing 2 menit.
- Bersihkan dari sisa-sisa zat warna.

**g. Moulting**

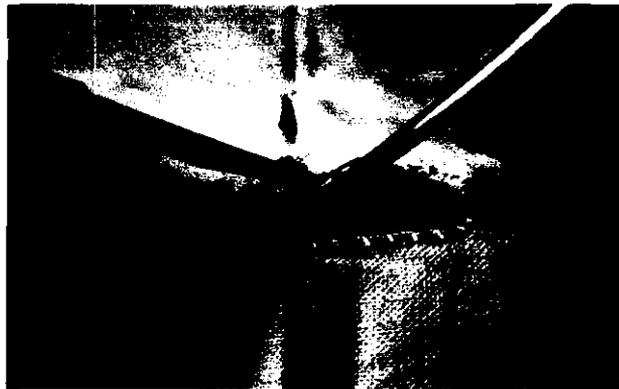
Suatu penutupan gelas obyek dengan gelas penutup yang sebelumnya telah ditetesi dengan kanada balsam.

**f. Pemeriksaan Mikroskopis**

Pemeriksaan dilakukan dari pembesaran lemah menuju ke pembesaran kuat yaitu 100 x, 450 x, 1000x.

**Lampiran 2. Gambar Operasi Ligasi Duktus Biliaris**

Gambar pemberian antiseptik pada daerah abdomen *R. norvegicus*.



Gambar insisi pada daerah midline.



Gambar linea alba dibuka untuk isolasi duktus biliaris.



Gambar ligasi duktus biliaris dengan benang Prolene 6/0.



Gambar duktus biliaris setelah diligasi.



Gambar pemotongan duktus biliaris dengan gunting bedah.



Gambar penutupan daerah linea alba dengan benang Prollyne 3/0.



Gambar daerah midline ditutup jahitan matras silang dengan benang Silk 2/0.



Gambar penutupan luka bekas jahitan dengan Hypafix.

### Lampiran 3. Hasil Pemeriksaan Mikroskopis Ginjal Pada beberapa Perlakuan

Tabel. Tingkatan perubahan dan jumlah skor histopatologi ginjal pada kelompok kontrol yang terdiri 7 ekor tikus putih jantan tanpa ligasi duktus biliaris. Pembedahan pada minggu pertama (PO)

Perlakuan	N	Tingkat Histopatologis			Nilai skor Histopatologi
		A	B	C	
1	7	0	0	0	0
2	7	0	0	0	0
3	7	0	0	0	0
4	7	0	0	0	0
5	7	0	0	0	0
6	7	0	0	0	0
7	7	0	0	0	0

A = Degenerasi Tubulus

B = Nekrosis Tubulus

C = Glomerulonefritis

Tabel. Tingkatan perubahan dan jumlah skor histopatologi ginjal pada kelompok perlakuan yang terdiri dari 7 ekor tikus putih jantan dengan ligasi duktus biliaris. Pembedahan pada minggu ketiga (P3)

Perlakuan	N	Tingkat Histopatologis			Nilai skor Histopatologi
		A	B	C	
1	7	1	2	3	6
2	7	1	2	3	6
3	7	1	2	3	6
4	7	1	2	0	3
5	7	1	0	3	4
6	7	1	2	0	3
7	7	1	2	0	3

A = Degenerasi Tubulus

B = Nekrosis Tubulus

C = Glomerulonefritis

Tabel. Tingkatan perubahan dan jumlah skor histopatologi ginjal pada kelompok perlakuan yang terdiri dari 7 ekor tikus putih jantan dengan ligasi duktus biliaris. Pembedahan pada minggu pertama (P1)

Perlakuan	N	Tingkat Histopatologis			Nilai skor Histopatologi
		A	B	C	
1	7	1	0	0	1
2	7	0	2	0	2
3	7	1	2	0	3
4	7	1	0	0	1
5	7	0	2	0	2
6	7	2	1	0	3
7	7	1	0	0	1

A = Degenerasi Tubulus

B = Nekrosis Tubulus

C = Glomerulonefritis

Tabel. Tingkatan perubahan dan jumlah skor histopatologi ginjal pada kelompok perlakuan yang terdiri dari 7 ekor tikus putih jantan dengan ligasi duktus biliaris. Pembedahan pada minggu kedua(P2)

Perlakuan	N	Tingkat Histopatologis			Nilai skor Histopatologi
		A	B	C	
1	7	1	2	0	3
2	7	1	0	3	4
3	7	1	2	0	3
4	7	1	2	0	3
5	7	1	0	3	4
6	7	1	2	3	6
7	7	1	0	0	1

A = Degenerasi Tubulus

B = Nekrosis Tubulus

C = Glomerulonefritis

Tabel. Tingkatan perubahan dan jumlah skor histopatologi ginjal pada kelompok perlakuan yang terdiri dari 7 ekor tikus putih jantan dengan ligasi duktus biliaris. Pembedahan pada minggu keempat (P4)

Perlakuan	N	Tingkat Histopatologis			Nilai skor Histopatologi
		A	B	C	
1	7	1	2	3	6
2	7	1	2	3	6
3	7	1	2	3	6
4	7	1	0	3	4
5	7	1	2	0	3
6	7	1	2	3	6
7	7	1	2	3	6

A = Degenerasi Tubulus

B = Nekrosis Tubulus

C = Glomerulonefritis

Tabel. Nilai rerata skor kerusakan ginjal dan rangking kerusakan ginjal

U	PERLAKUAN									
	P0		P1		P2		P3		P4	
	NS	R	NS	R	NS	R	NS	R	NS	R
1	0	4	1	9.5	3	18	6	31	6	31
2	0	4	2	12.5	4	24.5	6	31	6	31
3	0	4	3	18	3	18	6	31	6	31
4	0	4	1	9.5	3	18	3	18	4	24.5
5	0	4	2	12.5	4	24.5	4	24.5	3	18
6	0	4	3	18	6	31	3	18	6	31
7	0	4	1	9.5	1	9.5	3	18	6	31
Jumlah	28		89.5		143.5		171.5		197.5	
Rata2	4		12.79		20.5		24.5		28.21	
R <sup>2</sup>	748		8010.25		20592.25		29412.25		39006.25	

Keterangan : NS = Nilai Skor

R = Ranking

Nilai skor 0 mempunyai ranking :

$$\frac{1+2+3+4+5+6+7}{8} = 4$$

Nilai skor 1 mempunyai ranking :

$$\frac{8+9+10+11}{6} = 9.5$$

Nilai skor 2 mempunyai ranking :

$$\frac{12+13}{2} = 12.5$$

Nilai skor 3 mempunyai ranking :

$$\frac{14+15+16+17+18+19+20+21+22}{9} = 18$$

Nilai skor 4 mempunyai ranking :

$$\frac{23+24+25+26}{4} = 24.5$$

Nilai skor 6 mempunyai ranking :

$$\frac{27+28+29+30+31+32+33+34+35}{9} = 31$$

Kemudian menghitung H hitung dengan rumus :

$$H \text{ hit} = \frac{12}{N(N+1)} \sum \frac{R_j^2}{n_j} - 3(N+1)$$

Keterangan :

N = Jumlah sample keseluruhan

n = Jumlah ulangan

R= Jumlah nilai peringkat dalam kelompok

$$H \text{ hit} = \frac{12}{35(35+1)} \times \frac{\{(28)^2 + (89.5)^2 + (143.5)^2 + (171.5)^2 + (197.5)^2\}}{7} - 3(35+1)$$

$$= 25.07$$

Karena dalam data terdapat angka kembar, maka harus dilakukan koreksi terhadap hasil H hitung agar didapat hasil yang lebih besar. Rumus yang digunakan adalah:

Dari rumus diatas harga H hit daan nilai N telah diketahui, hanya T saja yang perlu dicari. Nilai T diperoleh dengan rumus :

$$H \text{ hitung terkoreksi} = \frac{H \text{ hit}}{1 - \frac{T}{N^3 - N}}$$

$$T_i = t^3 - t$$

t = banyaknya angka kembar

maka diperoleh :

$$T_{0,0} = 7^3 - 7 = 336$$

$$T_{1,0} = 3^3 - 3 = 24$$

$$T_{2,0} = 2^3 - 2 = 6$$

$$T_{3,0} = 9^3 - 9 = 720$$

$$T_{4,0} = 4^3 - 4 = 60$$

$$T_{6,0} = 8^3 - 8 = 504$$

$$\sum T_i = 1650$$

$$H_{\text{hit terkoreksi}} = 1 - \frac{25.07}{\frac{1650}{35^3 - 35}}$$

$$= 25.98$$

Dengan diketahui harga  $H_{hit}$  terkoreksi = 25.98 derajat bebas 4 maka dapat ditentukan tabel  $X^2$ .

$$\text{Tabel } X^2_{0.05(4)} = 9,49$$

$H_{hit} > \text{tabel } X^2_{0.05(4)}$  maka berbeda nyata.

### Uji Z

Rumus

$$(R_i - R_j) > Z \sqrt{\frac{K [N(N^2-1) - (t^3-t)]}{6N(N-1)}}$$

Keterangan :

R = Nilai rata-rata peringkat dalam satu kelompok perlakuan.

K = Banyak perlakuan

N = Banyak sample

t = Banyak angka kembar dalam satu nilai skor

Untuk tingkat kesalahan sebesar  $\alpha = 0.05$  dengan K = 5 maka :

$$\frac{\alpha}{K(K-1)} = \frac{0.05}{5(5-1)} = 0,0025$$

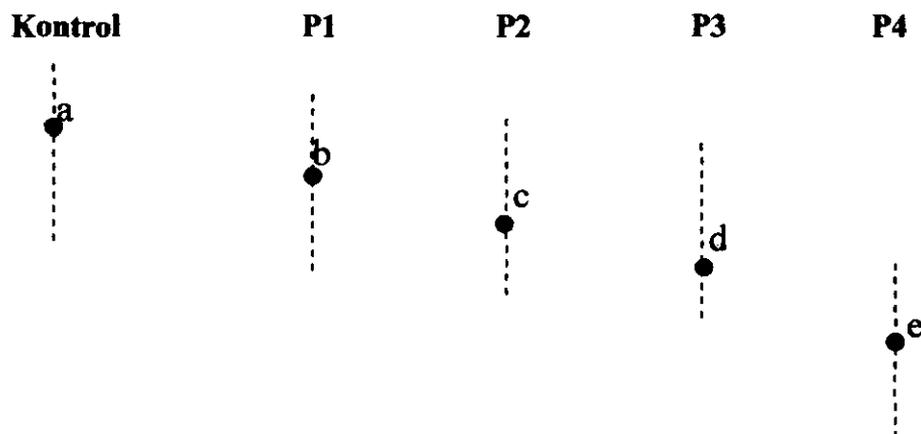
$$= 0.488 \sqrt{\frac{5(35(35^2-1) - (1650))}{6 \times 35(35-1)}}$$

$$= 3.15$$

Tabel. Uji Z

Rank	$\bar{X}$	Beda				Uji Z
		$\bar{X}-P_0$	$\bar{X}-P_1$	$\bar{X}-P_2$	$\bar{X}-P_3$	
P4	28.21	24.21*	15.42*	7.71*	3.71*	3.15
P3	24.5	20.5*	11.71*	4*		
P2	20.5	16.5*	7.71*			
P1	12.79	8.79*				
P0	4					

Menentukan notasi :



**Lampiran 4. Hasil Pemeriksaan Pada Histopatologi Hati (Pambudi, 2004)**

<b>Kelompok</b>	<b>Rata-rata <math>\pm</math> SD</b>
<b>P0</b>	<b>0<sup>a</sup></b>
<b>P1</b>	<b>1.46<sup>b</sup> <math>\pm</math> 0.38</b>
<b>P2</b>	<b>3.63<sup>c</sup> <math>\pm</math> 0.39</b>
<b>P3</b>	<b>3.97<sup>d</sup> <math>\pm</math> 0.07</b>
<b>P4</b>	<b>4<sup>e</sup> <math>\pm</math> 0.06</b>

Keterangan : Superskrip yang berbeda dalam kolom yang sama menunjukkan perbedaan yang nyata (  $P \leq 0,05$  )

P0 : Kelompok perlakuan tanpa ligasi duktus biliaris, pengamatan minggu pertama.

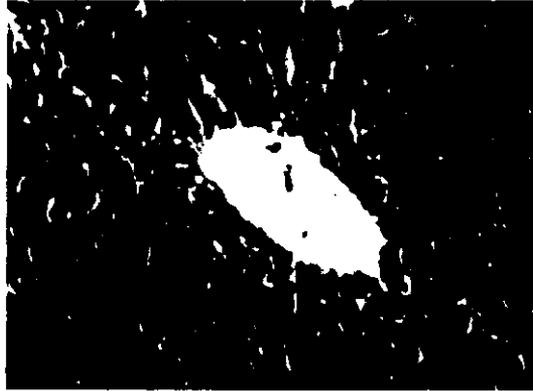
P1 : Kelompok perlakuan ligasi duktus biliaris, pengamatan minggu pertama.

P2 : Kelompok perlakuan ligasi duktus biliaris, pengamatan minggu ke dua.

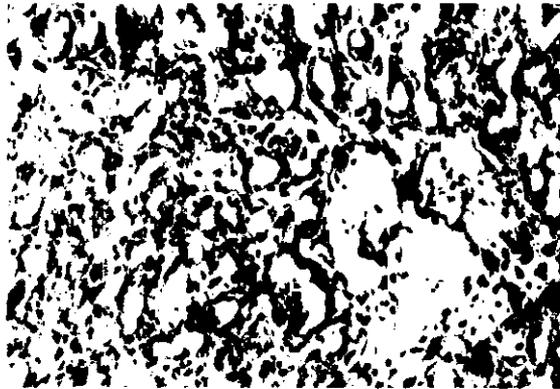
P3 : Kelompok perlakuan ligasi duktus biliaris, pengamatan minggu ke tiga.

P4 : Kelompok perlakuan ligasi duktus biliaris, pengamatan minggu ke empat.

Gambar histopatologi hati akibat ligasi duktus biliaris dapat dilihat pada gambar di bawah ini



Gambar 4.5. Gambar. Struktur sel hati normal. Pewarnaan HE, pembesaran 100 X.



Gambar 4.6. Gambar. Degenerasi dan fibrosis hati. Pewarnaan HE, pembesaran 400 X.