

SKRIPSI

**PENGARUH KANDIDAT VAKSIN COVID-19
TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI
ORGAN OTAK MENCIT
(*Mus musculus*)**



OLEH :

MORA AYRIEN IRSALINA
NIM 061711133018

**FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

**PENGARUH KANDIDAT VAKSIN COVID-19
TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI
ORGAN OTAK MENCIT
(*Mus musculus*)**

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

Oleh:

MORA AYRIEN IRSALINA
NIM 06171133018

Menyetujui,
Komisi Pembimbing



(Prof.Dr. Chairul A. Nidom, drh., MS.)

Pembimbing Utama



(Dr. Kusnoto, drh., M.Si)

Pembimbing Serta

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi berjudul :

PENGARUH KANDIDAT VAKSIN COVID-19 TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI ORGAN OTAK MENCIT (*Mus musculus*)

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, 25 Maret 2022



Mora Ayrien Irsalina
NIM. 061711133018

Telah dinilai pada Seminar Hasil Penelitian

Tanggal : 18 Februari 2022

KOMISI PENILAI SEMINAR HASIL PENELITIAN

Ketua : Dr. Kadek Rachmati, drh., Mkes.

Sekretaris : Dr. Jola Rahmahani, drh., M.Kes

Anggota : Djoko Legowo, drh. M.Kes

Pembimbing Utama : Prof. Dr. Chairul Anwar Nidom, drh. MS

Pembimbing Serta : Dr. Kusnoto, drh. M.Si

Telah diuji pada

Tanggal : 25 Maret 2022

KOMISI PENGUJI SKRIPSI

Ketua : Dr. Kadek Rachmati, drh., Mkes.

Sekretaris : Dr. Jola Rahmahani, drh., M.Kes

Anggota : Djoko Legowo, drh. M.Kes

Pembimbing Utama : Prof. Dr. Chairul Anwar Nidom, drh. MS

Pembimbing Serta : Dr. Kusnoto, drh. M.Si

Surabaya, 11 April 2022
Fakultas Kedokteran Hewan
Universitas Airlangga
Dekan,



Prof. Dr. Mirni Lamid, drh., M.P
NIP. 1962011619920320001

RINGKASAN

MORA AYRIEN IRSALINA, penelitian dengan judul “Pengaruh Kandidat Vaksin COVID-19 Terhadap Gambaran Histopatologi Organ Otak Mencit (*Mus musculus*)” dibawah bimbingan Prof. Dr. Chairul Anwar Nidom, drh., M.S. selaku pembimbing utama dan Dr. Kusnoto, drh., M.Si. selaku pembimbing serta.

COVID-19 pertama kali ditemukan pada akhir Desember 2019 di kota Wuhan, Provinsi Hubei, Tiongkok. Dalam waktu 3 hari kasus COVID-19 di Tiongkok berjumlah 44 kasus dan menyebar di 210 negara. Pada 12 Maret 2020 *World Health Organization* (WHO) mengumumkan COVID-19 sebagai pandemi (Susilo dkk., 2020). Kasus konfirmasi COVID-19 di Indonesia masih terus bertambah. Tingkat mortalitas COVID-19 di Indonesia mencapai 4.07 juta jiwa kasus positif dengan korban meninggal mencapai 132 ribu, angka ini merupakan yang tertinggi di Asia Tenggara (Kemenkes RI, 2021). Sampai saat ini jumlah kasus COVID-19 secara global mencapai 18 juta kasus positif dan 696 ribu kasus kematian diseluruh dunia (Seftiya dan Kosala, 2021).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh dari kandidat vaksin COVID-19 yang diberikan terhadap gambaran histopatologi organ otak mencit betina (*Mus musculus*). Jumlah hewan coba yang digunakan dalam penelitian ini yaitu 25 ekor mencit betina (*Mus musculus*) dengan berat badan antara 25-30 gram. Bahan uji yang digunakan yaitu kandidat vaksin COVID-19 tipe 1, vaksin COVID-19 tipe 2, vaksin COVID-19 tipe 3, vaksin COVID-19 tipe 4. Hewan coba dibagi menjadi lima kelompok perlakuan, setiap perlakuan mendapat lima

kali ulangan. Kelompok kontrol (K) diberi 0,1 ml larutan Phosphate Buffer Saline (PBS), Kelompok Perlakuan 1 (P1) diberi 0,1 ml kandidat vaksin COVID-19 tipe 1, Kelompok Perlakuan 2 (P2) diberi 0,1 ml kandidat vaksin COVID-19 tipe 2, Kelompok Perlakuan 3 (P3) diberi 0,1 ml kandidat vaksin COVID-19 tipe 3, Kelompok Perlakuan 4 (P4) diberi 0,1 ml kandidat vaksin COVID-19 tipe 4. Perlakuan dilakukan selama 36 hari kemudian dilakukan nekropsi untuk pembuatan preparat histopatologi organ otak dengan pewarnaan HE.

Preparat histopatologi organ otak kemudian diamati dengan mikroskop Nikon Eclipse Ci dibantu program NIS – Elements 4.5.0064-bit kemudian dilakukan sistem scoring menurut Murray *et al.* (1998) yang telah dimodifikasi. Setelah itu data yang diperoleh dilakukan analisis data menggunakan uji *Kruskal Wallis* ($p > 0.05$) yang menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang nyata pada parameter peradangan pada meninges dan infiltrasi sel radang pada bagian korteks serebral otak.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian kandidat vaksin COVID-19 memberikan perubahan yang tidak signifikan terhadap gambaran histopatologi organ otak mencit betina (*Mus musculus*).

**COVID-19 VACCINE CANDIDATE INFLUENCE ON
HISTOPATHOLOGY DEPICTION OF MICE *Mus musculus* BRAIN**

Mora Ayrien Irsalina

ABSTRACT

This study was aimed to evaluate the influence of giving COVID-19 vaccine candidates on histopathological changes of brain in mice (*Mus musculus*). This study used 25 female mice as laboratory animals and divided into five groups with different treatments for 36 days. Control group namely (K) the treatments consisted of administered subcutaneously with 0.1 ml of Phosphate Buffer Saline (PBS), the treatments group namely (P1) the treatments consisted of administered subcutaneously with 0.1 ml COVID-19 vaccine candidates type 1, the treatments group namely (P2) the treatments consisted of administered subcutaneously with 0.1 ml COVID-19 vaccine candidates type 2, the treatments group namely (P3) the treatments consisted of administered subcutaneously with 0.1 ml COVID-19 vaccine candidates type 3, the treatments group namely (P4) the treatments consisted of administered subcutaneously with 0.1 ml COVID-19 vaccine candidates type 4. Mice adapted in BSL-3 for 7 days with ad libitum food and water everyday. PBS and COVID-19 vaccine candidates administered subcutaneously on day 8 and day 22. All mice from every groups euthanized on day 36 to collect the brain sample. The histopathological feature of the brain was examined by using the modified version of Murray scoring method. The scoring data have been analyzed by Kruskal Wallis Test using SPSS. The result showed that COVID-19 vaccine candidates provides no significant changes in meningeal inflammation and infiltration of inflammation cell ($p>0.05$).

Keyword : COVID-19, vaccines, histopathology, brain.

UCAPAN TERIMA KASIH

Dengan mengucapkan syukur Alhamdulillah kepada Allah SWT atas segala karunia, rahmat, dan hidayah-Nya yang telah dilimpahkan sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan skripsi dengan judul “**PENGARUH KANDIDAT VAKSIN COVID-19 TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI ORGAN OTAK MENCIT (*Mus musculus*)**”.

Penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada orang-orang yang penulis hormati dan cintai yang membantu secara langsung maupun tidak langsung selama pembuatan skripsi ini, antara lain :

Prof. Pudji Sianto, drh., M.Kes. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga periode 2015-2020 serta Prof. Mirni Lamid, drh., MP. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga periode 2020-2025 atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya.

Prof. Dr. Chairul Anwar Nidom, drh. MS. selaku dosen wali dan dosen pembimbing saya yang sangat berperan sebagai orang tua kedua di kampus yang selalu mengikuti perkembangan dari prestasi akademik saya selama menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya.

Dr. Kusnoto, drh. M.Si. selaku pembimbing serta yang telah meluangkan waktu untuk membimbing saya dalam memberikan saran, kritik, nasihat dan petunjuk, serta berkenan mendampingi saya pada saat penelitian berlangsung sampai dengan selesainya penyusunan skripsi saya.

Dr. Kadek Rachmawati, drh. M.Kes. selaku ketua penguji dan pembimbing penelitian saya yang telah meluangkan waktu untuk membimbing saya dalam memberikan saran, kritik, nasihat dan petunjuk, serta berkenan meluangkan waktu mendampingi saya saat penelitian berlangsung sampai dengan selesainya penyusunan skripsi saya.

Dr. Jola Rahmahani, drh., M.Kes. selaku sekretaris penguji, dan Djoko Legowo, drh. M.Kes. selaku anggota penguji atas kesediaan waktu untuk menguji, menilai, serta memberikan kritik dan saran yang sangat bermanfaat untuk menyempurnakan skripsi ini.

Seluruh staff dan dosen pengajar Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya atas wawasan keilmuan selama saya mengikuti pendidikan di Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya.

Keluarga RIZAMORA tercinta, Papanda Aries Ladrianto, SE. dan Mamanda Agustina Rachmawati, SE. yang tak henti memberikan doa dan bantuan secara spiritual maupun materil, dan tidak pernah lelah memberikan kesabaran kepada penulis. Untuk kedua adik saya Jasmine Izzati dan Riffat Akma Syahrizal yang telah memberikan doa dan motivasi dalam penulisan skripsi ini.

Yoga Rachmadi Wisnumurti, sebagai orang terdekat saya yang selalu memberikan semangat, dukungan secara fisik dan mental dalam mengerjakan naskah skripsi ini dan selama menyelesaikan pendidikan S1.

Rekan penelitian yang tetap semangat dari awal hingga akhir proses penelitian yaitu Yoga dan Tiza. Kepada para staff *Professor Nidom Foundation* (Prof. Nidom & keluarga, mas Khaliim, Dr. Ire, drh. Novi, drh. Tika, mbak Pipit,

pak Salim yang telah menghabiskan waktu bersama selama 2021 ini dan membantu proses penelitian penulis sampai akhir.

Teman-teman tersayang yang turut serta membantu memberikan dukungan selama proses penyusunan skripsi, CERABIH (Dini dan Anita), FEEDING FOUNDERS (Sitah, Ghozali, Ridwan, Zaim, Anin), Zalna, Mellin, beserta keluarga besar kelas A serta teman-teman REDWOLF angkatan 2017.

Terakhir penulis berterimakasih kepada setiap nama yang tidak dapat penulis cantumkan satu persatu atas segala doa, dukungan, penghiburan, pengalaman dan cerita yang berharga. Akhir kata penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan dan jauh dari segala kesempurnaan yang disebabkan oleh keterbatasan ilmu pengetahuan dan kemampuan yang dimiliki penulis dalam penulisan skripsi ini, untuk itu segala kritik dan saran yang membangun penulis harapkan agar dapat dijadikan koreksi dan pembelajaran. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat dan berguna bagi semua pihak. Terima kasih.

Surabaya, 25 Maret 2022

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN.....	iii
HALAMAN IDENTITAS	iii
RINGKASAN	vi
UCAPAN TERIMA KASIH.....	ix
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
SINGKATAN DAN ARTI LAMBANG	xviii
 BAB 1 PENDAHULUAN	 1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Landasan Teori	4
1.4 Tujuan Penelitian.....	7
1.5 Manfaat Penelitian.....	7
1.6 Hipotesis	7
 BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	 8
2.1 Pandemi Secara Global.....	8
2.1.1 Virus Influenza A H1N1.....	9
2.1.2 Virus Influenza H2N2.....	10
2.1.3 Virus Influenza H3N2.....	10
2.2 Pandemi COVID-19	11
2.2.1 Morfologi <i>Coronavirus</i>	12
2.2.2 Taksonomi <i>Coronavirus</i>	13
2.2.3 Kandungan Protein <i>Coronavirus</i>	13
2.2.4 Transmisi <i>Coronavirus</i>	15

2.2.5 Gejala Klinis <i>Coronavirus</i>	15
2.2.6 Patogenesis <i>Coronavirus</i>	18
2.2.7 Faktor Risiko <i>Coronavirus</i>	20
2.2.8 Pencegahan Penyebaran <i>Coronavirus</i>	20
2.3 Pengendalian COVID-19.....	21
2.3.1 Pengertian Vaksin Secara Umum	21
2.3.2 Vaksin <i>Coronavirus</i>	21
2.3.3 Komponen Vaksin	25
2.3.4 Cara Pemberian Vaksin	27
2.4 Otak Mencit (<i>Mus Musculus</i>)	29
2.4.1 Anatomi Otak.....	29
2.4.2 Histologi Otak.....	29
2.4.3 Fungsi Otak.....	33
2.4.4 Hewan Coba Mencit	33
 BAB 3 MATERI DAN METODE PENELITIAN.....	 36
3.1 Jenis dan Rancangan Penelitian.....	36
3.2 Sampel dan Besar Sampel Penelitian	36
3.2.1 Jumlah Sampel.....	36
3.2.2 Besar Ulangan.....	36
3.3 Variabel Penelitian	37
3.3.1 Variabel Bebas.....	37
3.3.2 Variabel Tergantung	37
3.3.3 Variabel Kontrol	37
3.4 Definisi Operasional Variable	37
3.5 Tempat dan Waktu Penelitian	38
3.6 Bahan dan Materi Penelitian	38
3.6.1 Alat Penelitian.....	38
3.6.2 Bahan Penelitian	39
3.6.3 Hewan Coba.....	39
3.7 Prosedur Penelitian.....	39
3.7.1 Adaptasi Kandang.....	39
3.7.2 Inokulasi Vaksin	40
3.7.3 Nekropsi Hewan Coba	41
3.7.4 Proses Pembuatan Preparat Histopatologi	41
3.7.5 Pemeriksaan Mikroskopis.....	42

3.8 Analisis Data	43
3.9 Diagram Alir Penelitian.....	44
 BAB 4 HASIL PENELITIAN	 45
4.1 Peradangan pada Meninges	46
4.2 Infiltrasi Sel Radang	48
 BAB 5 PEMBAHASAN	 51
 BAB 6 KESIMPULAN DAN SARAN.....	 56
6.1 Kesimpulan.....	56
6.2 Saran.....	56
 DAFTAR PUSTAKA	 57
 LAMPIRAN.....	 68

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
3.1 Parameter Skoring Kerusakan Otak	43
4.1 Skoring Peradangan pada Meninges Pada Setiap Kelompok Perlakuan	47
4.2 <i>Mean Rank</i> Skor Peradangan pada Meninges Pada Setiap KelompokPerlakuan .	48
4.3 Skoring Infiltrasi Sel Radang Pada Setiap Kelompok Perlakuan	50
4.4 <i>Mean Rank</i> Skor Infiltrasi Sel Radang Pada Setiap Kelompok Perlakuan	50

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Struktur <i>Coronavirus</i>	12
2.2 Hasil Rontgen Paru COVID-19	17
2.3 Komposisi Vaksin	25
2.4 Cara Pemberian Vaksin.....	27
2.5 Anatomi Otak Mencit (<i>Mus musculus</i>)	29
2.6 Lapisan Selaput Pembungkus Otak.....	30
2.7 Lapisan Pada Korteks Cerebri.....	31
2.8 <i>Mus musculus</i>	34
3.1 Diagram Alir	44
4.1 Gambaran Histopatologi Dengan Parameter Peradangan pada Meninges.....	46
4.2 Gambaran Histopatologi Dengan Parameter Infiltrasi Sel Radang.....	49

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Perhitungan Dosis Euthanasia.....	68
2. Langkah Pembuatan Preparat Histopatologi Dengan Pewarnaan HE.....	69
3. Hasil Skoring Otak Mencit.....	73
4. Data Berat Badan	74
5. Analisis Statistik Dengan Uji <i>Kruskal-Wallis</i>	77
6. Dokumentasi Penelitian	78

SINGKATAN DAN ARTI LAMBANG

ACE2	: <i>Angiotensin Converting Enzyme 2</i>
ARDS	: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
BCG	: <i>Bacillus Calmette-Guenin</i>
BSC	: <i>Biological Safety Cabinet</i>
CDC	: <i>Centers for Disease Control</i>
COVID-19	: <i>Coronavirus Disease 2019</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
EVALI	: <i>E-cigarette or Vaping use-Associated Lung Injury</i>
HA	: <i>Heamagglutinin</i>
HE	: <i>Hemagglutinin Esterase</i>
HE	: <i>Hematoxylen-Eosin</i>
H1N1	: <i>Influenza A Flu Babi</i>
H2N2	: <i>Influenza A Flu Asia</i>
H3N2	: <i>Influenza A Flu Babi</i>
SARS-CoV-2	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
MERS	: <i>Middle East Respiratory Syndrome</i>
mRNA	: <i>Messenger RNA</i>
NA	: <i>Neuraminidase</i>
nCoV-2019	: <i>novel-Coronavirus 2019</i>
PPOK	: <i>Penyakit Paru Obstruktif Kronis</i>
RBD	: <i>Receptor Binding Domain</i>
RNA	: <i>Ribonucleic Acid</i>
RTC	: <i>Replication and Transcription Complex</i>
SARS	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i>
SPF	: <i>Spesific Pathogenic Free</i>