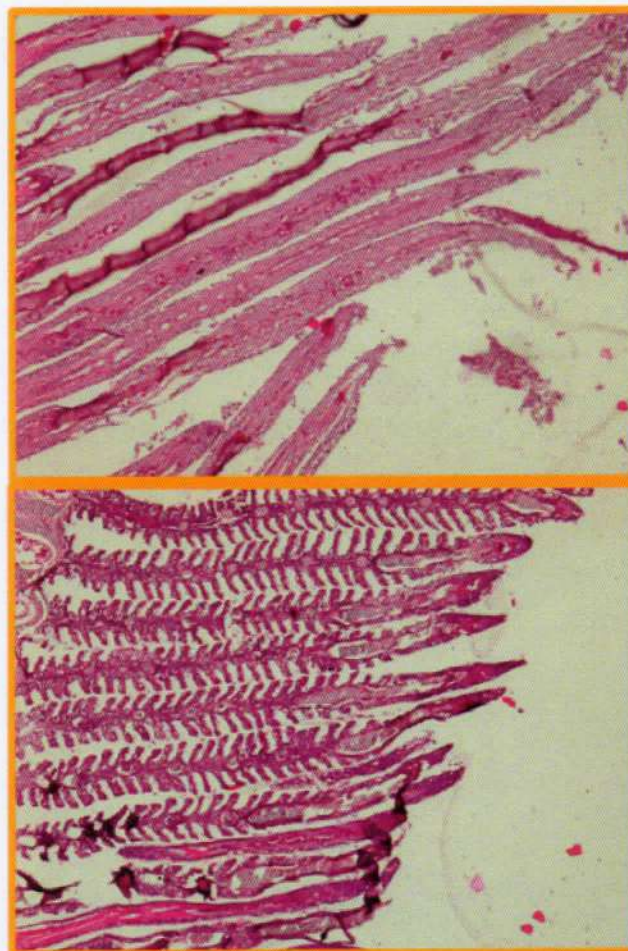


ISSN 2302-6820

# Journal of Basic Medical Veterinary



JBMV	Vol. 5	No. 2	Hal. 73-147	Surabaya, Desember 2016	ISSN 2302-6820
------	--------	-------	-------------	-------------------------	----------------

## **Journal of Basic Medicine Veterinary**

**Vol.5, No.2, Desember 2016**

**Jurnal Kedokteran Dasar Veteriner memuat tulisan ilmiah dalam bidang  
Kedokteran Hewan dan Peternakan**

Terbit pertama kali tahun 2012 dengan frekuensi terbit dua kali setahun pada bulan  
Juni dan Desember

### **Susunan Dewan Redaksi**

Ketua Penyunting	:	Sri Agus Sudjarwo
Sekretaris	:	Rahmi Sugihartuti
Bendahara	:	Kadek Rahmawati
Penyunting Pelaksana	:	Rochmah Kurnijasanti Dewa Ketut Meles Iwan Syahrial Hamid Retno Bijanti Retno Sri Wahyuni M. Gandul Atik Yuliani Moch. Lazuardi Lilik Maslachah
Pe nyunting Teknis	:	Nove Hidajati Kuncoro Puguh Santoso Ratna Damayanti

Alamat : Sekretariat Journal of Basic Medical Veterinary  
Departemen Kedokteran Dasar Veteriner  
Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga  
Kampus C Unair – Mulyorejo, Surabaya  
Email : [jbmvnair@gmail.com](mailto:jbmvnair@gmail.com)

# Journal of Basic Medicine Veterinary

Vol.5, No.2, Desember 2016

## Ketentuan Umum Penulisan Naskah

### 1. Ketentuan Umum

- a. Jurnal Kedokteran Dasar Veteriner memuat tulisan ilmiah dalam bidang Kedokteran Hewan dan Peternakan terutama tentang Kedokteran Dasar berupa hasil penelitian, artikel ilmiah, ulasan balik (*review*) dan laporan kasus baik dalam bahasa Indonesia maupun bahasa Inggris.
- b. Naskah harus orisinal, belum pernah diterbitkan, apabila diterima dan diterbitkan oleh Jurnal Kedokteran Dasar Veteriner tidak boleh diterbitkan dalam majalah ataupun media lain.

### 2. Standar Penulisan

- a. Naskah diketik dengan jarak 2 spasi, kecuali judul, abstrak, judul tabel, judul gambar, daftar pustaka dan lapiran diketik menurut ketentuan tersendiri.
- b. Alinea baru dimulai 3 (tiga) ketukan ke dalam atau (First line 0.3")
- c. Huruf standar untuk penulisan adalah Times New Roman 12
- d. Memakai kertas HVS ukuran A4
- e. Menggunakan bahasa Indonesia atau bahasa Inggris
- f. Tabel/Iluatrasi/gambar harus amat jelas dengan menyertakan *file scanning* (foto) terpisah dengan naskah dengan format JPG, keterangan tabel, gambar atau penjelasan lain dalam lampiran diketik 1 (satu) spasi.

### 3. Tata cara Penulisan Naskah Ilmiah

- a. Tebal seluruh naskah maksimal 14 halaman
  - b. Penulisan topik (Judul, Nama Penulis, Abstrak, Pendahuluan, Metode, dst) tidak menggunakan huruf capital (*sentence*), tetapi menggunakan *title case* dan diletakkan dipinggir sebelah kiri, kecuali judul abstrak diletakkan ditengah.
  - c. Sistematika penulisan makalah adalah judul, nama penulis dan identitas, abstrak dengan *key word*, pendahuluan, materi dan metode, hasil dan pembahasan, kesimpulan, ucapan terima kasih, daftar pustaka, dan lampiran.
  - d. Judul harus pendek, spesifik, tidak boleh disingkat, dan informatif yang ditulis dalam bahasa Indonesia dan Inggris
  - e. Nama penulis di bawah judul, identitas dan instansi penulis harus jelas tidak boleh disingkat dan ditulis di bawah nama penulis.
  - f. Abstrak maksimal terdiri dari 200 (dua ratus) kata, diketik 1 (satu) spasi dalam bahasa Indonesia dan Inggris.
  - g. Kata kunci (*key word*) maksimum 5 (lima) kata setelah abstrak
  - h. Materi dan metode memuat peralatan/ bahan yang digunakan terutama yang spesifik.
  - i. Daftar Pustaka disusun secara alfabetik tanpa nomor urut. Singkatan majalah/jurnal berdasarkan tatacara yang dipakai oleh masing-masing jurnal. Diketik 1 (satu) spasi dengan paragraph hanging 0.3" dan before 3.6 pt. Proporsi daftar pustaka, jurnal/ majalah Ilmiah (60%) dan *textbook* (40%). Berikut contoh penulisan daftar pustaka berturut-turut untuk *textbook* dan jurnal.
  - j. Tabel, Keterangan Gambar atau penjelasan lain dalam lampiran diketik 1(satu) spasi dengan huruf *times new roman* 12.
4. Pengiriman naskah dapat dilakukan setiap saat dalam bentuk cetakan print out sebanyak 3 (tiga) eksemplar ke alamat redaksi Departemen Kedokteran Dasar Veteriner FKH Universitas Airlangga Kampus C Mulyorejo Surabaya 60115, telepon 031-5993016, Fax. 031-5993015, e-mail : [jbmvnair@gmail.com](mailto:jbmvnair@gmail.com).
  5. **Ketentuan akhir**  
Terhadap naskah yang dikirim redaksi berhak untuk
    - a. Memuat naskah tanpa perubahan.
    - b. Memuat naskah dengan perubahan.
    - c. Menolak naskah.
  6. Redaksi tidak bertanggung jawab atas isi naskah.
  7. Naskah yang telah dimuat dikenai biaya penerbitan dan biaya pengiriman dengan mengirimkan ke rekening
  8. Harga langganan Rp. 150.000,- / tahun
  9. Seluruh keputusan redaksi tidak dapat diganggu gugat dan tidak diadakan surat menyurat untuk keperluan itu.

**Journal of Basic Medicine Veterinary****Vol.5, No.2, Desember 2016****Terbit setiap 6 bulan pada bulan Juni dan Desember****DAFTAR ISI**

	<b>Halaman</b>
01 Pemanfaatan Ekstrak Daun Jeruk Purut ( <i>Citrus hystrix D.C</i> ) Sebagai Antibakteri Terhadap Total Bakteri Pada Daging Sapi ( Intan Aprilia Ayu Andriani, Nenny Harijani, Rochmah Kurnijasanti ) .....	73 - 79
02 Pengukuran Kadar Protein Terlarut ( <i>Soluble Protein</i> ) Bakteri <i>Aeromonas hydrophila</i> Dengan Metode Nano Drop Spektrofotometer ( Nurul Rahmah H, M. Gandul Atik Y, Nanik Sianita W ) .....	80 - 83
03 Pengaruh Paparan Artemisin Berulang Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Mencit ( <i>Mus musculus</i> ) yang Diinfeksi <i>Plasmodium berghei</i> ( Rini Tri Andayani, Mas'ud Hariadi, Lilik Maslachah ) .....	84 - 91
04 Profil Protein Bakteri <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Dengan Metode Sodium Dodecyl Sulphate Polyacrylamide Gel Electrophoresis (SDS-PAGE) ( Farah Aidah Nurreza, M. Gandul Atik Yuliani, Chairul Anwar Nidom ).....	92 - 96
05 Hubungan Prevalensi Koksidirosis Pada Sapi Potong Di Kabupaten Sragen Dengan Umur, Ras Dan Jenis Kandang ( Galih Kurnia G.A.S, Dr . Ngakan Made Rai Widjaja, drh., MS., Agus Sunarso, drh., M.Sc. ).....	97 - 102
06 Efek Terapi Ekstrak <i>Spirulina platensis</i> Terhadap Kerusakan Lambung yang Diinduksi dengan Ethanol pada Tikus ( <i>Rattus norvegicus</i> ) ( Wardatun Hasanah, Eka Pramytha Hestianah, Chairul A Nidom ) .....	103 - 109
07 Pengaruh Pemberian Serbuk Buah Terong Ungu ( <i>Solanum melongena L.</i> ) Terhadap Gambaran Histopatologi Arteri Koronaria Tikus Putih ( <i>Rattus norvegicus</i> ) Pasca Pemberian Diet Tinggi Lemak ( Dhikri Lailatul Mufidah, Nove Hidajati, Thomas V. Widiyatno ) .....	110 - 116
08 Pengaruh Pemberian Ekstrak Krokot ( <i>Portulaca oleraceae</i> ) Terhadap Kadar HDL Tikus Putih ( <i>Rattus norvegicus</i> ) Yang Diberi Pakan Diet Tinggi Lemak ( Dimas Wahyu Izmansyah, Setyawati Sigit, Sri Chusniati ) .....	117 - 122
09 Detection Of <i>Eschericia coli</i> Resistance To Non- $\beta$ Lactams Antibiotics Which Is Isolated From Chicken Meat ( Giffary Muhammad Rif'at Yusuf, Romziah Sidik, Mustofa Helmi Effendi ) .....	123 - 127
10 Pengaruh Pemberian Ekstrak <i>Spirulina platensis</i> Terhadap Kadar SGOT Dan SGPT Pada Tikus Putih ( <i>Rattus norvegicus</i> ) Yang Diinduksi Etanol ( Rendy Setiawan Budi, Retno Sri Wahjuni, Sri Hidanah ).....	128 - 134

- 11 Efek Ekstrak *Spirulina platensis* Terhadap Gambaran Histopatologis Insang Ikan Gurame (*Oshpronemus gouramy*) Yang Diinfeksi *Aeromonas hydrophila* (Asma'ul Husna, Lilik Maslachah, Arimbi) ..... 135 - 140
- 12 Pengaruh Konsentrasi Suspensi Tepung Biji Sirsak (*Annona muricata* L.) Dan Lama Perendaman Terhadap Jumlah Kematian Larva Caplak *Rhipicephalus sanguineus* (Rizqia Fauziany, Tatik Hernawati, Bambang Poernomo S)..... 141 - 147

**PENGARUH PAPARAN ARTEMISININ BERULANG TERHADAP GAMBARAN  
HISTOPATOLOGI HEPAR MENCIT (*Mus musculus*) YANG  
DIINFEKSI *Plasmodium berghei*  
THE EFFECT OF REPEATED ARTEMISININ EXPOSURE ON  
HISTOPATHOLOGICAL VIEW OF MICE (*Mus musculus*) LIVER WITH  
THE INFECTION BY *Plasmodium berghei***

**Rini Tri Andayani<sup>1)</sup>, Mas'ud Hariadi<sup>2)</sup>, Lilik Maslachah<sup>2)</sup>**

<sup>1)</sup>Mahasiswa, <sup>2)</sup>Dosen

Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga

Kampus C UNAIR, Jl. Mulyorejo-Surabaya 60115

Telp. 031-5992785, Fax. 031-5993015

Email : jbmvnair@gmail.com

**ABSTRACT**

Malaria is one of the world's health problems, artemisinin is a choice to treat it. Artemisinin is used because it has an excellent safety profile, the effect of artemisinin has faster working and has a complex mechanism of action. This study was conducted to determine the effect of repeated artemisinin exposure on histopathological view of mice (*Mus musculus*) liver with the infection by *Plasmodium berghei*. A total of 48 male mice used in this study were divided into control group, treatment group and donors. In the control group were only infected with *Plasmodium berghei* at  $1 \times 10^5$  in 0.2 ml of blood without the artemisinin drug exposure, in the treatment group were infected with *Plasmodium berghei* at  $1 \times 10^5$  in 0.2 ml of blood and repeatedly exposed with artemisinin drug. The parameters observed in this experiment is portal inflammation, degeneration and necrosis of the liver of mice. The data was presented in table form microscopic scores and histopathology assessment of the degree of liver cells, were analyzed with the Kruskal-Wallis test than followed by Z test for multiple comparisons. Statistical data indicate that there are significant differences in portal inflammation, but there is no real difference to the degeneration and necrosis.

**Key words :** artemisinin, histopathology, liver, *Plasmodium berghei*

**ABSTRAK**

Malaria merupakan salah satu masalah kesehatan dunia, artemisinin adalah salah satu pilihan untuk mengatasinya. Artemisinin digunakan karena ditetapkan sebagai antimalaria dengan profil keamanan yang sangat baik, artemisinin memiliki efek kerja yang cepat dan mempunyai mekanisme kerja yang kompleks. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh paparan artemisinin berulang terhadap gambaran histopatologi hepar mencit (*Mus musculus*) yang diinfeksi *Plasmodium berghei*. Sebanyak 48 ekor mencit jantan yang digunakan dalam penelitian ini dibagi menjadi kelompok kontrol, kelompok perlakuan dan donor. Pada kelompok kontrol hanya diinfeksi *Plasmodium berghei* sebanyak 0,2 ml darah yang mengandung parasit sebesar  $1 \times 10^5$  tanpa diberi obat artemisinin, pada kelompok perlakuan yang diinfeksi *Plasmodium berghei* sebanyak 0,2 ml darah yang mengandung parasit sebesar  $1 \times 10^5$  dan diberi obat artemisinin berulang. Parameter yang diamati dalam percobaan ini adalah portal inflamasi, degenerasi dan nekrosis hepar mencit. Data hasil penelitian disajikan dalam tabel berupa skor penilaian derajat mikroskopis dan histopatologi sel hepar, dianalisis dengan uji *Kruskall-Wallis* yang dilanjutkan dengan uji Z untuk perbandingan berganda. Dari hasil data statistik menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang nyata pada portal inflamasi, tetapi tidak terdapat perbedaan yang nyata pada degenerasi dan nekrosis.

**Kata kunci :** artemisinin, histopatologi, hepar, *Plasmodium berghei*

## Pendahuluan

Malaria merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat yang disebabkan oleh protozoa darah dari genus *Plasmodium*, yang ditularkan oleh nyamuk *Anopheles* dengan gejala berupa demam yang sering/periodik, anemia, pembesaran limpa dan gejala lain karena pengaruhnya pada beberapa organ, misalnya otak, ginjal dan hepar (Husin, 2007).

*Plasmodium berghei* adalah protozoa darah yang menyebabkan penyakit malaria pada rodensia. Siklus hidup *Plasmodium berghei* dalam darah dimulai dari masuknya sporozoit infeksi ke dalam tubuh host. Sporozoit yang infeksi tidak langsung masuk ke dalam eritrosit, tetapi berkembang di luar eritrosit (bentuk eksoeritrositik), yaitu di dalam sel endotel hepar berkembang secara skizogoni membentuk skizon. Skizon yang pecah akan membebaskan merozoit yang akan masuk ke peredaran darah dan menginfeksi sel-sel darah baru, bersamaan dengan pecahnya sel induk semang (Suwanti dkk, 2012).

Hepar merupakan organ target dalam siklus hidup parasit malaria. Perubahan hepar secara histopatologi akibat infeksi malaria berat biasanya ditandai dengan adanya perbanyakan sel *Kupffer*, inflamasi sel radang, degenerasi sel hepatosit, nekrosis sel, kongesti pada sinusoid dan deposisi pigmen haemozoin. Pemahaman terhadap perkembangan parasit malaria pada hepar dapat memberikan harapan untuk menemukan strategi baru dalam melawan parasit malaria (Aidoo *et al.*, 2012).

Artemisinin digunakan sebagai pilihan obat antimalaria karena

hingga saat ini artemisinin ditetapkan sebagai antimalaria dengan profil keamanan yang sangat baik karena mempunyai efek kerja lebih cepat daripada obat antimalaria yang lain dan mempunyai mekanisme kerja yang kompleks. Hasil penelitian *in vitro* pada *Plasmodium falciparum* yang dipapar obat anti-malaria artemisinin berulang menunjukkan adanya pertumbuhan yang lebih cepat setelah *Plasmodium* viabel dari bentuk *dorman* (Maslachah, 2013). Hasil penelitian ini menjadi suatu gambaran akan terjadinya perkembangan resistensi secara *in vivo* pada manusia yang akan menjadi permasalahan kesehatan dunia karena belum ada obat baru pengganti artemisinin.

## Metode Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmasi, di Kandang Hewan Coba dan di Laboratorium Patologi Veteriner, Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga pada bulan Juli sampai dengan Oktober 2015.

Hewan coba yang digunakan adalah mencit jantan sebanyak 48 ekor. Mencit berumur 2,5 bulan dengan berat badan rata-rata 20 gram, diperoleh dari Pusat Veterinerian Farma (Pusvetma), Surabaya.

Bahan yang digunakan adalah pakan mencit, sekam sebagai alas kandang, air PDAM, aquades, *Plasmodium berghei* strain ANKA dari Lembaga Penyakit Tropik (LPT) Universitas Airlangga bagian Laboratorium Malaria, artemisinin pro analis (PA) dari Sigma Chemical Co, NaCl fisiologis, antikoagulan EDTA, gliserol, pewarna Giemsa, *Phosphate Buffer Saline* (PBS), metanol,

ketamin, formalin 10%, alkohol 70%, 80%, 90%, 96%, alkohol absolut, parafin, xylol dan pewarna *Hematoxylin-Eosin* (HE).

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah kandang hewan coba beserta penutup dari kawat, tempat pakan dan minum, *sputit* tuberkulin, sonde mencit, *mikrotube* 1,5 ml. Peralatan yang digunakan untuk insisi dan pembuatan preparat histopatologi organ meliputi gunting bedah, scalpel, pinset, pot obat untuk menyimpan organ, gelas ukur, bak parafin, kertas label, *object glass*, *cover glass*, *rotary microtome*, cawan petri, pipet pasteur, *oil emersi* dan mikroskop.

### Prosedur Pelaksanaan Penelitian

Kelompok kontrol, setelah inokulasi sel darah merah yang mengandung parasit *Plasmodium berghei* sebesar  $1 \times 10^5$  dalam 0,2 ml pada tiap ekor mencit yang tidak diberi pengobatan hanya diberikan pelarut obat, selanjutnya parasitemia dimonitor dan dihitung pada 48 jam setelah infeksi. Apabila parasitemia telah mencapai  $>2\%$ , sel darah merah yang mengandung parasit pada 1 ekor mencit donor diambil untuk dipasase pada 6 ekor mencit kelompok berikutnya. Pasase berulang pada mencit dilakukan sampai 4 kali, mengacu pada penelitian terdahulu yang dilakukan secara *in vitro* dengan 4 kali pasase. Perkembangan parasit diikuti sampai hari ke 10 infeksi pada perlakuan K1, K2, K3 dan K4 (Kiboi *et al.*, 2009; Henriques 2013).

Kelompok perlakuan paparan obat antimalaria artemisinin, setelah inokulasi sel darah merah yang mengandung parasit *Plasmodium berghei*  $1 \times 10^5$  dalam 0,2 ml pada tiap ekor mencit, kemudian diberi obat antimalaria artemisinin dengan dosis  $ED_{99}$  (0,04 mg/g BB mencit) diberikan

selama 3 hari dimulai pada 48 jam setelah infeksi (Fitri dkk, 2013). Parasitemia dimonitor dan dihitung pada 48 jam setelah infeksi. Apabila parasitemia telah mencapai  $>2\%$ , sel darah merah yang mengandung parasit pada 1 ekor mencit donor diambil untuk dipasase pada 6 ekor mencit kelompok berikutnya, kemudian diberi obat artemisinin berulang pada hari ke 3, 4 dan 5 setelah infeksi, begitu seterusnya sampai 4 kali pada perlakuan P1, P2, P3 dan P4.

### Pemeriksaan Preparat

#### Histopatologi Hepar

Pengamatan secara mikroskopis preparat histopatologi hepar mencit dilakukan dengan menggunakan mikroskop dengan perbesaran kecil 100x, kemudian dilanjutkan dengan perbesaran 400x dan 1000x. Metode skoring derajat kerusakan hepar pada pemeriksaan ini dilakukan menurut metode Knodell (2000) dan Klopffleisch (2013) yang telah dimodifikasi, dimana derajat kerusakan dari setiap sampel ditentukan dengan cara menjumlah seluruh skor lesi histopatologik yang telah ditentukan.

#### Analisis Data

Data hasil penelitian disajikan dalam tabel berupa skor penilaian derajat mikroskopis dan histo-patologi sel hepar, dianalisis dengan uji *Kruskall-Wallis* yang dilanjutkan dengan uji *Z* untuk perbandingan berganda.

### Hasil dan Pembahasan

#### a. Tingkat Portal Inflamasi

**Tabel 2.** Hasil uji statistik portal inflamasi pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yang dipapar artemisinin berulang.

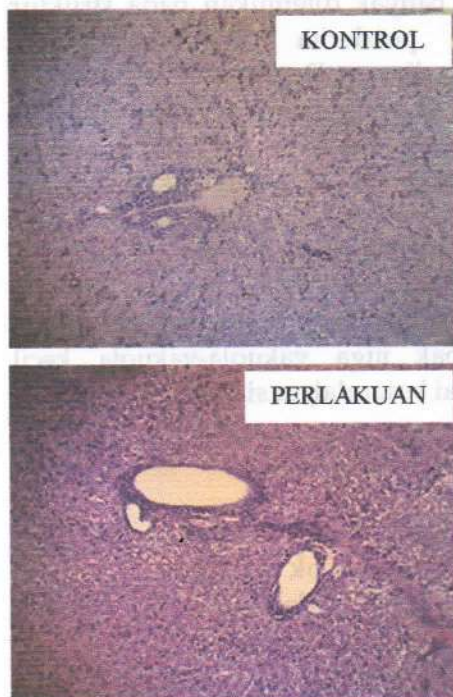


Perlakuan	Nilai Portal Inflamasi (Mean ± SE)
K1	13,30 <sup>b</sup> ± 4,5623
K2	26,30 <sup>a</sup> ± 3,7000
K3	18,90 <sup>ab</sup> ± 4,5316
K4	30,00 <sup>a</sup> ± 0,0000
P1	13,30 <sup>b</sup> ± 4,5623
P2	22,60 <sup>ab</sup> ± 4,5316
P3	13,30 <sup>b</sup> ± 4,5623
P4	26,30 <sup>a</sup> ± 3,7000

Keterangan: Superskrip yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan perbedaan yang nyata pada taraf 5% ( $p < 0,05$ )

Tabel 2 di atas menunjukkan secara statistik K2, K4 dan P4 mengalami portal inflamasi tertinggi yang tidak berbeda nyata dengan K3 dan P2, sedangkan kelompok yang mengalami portal inflamasi terendah yaitu K1, P1 dan P3.

Gambaran histopatologi kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yang mengalami portal inflamasi tertinggi dapat dilihat pada Gambar 1 berikut.



**Gambar 1.** Gambaran histopatologi hepar pada kelompok kontrol dan perlakuan yang dipapar artemisinin berulang yang mengalami portal inflamasi tertinggi. (Pewarnaan H.E; Per-besaran 100x; Mikroskop Olympus®). Ket. ( → ) Adanya infiltrasi sel radang.

Hepatosit memiliki kemampuan untuk melakukan regenerasi sel, namun apabila jejas terus berlanjut maka akan diikuti dengan proses inflamasi (Kuntz and kunz, 2008). Inflamasi atau reaksi peradangan merupakan suatu respon protektif yang ditunjukkan tubuh untuk mempertahankan diri dari berbagai bahaya yang mengganggu keseimbangan dengan cara menghilangkan penyebab awal jejas sel. Inflamasi melaksanakan tugas pertahanannya dengan mengencerkan, menghancurkan atau menetralkan agen berbahaya (Atkinson *et al.*, 2008).

Pada kelompok kontrol yang hanya diinfeksi *Plasmodium berghei*, kerusakan jaringan hepar terjadi karena aktivitas parasit yang dalam siklus hidup perkembangannya berada pada organ hepar yang disebut fase skizogoni pre eritrosit (Nugroho, 2009). Kelompok mencit kontrol yang mengalami portal inflamasi disebabkan karena infeksi *Plasmodium berghei* hanya mampu dilawan menggunakan kekebalan alamiah yang terdapat dari dalam tubuh host. Padahal, pertumbuhan parasit di dalam tubuh host sendiri berkembang sangat cepat. Kerusakan hepar yang terjadi pada kelompok perlakuan disebabkan karena pemberian obat artemisinin berulang menyebabkan parasit mampu untuk bertahan hidup (viabel) lebih tinggi. Pada awal pengobatan pasase 1 menunjukkan kerusakan ringan, terlihat bahwa efek obat artemisinin bekerja dengan baik untuk membunuh parasit. Namun pada

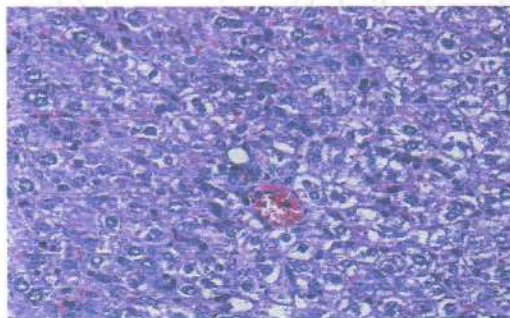
pasase 4 dengan paparan artemisinin sebanyak 4 kali, terlihat bahwa peradangan yang terjadi terlihat lebih parah.

**b. Tingkat Degenerasi**

**Tabel 3.** Hasil uji statistik degenerasi pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yang dipapar artemisinin berulang.

Perlakuan	Nilai Degenerasi (Mean ± SE)
K1	15,30 ± 5,0833
K2	18,10 ± 4,7707
K3	16,50 ± 6,1319
K4	15,90 ± 3,4293
P1	24,30 ± 5,3235
P2	20,90 ± 3,9699
P3	26,50 ± 5,4863
P4	26,50 ± 5,4863

Seperti yang ditunjukkan pada Tabel 3 di atas, dapat diketahui bahwa tidak terdapat perbedaan yang nyata pada masing-masing kelompok perlakuan. Berikut ini adalah gambaran histopatologi hepar yang mengalami degenerasi pada pemeriksaan histopatologi hepar mencit (*Mus musculus*).



**Gambar 4.2** Gambaran histopatologi hepar yang mengalami degenerasi. (a) Sel hepatosit normal, (b) Degenerasi. (Pewarnaan H.E; Per-besaran 400x; Mikroskop Olympus®).

Kelompok kontrol yang tidak diberi paparan artemisinin mengalami degenerasi sebagai akibat dari infeksi *Plasmodium berghei* pada tubuh host yang tidak mendapatkan perlawanan spesifik dari penggunaan obat. Kelompok kontrol yang hanya diinfeksi *Plasmodium berghei*, mekanisme per-lawanan yang terjadi di dalam tubuh host merupakan perlawanan alamiah yang berupa adanya fagositosis oleh makrofag terhadap benda asing yang masuk ke dalam tubuh. Pada kelompok perlakuan yang diinfeksi *Plasmodium berghei* dan diberi artemisinin berulang juga menunjukkan adanya tingkat degenerasi. Hal ini terjadi karena parasit yang dapat hidup dan berkembang pada kelompok perlakuan dengan paparan berulang artemisinin pada pasase yang lebih tinggi menunjukkan bahwa efek kerja dari artemisinin sudah tidak mampu menyebabkan kematian pada parasit.

Hasil penelitian Rahardjo dkk, 2013 menyatakan bahwa pembengkakan sitoplasma sel hepatosit atau degenerasi merupakan kerusakan kedua dan ketiga yang banyak ditemukan pada struktur hati penderita malaria akibat *Plasmodium*. Degenerasi merupakan jejas sel yang reversibel yang ditandai dengan adanya pembengkakan sitoplasma akibat adanya akumulasi air atau lemak. Secara mikroskopik organ yang mengalami degenerasi menjadi lebih besar dan lebih berat daripada normal dan juga nampak lebih pucat. Nampak juga vakuola-vakuola kecil sampai besar dalam sitoplasma sel.

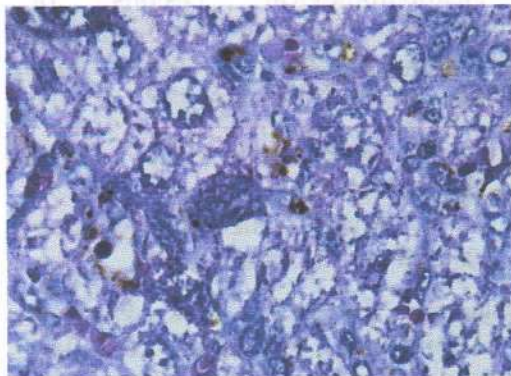
**c. Tingkat Nekrosis**

**Tabel 4.** Hasil uji statistik nekrosis pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yang dipapar artemisinin berulang.

Perlakuan	Nilai Nekrosis (Mean ± SE)
K1	18,30 ± 3,8000
K2	18,30 ± 3,8000
K3	18,30 ± 3,8000
K4	22,10 ± 4,6540
P1	11,80 ± 2,7000
P2	22,10 ± 4,6540
P3	22,10 ± 4,6540
P4	31,00 ± 4,3128

Seperti yang ditunjukkan pada Tabel 4 di atas, dapat diketahui bahwa tidak terdapat perbedaan yang nyata pada masing - masing kelompok perlakuan.

Berikut ini adalah gambaran histopatologi hepar yang mengalami nekrosis pada pemeriksaan histopatologi hepar mencit (*Mus musculus*).



**Gambar 4.3** Gambaran histopatologi hepar yang mengalami nekrosis. (a) Inti sel hepatosit normal, (b) Inti sel piknotis, (c) Skizon *Plasmodium berghei* pada jaringan hepar. (Pewarnaan H.E; Per-besaran 1000x; Mikroskop Olympus®).

Pada gambaran histopatologi hepar mencit (*Mus musculus*) yang mengalami nekrosis terlihat inti sel hepatosit mengalami penggumpalan / pepadatan (piknotis). Nekrosis yang disebabkan oleh infeksi *Plasmodium berghei* terjadi karena sel darah merah yang me-

ngandung merozoit menginfeksi eritrosit baru yang kemudian terjadi perlekatan pada permukaan endothel pembuluh darah dengan cara molekul adhesif eritrosit yang terinfeksi parasit berlekatan dengan molekul adhesif permukaan endothel pembuluh darah. Hal ini menyebabkan eritrosit yang diinfeksi parasit tinggal di dalam pembuluh darah dan terjadi mekanisme fagositosis terhadap parasit tersebut (Gandahusaha, 2006). Selain itu, anemia yang terjadi akibat infeksi malaria dapat menyebabkan terganggunya ikatan antara hemoglobin dan oksigen (Hb-CO<sub>2</sub>) pada proses pengangkutan oksigen sehingga menyebabkan anoksia pada jaringan. Oksigen yang menuju ke jaringan terhambat menyebabkan penurunan fosforilasi oksidatif, penurunan ATP, penurunan glikolisis, dan penurunan pH, sehingga menyebabkan sel hepatosit mengalami nekrosis ditandai dengan inti sel yang mati akan menyusut, batasnya tidak teratur dan warna gelap, proses ini dinamakan dengan piknosis (McGavin and Zachari, 2007).

Semakin banyak jumlah paparan obat antimalaria artemisinin berulang pada mencit, menunjukkan kerusakan pada histopatologi hepar mencit semakin meningkat. Berdasarkan penelitian lanjutan yang telah dilakukan, setelah *Plasmodium berghei* terpapar artemisinin sebanyak 4 kali kemudian diinfeksi pada mencit kelompok baru tanpa pemberian obat artemisinin, menunjukkan peningkatan pertumbuhan parasit yang sangat tinggi. Hal ini dikarenakan *Plasmodium berghei* yang mengalami paparan berulang obat antimalaria artemisinin menyebabkan kemampuannya untuk bertahan hidup (viabel) lebih tinggi, selain itu kecepatan pertumbuhannya juga lebih cepat dari normal. Sehingga menyebabkan kerusakan pada jaringan hepar semakin meningkat.

## Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dapat diperoleh kesimpulan bahwa pemberian artemisinin berulang dapat berpengaruh terhadap gambaran histopatologi berupa peningkatan portal inflamasi, degenerasi dan nekrosis hepar mencit (*Mus musculus*) yang diinfeksi *Plasmodium berghei*.

## Daftar Pustaka

Aidoo, M., Jaymin C. and John W. 2012. Dried *Plasmodium falciparum*-infected samples as positive controls for malaria rapid diagnostic tests. *Malaria Journal*. 11: 2392.

Atkinson CT, Thomas NJ, Hunter DB. 2008. Parasitic Diseases of Wild Birds. Wiley J and Sons. USA. 35-53. Baheti, R., Purnima L. and R.S. Gehlot. 2003. Liver Involvement in Falciparum Malaria - A Histopathological Analysis. *J. Indian Academy of Clinical Medicine*. 4(1).

Fitri, L. E., Dara D., Dorta S., Soemarmo dan Karyono M. 2013. Efek Kombinasi Ekstrak *Anamirta cocculus* dan Artemisin terhadap Penurunan Jumlah Sel Apoptosis Jaringan Paru Mencit Malaria. *Majalah Kedokteran Bandung*. 45 (2).

Gandahusada, Srisasi, Herry D. Ilahude dan Wita Pribadi. 2006. Parasitologi Kedokteran. Ed 3. Jakarta: Balai Penerbit FKUI. 171-196.

Henriques, G., Martinelli A., Rodrigues A., Modrzyńska K., Fawcett R., Houston DR *et al.* 2013. Artemisinin resistance in rodent malaria - mutation in the AP2 adaptor M-Chain Suggest Involvement of Endocytosis and Membrane Protein Trafficking. *Malaria Journal*. 12(118).

Husin, Hasan. 2007. Analisis Faktor Risiko Kejadian Malaria di Puskesmas Sukamerindu Kecamatan Sungai Serut Kota Bengkulu Propinsi Bengkulu [Tesis]. Universitas Diponegoro Semarang.

Kiboi D.M., Irungu B., Langat B., Wittlin S., Brun R., Chollet J., Abiodun O. and Nganga J.K. 2009. *Plasmodium berghei* ANKA: Selection of Resistance to Piperaquine and Lumefantrine in a Mouse Model. *Experimental Parasitology*. 122: 196-202.

Klopfleisch R. 2013. Multiparametric and semiquantitative scoring systems for the evaluation of mouse model histopathology - a systematic review. *Veterinary Research*, 9:123.

Knodell. 2000. Grading and Staging the Histopathological Lesions of Chronic Hepatitis: The Knodell Histology Activity Index and Beyond. 31(1): 241- 246.

Kuntz B. and Kunz H.D. 2008. Hepatology Texbook and Atlas. 3<sup>rd</sup> Ed. Sping medizien verlag Heidelberg. Germany. 16-77.

Maslachah, L. 2013. Efek Paparan Artemisinin Berulang Terhadap Perkembangan *Plasmodium falciparum* Resisten *in vitro* [Disertasi]. Universitas Airlangga Surabaya.

McGavin MD and Zachari JF. 2007. Pathologic Basis of Veterinary Disease. 4th ed. Mosby Inc. USA. 734-737.

Nugroho, Yun Astuti. 2009. Pembuatan Formula Dan Uji Aktivitas Obat Anti Malaria Berbasis Buah Sirih Menggunakan Teknologi Vacuum Drying. Pusat Penelitian Pengembangan Biomedis Dan Farmasi. Jakarta.

Rahardjo, Tur dan Siti Nurhayati. 2013.

Histopatologi Hati dan Limpa Mencit Pasca Imunisasi Berulang dan Uji Tantang dengan *Plasmodium berghei* Iradiasi Gamma Stadium Eritrositik. Pusat Teknologi Keselamatan dan Metrologi Radiasi-BATAN. 359-360.

Suwanti, Lucia T., Nunuk Dyah R. L.,

Endang Suprihati dan Mufasirin. 2012. Buku Ajar Ilmu Protozoologi Veteriner. Cetakan pertama. Pusat Penerbitan dan Percetakan Unair. Surabaya. 44.

ABSTRACT

This research aimed to demonstrate the effect of changing antigen load on the histopathological features of hepatocellular carcinoma in mice. The mice were divided into two groups: K<sub>1</sub> (control) and K<sub>2</sub> (irradiated). The number of hepatocellular carcinoma nodules was counted in each group. The results showed that the number of nodules in the K<sub>2</sub> group was significantly higher than in the K<sub>1</sub> group. The data were analyzed using ANOVA test and the results showed that the K<sub>2</sub> group had a significantly higher number of nodules compared to the K<sub>1</sub> group. The results showed that the irradiated antigen load had a significant effect on the number of hepatocellular carcinoma nodules in mice.

ABSTRAK

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh perubahan beban antigen terhadap karakteristik histopatologi kanker sel epitel hepatocellular carcinoma pada mencit. Mencit dibagi menjadi dua kelompok: K<sub>1</sub> (kontrol) dan K<sub>2</sub> (iradiasi). Jumlah nodul kanker sel epitel hepatocellular carcinoma dihitung pada masing-masing kelompok. Hasil penelitian menunjukkan bahwa jumlah nodul kanker sel epitel hepatocellular carcinoma pada kelompok K<sub>2</sub> secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok K<sub>1</sub>. Data dianalisis menggunakan uji ANOVA dan hasilnya menunjukkan bahwa beban antigen yang diiradiasi memiliki pengaruh yang signifikan terhadap jumlah nodul kanker sel epitel hepatocellular carcinoma pada mencit.