

HL-01

PERAN KOMISI ETIK HEWAN DALAM KEGIATAN PENELITIAN, PENGUJIAN DAN PENDIDIKAN

Joko Pamungkas^{1,2,3*}, Diah Iskandriati^{1,2}, Maryati Surya¹, Dondin Sajuthi^{1,2,3}

¹Pusat Studi Satwa Primata, Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat-Institut Pertanian Bogor, Jalan Lodaya II/5, Bogor 16151

²Asosiasi Dokter Hewan Pemerhati Hewan Laboratorium Indonesia

³Fakultas Kedokteran Hewan, Institut Pertanian Bogor

*Korespondensi: jpi-pssp@indo.net.id

Penelitian dengan melibatkan pemanfaatan hewan terbukti telah menjadi landasan yang baik bagi pengembangan dan kemajuan bidang ilmu medis selama lebih dari dua abad. Penggunaan hewan dalam penelitian hingga saat ini masih menimbulkan pro dan kontra karena beberapa prosedur diyakini dapat menyebabkan penderitaan pada hewan. Walaupun beberapa undang-undang dan aturan mengenai kesejahteraan hewan di dunia telah berdampak pengurangan jumlah hewan yang boleh digunakan dalam penelitian biomedis serta telah memperbaiki dan mengurangi rasa nyeri/ penderitaan, masih banyak pertanyaan mengenai etika sehubungan dengan cara-cara penggunaan hewan dalam penelitian biomedis.

Etika penelitian menggunakan hewan tidak hanya diperuntukkan bagi penelitian yang bertujuan memahami penyakit manusia saja, namun digunakan pula dalam penelitian lainnya yang berkenaan dengan kepentingan hewan itu sendiri, termasuk studi tentang penyakit hewan, penggunaan hewan untuk menguji keamanan produk rumah tangga, bahan kimia yang digunakan dalam proses industri dan kosmetik; percobaan pertanian yang bertujuan menghasilkan hewan sebagai bahan pangan serta penggunaan hewan dalam pendidikan. Etika penelitian menggunakan hewan juga mencakup pertimbangan pertanyaan yang berhubungan dengan perawatan hewan ketika digunakan atau ketika hewan tidak dalam prosedur penelitian, serta pengaruh fisiologi dan tingkah laku hewan selama penelitian dan pengandangan.

Sebagai upaya meningkatkan kesejahteraan hewan dalam penelitian yang melibatkan hewan, konsep 3 R (*Replace, Reduce, Refine*) digunakan sebagai sarana untuk memperlakukan hewan secara manusiawi yang diperlukan untuk melindungi hewan-hewan tersebut dari rasa ketidaknyamanan ataupun penggunaan hewan dalam jumlah yang berlebih. Dalam hal inilah diperlukan suatu komisi yang mengawasi dan mengatur aktivitas atau prosedur yang berkaitan dengan penggunaan hewan.

Institutional Animal Care and Use Committees (IACUC) atau Komisi Pengawasan Kesejahteraan dan Penggunaan Hewan Penelitian (KPKPHP) adalah komisi yang berwenang dalam menyetujui percobaan hewan dengan mempelajari tujuan percobaan, penggunaan hewan atau hewan pengganti, meminimalkan penderitaan hewan, penggunaan penghilang rasa sakit, dan memastikan bahwa percobaan tersebut bukan percobaan pengulangan yang tidak ada gunanya. Komisi ini memperhatikan kesejahteraan dan penggunaan hewan dalam penelitian dan pendidikan dari pandangan etik dan memastikan memenuhi persyaratan institusional melalui program kesejahteraan dan pemeliharaan hewan laboratorium.

HL-02

PENANGANAN DAN PENGENDALIAN HEWAN LABORATORIUM

Imelda L. Winoto

Asosiasi Dokter Hewan Praktisi Hewan Laboratorium Indonesia

Penanganan dan pengendalian hewan dalam penggunaan hewan untuk penelitian kesehatan merupakan faktor yang sangat penting baik dari aspek kepentingan ilmiah maupun aspek kesejahteraan hewan. Hewan yang ditangani dengan cara yang benar oleh orang yang terlatih akan mengurangi stress dan ketidaknyamanan dari hewan tersebut sehingga bisa diperoleh data hasil penelitian yang lebih valid. Hal ini juga merupakan penerapan konsep Refinement dari 3R (Reduction, Replacement & Refinement) maupun azas 5F terutama *Freedom from pain, Freedom from distress & discomfort* dari aspek kesejahteraan hewan.

Presentasi ini akan mencakup teknik teknik penanganan (handling) dan pengendalian (restraint) yang benar dan aman pada beberapa spesies hewan laboratorium yang paling banyak dipakai yaitu mencit, tikus, marmut, kelinci, dan primata. Akan diberikan informasi mengenai teknik aplikasi *test substance* secara *enteral (gavage)* maupun *parenteral* dengan berbagai rute injeksi, serta metode pengambilan sampel darah pada masing masing spesies. Diharapkan dengan menguasai teknik2 tersebut, para peneliti dan pengguna hewan laboratorium akan meningkatkan kesejahteraan hewan yang pada akhirnya juga akan meningkatkan kualitas penelitian yang dilaksanakan menggunakan hewan tersebut.

HL-03

NILAI PARAMETER HEMATOLOGI TIKUS *SPRAGUE DAWLEY* DAN MENCIT BALB/C DI INDONESIA SEBAGAI REFERENSI DALAM PENELITIAN BIOMEDIS

Devi Kartika^{1*}, Fitriya N. A. Dewi^{1,2}, Diah Iskandriati^{1,2}, Imelda Winoto¹, Permanawati^{1,2}, Anastasia Narani¹, Suhartin¹, I Nengah Budiarsa¹

¹Bimana Indomedical, Bogor, Indonesia

²Pusat Studi Satwa Primata-Institut Pertanian Bogor, Bogor, Indonesia

*Korespondensi: dev.kartika@cbn.net.id

Kata kunci: referensi, hematologi, tikus, mencit

PENDAHULUAN

Perkembangan dunia penelitian biomedis di Indonesia kian berkembang, sebagai dampaknya penggunaan hewan laboratorium banyak digunakan, khususnya rodensia (tikus dan mencit). Diantara berbagai strain dan stock hewan yang digunakan, Sprague Dawley dan BALB/c merupakan jenis-jenis yang paling umum digunakan diberbagai aspek penelitian di Indonesia. Selama ini, nilai parameter hematologi yang dijadikan acuan dalam penelitian maupun klinis adalah nilai yang telah didokumentasi di luar Indonesia. Penting untuk diketahui bahwa hewan tikus dan mencit yang digunakan di Indonesia memiliki perbedaan status mikrobiologi dengan tikus dan mencit yang digunakan di Negara maju. Pemeliharaan hewan rodensia di Indonesia umumnya masih bersifat konvensional yang mana status patogennya tidak pernah dimonitoring. Oleh karenanya perlu dilakukan penelitian yang melihat data dasar nilai parameter hematologi tikus (*Sprague Dawley*) dan mencit (BALB/c) yang dikembangkan dan dipelihara di fasilitas konvensional di Indonesia serta membandingkannya dengan nilai referensi telah didokumentasikan dan menjadi acuan selama ini.

MATERI DAN METODE

Penelitian ini dilakukan di fasilitas Hewan Penelitian Rodensia PT. Bimana Indomedical (Bogor, Indonesia) menggunakan 60 ekor mencit strain BALB/c (30 jantan dan 30 betina) usia 8 minggu, dan 46 ekor tikus *Sprague Dawley* (23 jantan dan 23 betina) usia 8-12 minggu. Tikus SD berasal dari BPOM (Badan Pengawas Obat dan Makanan) (Jakarta, Indonesia) dan mencit BALB/c berasal dari PT. Indoanilab (Bogor, Indonesia).

Hewan dikondisikan selama minimal tujuh hari di fasilitas hewan PT. Bimana Indomedical Hewan di kandangkan dalam kandang individu, dengan pencahayaan 12 jam terang / 12 jam gelap, dengan suhu ruangan 25-27°C dan kelembapan 60-70%. Pemberian pakan Mencit 15g/100g BB, sedang Tikus sebanyak 8g/100g BB. Pakan yang diberikan berupa pakan komersil NOVA CP®, untuk pemberian minum dilakukan dengan cara *ad-libidum*.

Pengambilan darah dilakukan pada hewan dalam kondisi *restrained* (menggunakan alat bantu restraint) melalui Vena ekor (vena coccygea) tanpa dilakukan pembiusan. Pengambilan darah dilakukan di pagi hari sebelum hewan diberi pakan. Selanjutnya darah diproses menggunakan alat otomatis hematologi analisa (*hemavet*) NIHON KOHDEN MEK 6450®

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil hematologi rutin pada Mencit BALB/c secara umum relatif sama dengan yang tercantum di referensi, kecuali pada parameter MCV dan MCHC, dimana nilai MCV cenderung lebih rendah dan MCHC cenderung lebih tinggi dari referensi (Tabel 1 dan 2). Hasil pemeriksaan hematologi rutin pada Tikus SD, keseluruhan bersifat fluktuatif; nilai rata-rata cenderung berbeda dari referensi walaupun hasil masih dalam kisaran normal. Pada Tikus Jantan, nilai rata-rata WBC, RBC, Hb, PCV menunjukkan tendensi lebih rendah dibandingkan referensi, sedang untuk MCH, MCHC, dan platelet menunjukkan kecenderungan lebih tinggi dari referensi. Pada Tikus betina pada nilai WBC dan RBC lebih cenderung rendah dari nilai referensi, sedangkan nilai yang lainnya sama.

Tabel 1. Hematologi Rutin Hewan Mencit

Parameter Mencit	Hasil Uji ♂	Hasil Uji ♀	*Hasil Referensi ♂	*Hasil Referensi ♀
WBC($10^9/L$)	4.48 \pm 2.21	5.74 \pm 2.35	3.48 - 14.03	5.69 - 14.84
RBC ($10^6/\mu L$)	9.10 \pm 0.74	9.39 \pm 0.85	6.93 - 12.24	8.16 - 11.69
Hb (g/dL)	15.18 \pm 1.41	15.34 \pm 1.23	12.6 - 20.5	12.4 - 18.9
PCV (%)	43.72 \pm 3.80	43.75 \pm 3.46	42.1 - 68.3	43.5 - 67
MCV (fL)	48.03 \pm1.32	46.54 \pm1.94	50.7 - 64.4	50.8 - 64.1
MCH (pg)	16.68 \pm 0.82	16.38 \pm 0.98	13.2 - 17.6	13.0 - 17.6
MCHC (g/dL)	34.73 \pm0.54	35.06 \pm0.78	23.3 - 32.7	23.9 - 33.1
platelet ($10^9/L$)	526.50 \pm 111.64	528.13 \pm 121.20	420 - 1698	476 - 1611

*Pengambilan darah dilakukan tanpa puasa pada fasilitas hewan *Charles River's* dan dianalisa dengan *Drew Scientific HemaVet analyzer*. Hematologi Mencit BALB/c umur 8-10 weeks Januari 2008 - Desember 2012.

Tabel 2. Hematologi Rutin Hewan Tikus

Parameter Tikus	Hasil Uji ♂	Hasil Uji ♀	*Hasil Referensi ♂	*Hasil Referensi ♀
WBC($10^9/L$)	8.61 \pm2.87	7.35 \pm1.78	10.09 - 14.01	7.44 - 10.70
RBC ($10^6/\mu L$)	6.84 \pm0.59	6.88 \pm0.77	7.77 - 8.19	7.21 - 7.92
Hb (g/dL)	14.00 \pm1.21	13.7 \pm 1.02	14.40 - 16.00	13.70 - 15.70
PCV (%)	38.12 \pm3.19	38.15 \pm 3.19	41.20 - 47.30	9.60 - 46.00
MCV (fL)	55.63 \pm 1.57	55.62 \pm 2.91	53.00 - 59.50	53.60 - 58.10
MCH (pg)	20.43 \pm1.08	19.98 \pm 1.11	18.30 - 20.00	18.60 - 20.00
MCHC (g/dL)	36.74 \pm1.17	35.93 \pm 1.18	32.70 - 35.70	32.80 - 36.20
platelet ($10^9/L$)	977.56 \pm250.87	1017.87 \pm 323.34	379 - 967	797 - 1112

*Hematologi Tikus *Sprague Dawley (SD)* Umur 8-12 weeks data control pada fasilitas hewan *Charles River's* Maret 2006

Pada hewan rodensia khususnya tikus dan mencit, pembatasan pakan pada waktu koleksi sampel akan member pengaruh pada penurunan WBC, PCV dan perhitungan reticulosit. Pengaruh terhadap perhitungan reticulosit akan berdampak pada penurunan RBC, Htc dan, Hb (William,2010). Adanya variasi pada nilai uji merupakan hal yang wajar karena berhubungan dengan teknik pengambilan darah, factor lingkungan, dan kondisi laboratorium itu sendiri. Prosedur pengambilan darah sering mengakibatkan stress dan mempengaruhi parameter uji. Selain itu, anestesi, umur, lingkungan, pakan, jenis kelamin, serta status reproduksi turut berpengaruh pada nilai darah (Terry 2012).

RBC, Hgb, dan Htc pada jantan lebih rendah dari pada betina hal ini normal terjadi pada strain Tikus dan mencit (Anne *et al*, 2010). Status hewan di Indonesia yang tidak SPF juga bisa memberi dampak pada hasil yang didapat. Infeksi bakteri *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enteritidis*, *Helicobacter* spp yang merupakan flora normal pada mencit dan tikus dan tidak menimbulkan gejala klinis dapat mempengaruhi nilai hematologi (David, 998).

SIMPULAN DAN SARAN

Hasil penelitian ini menunjukkan nilai hematologi hewan rodensia, khususnya Tikus *Sprague Dawley* dan Mencit BALB/c secara umum sama dengan nilai pada literature referensi, meskipun ada beberapa parameter yang menunjukkan tendensi kearah berbeda. Hal ini menunjukkan bahwa kualitas hewan coba di Indonesia terutama mencit dan tikus masih tergolong baik meskipun terdapat perbedaan pada cara (temperatur dan kelembaban) serta status pathogen hewan. Keterbatasan tersebut seyogyanya tidak mengurangi usaha peneliti untuk mengkondisikan pemeliharaan hewan coba dengan mengacu pada standart pemeliharaan yang terdapat dalam buku "*Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*"

DAFTAR PUSTAKA

- Weiss Douglas j. and Wardrop k. Jane. 2010. Scalm'S Sixth Edition. Blackwell Publishing Ltd. pp 852.
- Baker David G.1998. Natural Pathogens of Laboratory Mice, Rats, and Rabbits and Their Effects on Research. American Society for Microbiology.
- Campbell Terry W ,et al. 2012. Veterinary Hematology and Clinical Chemistry Second Edition. Wiley-Blackwell.
- Fox James G, et al, 2002. Laboratory Animal Medicine 2nd edition. American College of Laboratory, Academic Press.
- Giknis Marry, Clifford Charles. 2006. Clinical Laboratory Parameters for Crl (CD) SD Rat. Charles River Laboratories, pp 4.

HL-04

PEMANFAATAN HEWAN DALAM PENGUJIAN DAN MODEL PENYAKIT MANUSIA

Diah Iskandriati^{1,2*}, Dondin Sajuthi^{1,2,3}, Joko Pamungkas^{1,2,3}

¹Pusat Studi Satwa Primata, Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat, Institut Pertanian Bogor, Jalan Lodaya II/5, Bogor 16151

²Asosiasi Dokter Hewan Praktisi Hewan Laboratorium Indonesia

³Fakultas Kedokteran Hewan, Institut Pertanian Bogor

*Korespondensi: atie@indo.net.id

Hewan laboratorium memiliki peran penting dalam dunia kedokteran, terutama membantu para peneliti dalam pemahaman penyakit serta pengembangan pengobatan yang efektif. Hewan laboratorium juga berkontribusi memberikan informasi penting berkaitan dengan sistem kehidupan yang kompleks mulai dari sel, jaringan dan organ. Hewan secara biologis memiliki kemiripan dengan manusia dalam banyak hal dan mereka memiliki kerentanan terhadap ratusan penyakit manusia. Hal ini membuat hewan menjadi model yang efektif untuk mempelajari penyakit manusia.

Selain berkontribusi dalam pemahaman kita tentang penyakit, melalui penggunaan model hewan dimungkinkan juga untuk mengeksplorasi potensi terapi dengan cara yang tidak mungkin dilakukan pada manusia. Kemampuan hewan untuk berinteraksi dan bereaksi terhadap rangsangan, memberikan pemahaman kepada peneliti tentang bagaimana suatu komponen obat sebagai contoh dapat bergerak didalam tubuh manusia serta memberi rangsangan terhadap target sel atau organ.

Mayoritas hewan penelitian yang digunakan terfokus pada pengobatan dan pencegahan penyakit, serta pengobatan cedera. Hewan ini juga memberikan sumbangsiah yang cukup banyak dalam penelitian medis dasar bagi manusia dan hewan, penangkaran dan diagnosis.

Hewan yang dipilih biasanya harus memiliki taksonomi, fisiologi, anatomi ataupun system kekebalan yang mirip dengan manusia, sehingga dapat bereaksi terhadap penyakit atau pengobatannya dengan cara yang menyerupai fisiologi pada manusia .

Kemajuan terbaru dalam teknologi genetika memungkinkan pengembangan hewan transgenik, yang mana hewan ini memiliki gen baru yang disisipkan ke dalam DNA mereka, sehingga memungkinkan mereka untuk menjadi rentan terhadap penyakit manusia yang secara alami tidak dapat terjadi pada hewan tersebut. Secara khusus teknologi ini telah memungkinkan tikus untuk digunakan sebagai model beberapa penyakit manusia yang sebelumnya sulit untuk dipelajari pada hewan ini.

Melalui pemahaman mengenai mekanisme penyakit menggunakan hewan model maka pengembangan teknologi pengobatan baru dan obat-obatan yang bermanfaat bagi manusia dan hewan dapat tercipta.

HL-05

FASILITAS HEWAN UNTUK PRODUKSI VAKSIN MENURUT STANDAR WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO)

Lia Siti Halimah

Fakultas Kedokteran, Universitas Jendral Achmad Yani,
Asosiasi Dokter Hewan Praktisi Hewan Laboratorium Indonesia

Hewan dan bahan baku asal hewan digunakan dalam memproduksi dan kontrol beberapa produk biologis seperti vaksin dan sera. Untuk mendukung hal tersebut maka dibutuhkan sistem pengelolaan hewan laboratorium yang baik sesuai dengan persyaratan yang berlaku. Salah satu hal yang terpenting adalah disain fasilitas hewan laboratorium agar bisa menghasilkan hewan laboratorium yang berkualitas prima. *World Health Organization (WHO)*, organisasi dunia yang bergerak di bidang kesehatan bekerja sama dengan *International Council for Laboratory Animal Science (ICLAS)* membuat sebuah *Guideline for Breeding and Care of Laboratory animals*, sebuah pedoman yang dapat digunakan oleh para peneliti atau manufaktur vaksin agar mendapatkan hasil penelitian atau produk yang berkualitas global. Hal utama dalam mendisain fasilitas hewan laboratorium adalah adanya pemisahan pada setiap *species* hewan dan jenis kegiatannya seperti pemisahan fasilitas *breeding* dan pengujian hewan serta ruang karantina untuk hewan yang baru datang, dimana setiap ruangan tersebut memiliki sistem ventilasi masing-masing. Disain dan konstruksi bangunan harus terbuat dari bahan yang mudah dibersihkan. Fasilitas juga harus bebas insek dan vermin, tersedia fasilitas desinfeksi kandang dan incinerator untuk pembuangan limbah. Tingkat keamanan suatu fasilitas terhadap penyebaran penyakit di fasilitas tersebut ditentukan oleh tingkat *biosecurity* yang didisain di awal pembangunan. Semakin tinggi tingkat *biosecurity* maka semakin baik fasilitas hewan tersebut terhadap pencegahan penyebaran penyakit termasuk penyebaran penyakit zoonosis.

HL-06

SATWA PRIMATA SEBAGAI HEWAN MODEL STUDI BIOLOGI DAN KANKER PAYUDARA

Fitriya N Dewi^{1*}, J Mark Cline²

¹Pusat Studi Satwa Primata Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat (PSSP-LPPM),
Institut Pertanian Bogor, Bogor, Indonesia

²Wake Forest School of Medicine, Department of Pathology/Comparative Medicine, North Carolina USA

*Korespondensi: fitriya.dewi@gmail.com

Kanker payudara merupakan penyakit kanker dengan tingkat kejadian dan kematian tertinggi pada wanita di seluruh dunia. Meskipun saat ini telah ditemukan beberapa metode pengobatan terhadap kanker payudara, masih diperlukan berbagai pendekatan *cutting-edge* untuk menemukan metode pencegahan yang efektif demi menekan tingkat kejadian penyakit ini. Hasil berbagai penelitian dalam dekade terakhir mengindikasikan bahwa kondisi lingkungan (termasuk nutrisi dan makanan) pada masa pertumbuhan mempengaruhi "*epigenetic programming*" yang secara jangka panjang menentukan berbagai resiko penyakit di usia dewasa; hal ini dikenal dengan teori *Developmental Origins of Health and Diseases (DOHAD)*. Spesifik untuk organ payudara, kondisi lingkungan pada fase-fase penting perkembangan kelenjar susu diyakini memiliki efek jangka panjang terhadap resiko kanker.

Dalam upaya penekanan resiko kanker payudara, diperlukan eksplorasi potensi bahan alami yang dapat mempengaruhi kelenjar susu. Eksplorasi tersebut akan meliputi pendekatan in-vitro serta in-vivo pada hewan coba yang sesuai dan terjustifikasi dengan baik. Sampai saat ini hewan rodensia telah menjadi hewan model yang sangat bermanfaat bagi kemajuan teknologi untuk penelitian kanker payudara. Namun, penting untuk diketahui bahwa hewan rodensia memiliki keterbatasan dalam perannya sebagai model bagi payudara manusia antara lain karena fitur genetik, hormonal serta perkembangan kelenjar susu yang cukup berbeda.

Satwa primata, khususnya *Macaca fascicularis*, merupakan hewan model yang relatif ideal bagi penelitian biomedis, tidak terkecuali bagi kanker payudara. Satwa primata memiliki kemiripan genetik (mencapai 97%), anatomi serta fisiologi dengan manusia. Dalam kaitannya dengan organ payudara, *Macaca fascicularis* mengalami siklus menstruasi dengan durasi 28-31 hari dan dapat mengalami menopause alami yang mana profil hormon pada kondisi tersebut secara langsung mempengaruhi profil payudara. Selain itu, kanker payudara dapat pula terjadi secara alami pada *Macaca*, tingkat kejadian diestimasikan sekitar 7% dan jaringan kanker memiliki gambaran patologi dan pola metastase serupa dengan pada manusia. Dengan pendekatan biopsi dan pewarnaan *whole mounts* menggunakan Toluidine Blue, profil perkembangan kelenjar susu payudara *Macaca fascicularis* menunjukkan kemiripan dengan profil pada manusia. Menggunakan pendekatan *high-throughput* seperti DNA *Microarray*, telah diperoleh gambaran lengkap profil ekspresi gen payudara satwa primata pada berbagai fase kehidupan yang dapat mewakili profil payudara manusia. Profil reseptor hormon reproduksi pada kelenjar susu payudara *Macaca* juga menunjukkan pola ekspresi yang serupa dengan pada manusia dan dengan demikian, respon payudara primata terhadap berbagai terapi hormon maupun senyawa fitoestrogen menunjukkan hasil yang translasional. Hal ini memungkinkan bagi satwa primata untuk menjadi model spontan dalam berbagai penelitian terkait biologi perkembangan payudara dan resiko kanker; terutama untuk menjawab pertanyaan ilmiah yang tidak mungkin diinterogasi pada model manusia, misalnya dalam mengkaji pengaruh kompon uji pada payudara di fase pubertas dan kehamilan dalam kaitannya dengan resiko kanker.

HL-07

AMILOID DAN TAU PROTEIN PADA OTAK SATWA PRIMATA MONYET EKOR PANJANG (*Macaca Fascicularis*) BERUSIA TUA - POTENSI SATWA PRIMATA SEBAGAI HEWAN MODEL SPONTAN UNTUK PENELITIAN PENYAKIT NEURODEGENERATIF ALZHEIMER

HS Darusman^{1,7*}, D Sajuthi², SJ Schapiro^{1,3}, A Gjedde^{4,5,6}, Jann Hau¹

¹*Department of Experimental Medicine, Faculty of Health and Medical Science, University of Copenhagen and National University Hospital, Copenhagen, Denmark*

²*Primate Research Center, Bogor Agricultural University (IPB), Bogor, Indonesia*

³*Department of Veterinary Sciences, Michale E. Keeling Center for Comparative Medicine and Research, UT MD Anderson Cancer Center, Bastrop, Texas, USA*

⁴*Department of Neuroscience and Pharmacology, Faculty of Health Science, University of Copenhagen*

⁵*Department of Radiology and Radiological Science, Johns Hopkins University, Baltimore, MD., USA,*

⁶*Department of Neurology and Neurosurgery, McGill University, Montréal, Québec, Canada*

⁷*Department of Anatomy, Physiology & Pharmacology, Faculty of Veterinary Medicine, IPB, Bogor, Indonesia.*

*Korepondensi: hudada@sund.ku.dk

Kata kunci: aging, neurodegenerative disease, spontaneous model, amyloid, memory

Lesi patologis yang mengindikasikan penyakit neurodegeneratif Alzheimer telah ditemukan pada satwa primate monyet ekor panjang (*Macaca fascicularis*), yaitu adanya plak amiloid dan kerusakan fibrilar saraf (*neurofibrillary tangles*- NFT). Temuan ini menunjukkan potensi dari satwa primate tersebut untuk model spontan penyakit tipe Alzheimer.

Melalui pengujian kognitif yang memfokuskan pada memori spasial, yaitu metode *delayed response task*, kami menemukan adanya penurunan performa memori tersebut seiring pertambahan usia. Satwa primata berusia diatas 20 tahun, memiliki penurunan memori spasial dan memori kerja – dua tipe memori yang mengindikasikan penyakit neurodegeneratif Alzheimer, dibandingkan dengan satwa primate usia muda (4-9 tahun) dan usia menengah (10-19 tahun). Melalui uji pemeriksaan enzimatik (*enzyme linked immunosorbent assay*), penurunan performa kognitif pada satwa primate tua, berkorelasi dengan kandungan penanda biologis penyakit Alzheimer, yaitu amiloid beta 42 ($A\beta_{42}$) dan protein Tau, sebagai penanda plak dan NFT, secara berurutan. Performa kognitif berkaitan dengan penurunan kadar $A\beta_{42}$, dan penurunan kadar $A\beta_{42}$ dalam sirkulasi cairan serebrospinal, mengindikasikan adanya kegagalan pengeluaran amiloid dan adanya penimbunan amiloid pada matriks otak. Identifikasi lebih lanjut dengan teknik *magnetic resonance imaging* (MRI) menunjukkan adanya atrofi hipokampus dan korteks serebral pada satwa primate tua yang memiliki penurunan performa kognitif dan rendahnya kadar $A\beta_{42}$ tersebut. Investigasi lebih lanjut secara imunohistokimia menunjukkan adanya akumulasi amiloid dalam bentuk plak dan sebreral (*cerebral amyloid angiopathy*), serta tau protein intraseluler pada jaringan otak satwa primate tua yang mengalami penurunan performa kognitif tersebut.

Penelitian ini dapat memberikan tambahan temuan ilmiah untuk menunjang potensi satwa primate monyet ekor panjang sebagai hewan model untuk penyakit tipe Alzheimer.

HL-08

ANALISIS ELEKTROKARDIOGRAM AUTOTRANSFUSI DARAH PADA BABI LOKAL INDONESIA (*Sus domestica*) SEBAGAI MODEL UNTUK MANUSIA

Gunanti^{1*}, Khansaa Mirajziana¹, Riki Siswandi¹, Peter Ian Limas², Basrul Hanafi³

¹Bagian Bedah dan Radiologi, Departemen Klinik Reproduksi dan Patologi, Fakultas Kedokteran Hewan, Institut Pertanian Bogor

²Bagian Bedah, Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanegara/ Rumah Sakit Sumber Waras, Jakarta

³Subbagian Bedah Digestif, Bagian Bedah, Rumah Sakit Hasan Sadikin, Bandung

*Korespondensi: vetsurgeon38@gmail.com

Kata kunci: elektrokardiogram, autotransfusi, *Sus domestica*

PENDAHULUAN

Transfusi autolog atau autotransfusi adalah prosedur transfusi yang dilakukan dengan menggunakan darah dari dan ditransfusikan kembali kepada pasien itu sendiri (Pfiedler Enterprises 2011). Autotransfusi dapat dilakukan secara preoperatif, intraoperatif, dan postoperatif. Autotransfusi preoperatif (AP) berupa pengambilan darah pada beberapa minggu sebelum operasi. Autotransfusi intraoperatif sederhana (AIS) berupa pengambilan, penampungan, dan penyaringan, serta transfusi kembali darah tanpa alat khusus sehingga efisien dalam segi fasilitas, waktu, dan biaya. Hasil penampungan dengan cara ini adalah seluruh komponen darah, namun koleksi darah dalam keadaan trauma seringkali memerlukan penghisapan dengan tekanan yang tinggi yang diperkirakan akan menimbulkan efek peradangan yang lebih besar karena pencederaan terhadap sel-sel darah, baik sel darah merah maupun sel darah putih (Rubens *et al.* 2008).

Autotransfusi intraoperatif pencucian (AIP) dilakukan menggunakan bantuan alat *cell saver*. Darah akan disentrifugasi dan dicuci dengan cairan fisiologis sehingga komponen yang tersisa adalah sel darah merah tanpa plasma dan tanpa komponen darah lainnya ataupun sel debris dari jaringan tubuh. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran keamanan autotransfusi berkaitan dengan aktifitas kelistrikan jantung.

METODE

Penelitian dilaksanakan pada bulan Mei-Juni 2011 di laboratorium bagian Bedah dan Radiologi, Departemen Klinik, Reproduksi, dan Patologi, Fakultas Kedokteran Hewan Institut Pertanian Bogor, Dramaga, Bogor. Hewan yang digunakan adalah babi lokal Indonesia (*Sus domestica*) sebanyak 9 ekor. Babi dibagi menjadi tiga kelompok dengan masing-masing kelompok terdiri dari tiga ekor. Rata-rata bobot badan babi kelompok AP $\pm 16,8$ kg; AIS $\pm 21,5$ kg; AIP $\pm 28,5$ kg, berjenis kelamin jantan, dan berumur 3-6 bulan.

Babi kelompok AP diberi perlakuan autotransfusi dengan menggunakan darah simpan, yaitu darah diekstravasasi 14 hari sebelumnya dan disimpan dalam kantung darah CPDA (*Citrate, Phosphate, Dextrose, dan Adenin*), kemudian dimasukkan dalam lemari es. Pada kelompok AIS dan AIP darah akan diambil langsung pada saat splenektomi. Autotransfusi dilakukan dengan menginduksi kehilangan 30 % darah dengan splenektomi. Setiap kelompok perlakuan (kelompok AP, AIS, dan AIP) dilakukan tiga kali ulangan.

Pengambilan EKG dilakukan empat kali saat babi terbius sempurna dengan kombinasi anestesai Ketamine dan Xylazine, yaitu sebelum pendarahan, saat pendarahan 30% dengan splenektomi, setelah transfusi, pada hari kedua post transfusi dan pada saat hari ketujuh setelah Transfusi.

Data variabel yang diperoleh dianalisis statistik menggunakan metode *One Way-Analysis of Variant* (ANOVA) dan dilanjutkan dengan uji DUNCAN.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Nilai rata-rata amplitudo P dalam ketiga kelompok tidak berbeda nyata. Perbedaan nyata terlihat pada durasi P diantara ketiga kelompok pada awal *recovery*, yaitu nilai rata-rata durasi

P kelompok AP berbeda nyata dengan nilai rata-rata durasi P kelompok AIS dan AIP. Perbedaan terjadi dikarenakan bobot badan hewan pada kelompok AIP lebih besar dibandingkan dengan kelompok AP. Menurut Dukas & Szabuniewicz (1969) durasi P pada babi konvensional berumur 2-4 bulan dengan bobot badan 23 kg (30-60 ms) lebih besar daripada durasi P babi berumur 1 bulan seberat 7 kg (30-45 ms).

Pada kertas rekaman EKG dalam penelitian ini tidak ditemukan kelainan interval PR. Nilai rata-rata interval PR dalam dan diantara ketiga kelompok tidak menunjukkan perbedaan nyata. Pada penelitian ini, perbedaan waktu pengamatan tidak mempengaruhi amplitudo R.

Pada kelompok AIS dan AIP diduga terjadi pengecilan ventrikel kiri karena jumlah cairan darah yang dikembalikan kedalam tubuh babi setelah pendarahan lebih sedikit daripada jumlah cairan darah yang keluar tubuh sehingga mengakibatkan nilai amplitudo R rendah.

Nilai amplitudo R rendah dikarenakan transmisi elektrik jantung ke kulit terhambat oleh penimbunan cairan atau obesitas (Tilley & Smith 2008). Ukuran tubuh babi kelompok AIP lebih besar dibandingkan dengan kedua kelompok lainnya. Menurut Swindle (2007) ukuran jantung babi berbanding terbalik dengan pertumbuhan badannya sehingga walaupun bobot badan babi semakin berat tetapi ukuran jantungnya tetap. Hal tersebut seolah-olah semakin berat suatu bobot badan babi dan semakin tebal lemak tubuhnya, maka elektrik jantung akan terrekam lebih kecil atau lemah pada kertas rekaman EKG.

Rata-rata durasi QRS dalam dan antar kelompok perlakuan tidak berbeda nyata. Pada kertas rekaman EKG juga tidak ditemukan adanya perubahan bentuk kompleks QRS. Nilai rata-rata interval QT diantara kelompok autotransfusi tidak berbeda nyata, namun terlihat perbedaan nyata dalam kelompok AIP (tabel 6). Perbedaan tersebut terlihat pada saat teranestesi dan awal *recovery*. Interval QT terlihat semakin panjang ketika pendarahan 30%, dan setelah transfusi. Interval QT normal pada babi 2-4 bulan, dengan bobot badan 23 kg adalah 0,20-0,26 detik (Dukas & Szabuniewicz 1969). Pada penelitian ini terjadi pemanjangan interval QT pada saat pendarahan, setelah transfusi dan setelah torakotomi pada kelompok AIP.

Penyebab dari pemanjangan interval QT adalah terjadi ketidakseimbangan elektrolit seperti hipokalsemia. Penyebab hipokalsemia adalah adanya perubahan distribusi seperti hipoalbuminemia dan ketidakseimbangan asam-basa (Thrall *et al.* 2004). Hipoalbuminemia terjadi karena pendarahan. Pada saat pendarahan, tubuh kehilangan darah beserta cairan plasma. Sebagian besar kalsium dalam tubuh berada dalam sistem skelet atau terikat dengan albumin dalam plasma. Apabila kalsium bebas di dalam sel otot polos, sel otot jantung dan sel saraf berkurang, maka akan menyebabkan kontraksi pada otot polos pembuluh darah, otot jantung, serta pembentukan dan konduksi impuls dalam jantung berkurang (Nijjer *et al.* 2010). Darah pada kelompok AIP dicuci dengan alat *cell saver* sehingga darah yang ditransfusikan kembali kedalam tubuh hewan hanya berupa sel darah merah tanpa plasma sehingga menyebabkan hewan masih berada dalam keadaan hipokalsemia.

Pada kertas rekaman EKG di *lead II* pada penelitian ini tidak ditemukan gambar yang menunjukkan kelainan bentuk segmen ST. Berbeda dengan penelitian Shousa *et al.* (2010), ditemukan depresi segmen ST setelah torakotomi karena dilakukan pembukaan dinding torak yang lebih besar.

Pada penelitian ini ditemukan gelombang T yang sangat tinggi, yaitu pada ulangan kedua kelompok AP pratorakotomi; ulangan kedua kelompok AIS saat pendarahan 30%, setelah transfusi, dan H+7; dan ulangan ketiga kelompok AIS saat H+7. Menurut Tilley *et al.* (2008), gelombang T yang terlampau tinggi berhubungan dengan hiperkalsemia dan hipoksia miokardial. Pada penelitian ini dilakukan simulasi trauma abdomen yang menyebabkan luka pada otot dan sel menjadi rusak. Hiperkalsemia terjadi karena sejumlah besar jaringan rusak seperti pada luka otot yang parah atau pada sel darah merah yang lisis. Sel rusak tersebut menyebabkan potasium (K^+) yang berada di dalam sel banyak keluar ke ekstraseluler sehingga terjadilah hiperkalsemia (Guyton & Hall 2006).

Ketiga tindakan autotransfusi yang dilakukan diduga mengakibatkan sel darah merah menjadi lisis. Peningkatan amplitudo T ditemukan pada 2 ekor babi pada kelompok AIS, sementara pada kelompok AP dan AIP hanya ditemukan pada 1 ekor babi. Pada kelompok AIS dan AIP, sel darah diduga lisis akibat trauma perlakuan. Diduga juga bahwa terjadi peningkatan kalium akibat autolisis darah saring yang lebih besar pada kelompok AIS. Maka dari itu perlu diperhatikan jika terjadi derajat kerusakan darah yang sangat parah selama perlakuan

penyaringan darah sederhana karena hiperkalemia dapat mengakibatkan keadaan menjadi fatal.

Sel darah merah yang lisis pada kelompok AP diduga berasal dari sel darah merah yang telah mengalami penuaan selama proses penyimpanan. Menurut Callan (2010), penyimpanan dalam waktu lama dapat menyebabkan sel darah merah mengalami penurunan fungsi sehingga kemungkinan lisis lebih besar. Hipoksia miokardial terjadi akibat proses pendarahan 30% saat operasi dan diperparah dengan belum mampunya tubuh dalam mengatasi kekurangan oksigen sehingga oksigen yang diangkut ke otot jantung sangat sedikit (Guyton & Hall 2006).

Kecepatan denyut jantung terutama ditentukan oleh pengaruh saraf otonom pada nodus SA. Apabila dilihat dari rekaman EKG, denyut jantung diketahui dengan menghitung interval R-R. Nilai rata-rata denyut jantung dalam kelompok AP dan AIS tidak berbeda nyata, namun dalam kelompok AIP terlihat adanya perbedaan nyata. Perbedaan nyata tersebut terlihat pada saat setelah transfusi, pratorakotomi, dan hari ketujuh. Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Gunanti *et al.* (2011) tentang pembiusan babi model laparotomi frekuensi detak jantung babi adalah $68,3 \pm 12,6$ kali permenit sehingga pada kelompok AIP dimungkinkan terjadi bradikardi.

Denyut jantung kelompok AIP setelah transfusi terlihat lebih rendah dibandingkan dengan tahapan pembacaan yang lainnya atau terjadi bradikardi. Pada penelitian ini dilakukan laparotomi dan splenektomi sehingga terjadi trauma abdomen dan pendarahan pada saluran pencernaan. Pendarahan tersebut menyebabkan syok hipovolemia, yaitu suatu keadaan kekurangan aliran darah pada jaringan-jaringan tubuh. Trauma abdomen dan pendarahan merupakan salah satu gangguan saluran pencernaan yang dapat menyebabkan peningkatan tonus vagus, karena refleks tersebut menstimulus saraf vagus untuk mengeluarkan asetilkolin pada postganglion jantung yang membawa efek parasimpatis sehingga menyebabkan sinus bradikardi. Hormon asetilkolin dapat menurunkan eksitabilitas serabut-serabut penghubung AV-node sehingga terjadi penurunan arus listrik yang akan memperlambat konduksi impuls listrik menuju ventrikel (Guyton & Hall 2006).

SIMPULAN

Hasil dalam dan antara ketiga kelompok tindakan autotransfusi pada penelitian ini tidak mempengaruhi perubahan aktifitas jantung dalam elektrokardiogram (EKG). Secara umum semua perbedaan yang terjadi pada perlakuan tersebut tidak menunjukkan gangguan yang berarti dalam konduktivitas listrik jantung jika diantisipasi dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

- Dukes TW, Szabuniewicz M. 1969. The electrocardiogram of conventional and miniature swine (*Sus scrofa*). *Can J Comp Med*. 33: 119-127.
- Gunanti, Siswandi R, Soehartono RH, Ulum MF, Sudisma IGN. 2011. Babi model laparotomi untuk manusia dengan zoletyl, ketamin dan xylazin. *J Vet*. 12(4): 247-253.
- Guyton AC, Hall JE. 2006. *Textbook of Medical Physiology 7th edition*. Philadelphia: Saunders Elsevier.
- Nijjer S, Ghosh AK, Dubrey SW. 2010. Hypocalcemia, long QT interval and atrial arrhythmias. *BMJ Case Rep*. bcr0820092216.
- Pfiedler Enterprises. 2011. *Transfusion Therapy in Orthopaedic Surgical Procedures (A Continuing Education Self-Study Activity)*. Colorado: S Blackhawk Street, Suit 220, Aurora.
- Rubens FD, Mujoomdar A, Tien HC-N. 2008. Cell salvage in trauma. *Trauma Care*. 118(1): 35-41.
- Swindle MM. 2007. *Swine in the Laboratory: Surgery, Anesthesia, Imaging and Experimental Techniques 2nd edition*. New York: CRC press.
- Thrall MA, Baker DC, Campbell TW, De Nicola D, Fettman MJ, Lassen ED, Rebar A, Weiser G. 2004. *Veterinary Hematology and Clinical Chemistry*. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins.
- Tilley LP, Smith FWK. 2008. *Manual of Canine and Feline Cardiology 4th edition*. Missouri: Saunders Elsevier.

HL-09

AKSIOLOGI HEWAN LABORATORIUM DALAM PENELITIAN OBAT HERBAL UNTUK HEWAN DAN MANUSIA

Imam Suryanto*

Perhimpunan Dokter Hewan Indonesia , Jawa Timur I
*Korespondensi: darkness_dark46@yahoo.com

Kata kunci: aksiologi, hewan lab, herbal

PENDAHULUAN

Hewan laboratorium adalah hewan percobaan yang hampir seluruh kehidupannya dipelihara dengan cara tertentu untuk keperluan laboratoris (Suryanto, 2006). Di era bioteknologi peran hewan laboratorium tetap tidak dapat dinomor duakan dalam penelitian dan pengujian, meski tidak semua penelitian menggunakannya (Suryanto, 2006; Widjaja, 2011) preparasi hewan laboratorium untuk ekstrapolasi eksperimental obat herbal hewan untuk kesehatan manusia telah berjalan dan berkembang di Indonesia dan negara tropis (Suryanto, 2012). Untuk peningkatan mutu hewan laboratorium di era bioteknologi telah dikembangkan Bioteknologi Reproduksi hewan jantan dengan in vitro pada spermatozoa (Hardjopranjoto 2005; Suryanto, 2012)

METODE

Post test group design herbal yang dipergunakan dalam bentuk rebusan dan ekstrak dari tanaman obat keluarga.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Data yang didapat pada penelitian terapi dengan ekstrak daun salam (*Syzygium polianthum*) untuk penurunan glukosa darah. Dari penelitian tersebut didapat penurunan kadar glukosa darah signifikan menggunakan hewan coba mencit strain Balb-c. Penurunan kadar glukosa darah tersebut karena daun salam mengandung senyawa alkaloid, saponin, tanin, flavonoid, polifenol dan minyak astiri.

Mencit Balb-c ternyata bermanfaat dalam penelitian tersebut, sehingga peran hewan laboratorium bermakna dalam penelitian terapi herbal.

SIMPULAN

Hewan laboratorium secara ontologis, epistemologis dan aksiologis tetap diperlukan untuk penelitian obat herbal meski pada era Bioteknologi yang semakin canggih. Dasar filosofis bioetik penggunaan hewan laboratorium harus tetap dilakukan 3Rs pada

DAFTAR PUSTAKA

- Hardjopranjoto S. 2006. Perkembangan Bioteknologi Reproduksi pada ternak. Seminar ilmiah sehari Reproduksi hewan terkini. FKH UNAIR.Surabaya.
- Suryanto I. 2006. Rekayasa genetika paradigma baru reproduksi hewan laboratorium. Seniman ilmiah sehari Reproduksi hewan terkini. FKH UNAIR.Surabaya.
- Suryanto I. 2012. Epistemiologi preparasi hewan coba untuk ekstrapolasi eksperimental kesehatan hewan dan manusia. KIVNAS ke-12. PDHI. 10-13 Oktober 2012. Hotel Saphir. Yogyakarta.
- Widjaja N. 2011. Penanganan dan perlakuan hewan coba. Seminar dan Workshop Nasional: Aplikasi Etik dan Bioteknologi pada hewan coba.FKH UNAIR dan IBIKK TDC Lembaga Penyakit Tropis UNAIR. Surabaya.

HL-10

INTERPRETASI RADIOGRAFI JANTUNG DAN PARU-PARU KELINCI PADA ANESTESI JANGKA PANJANG KOMBINASI XYLAZIN-KETAMIN

R Harry Soehartono, Kevin Timotius Tan, Deni Noviana*

Bagian Bedah dan Radiologi, Departemen Klinik, Reproduksi, dan Patologi, Fakultas Kedokteran Hewan,
Institut Pertanian Bogor

*Korespondensi: deni@ipb.ac.id

Kata kunci: densitas paru-paru, kelinci, pembesaran jantung, xylazin-ketamin.

PENDAHULUAN

Operasi yang dilakukan dalam waktu lama menyebabkan anestesi juga diberikan dalam jangka panjang. Penggunaan anestesi tidak terlepas dari timbulnya efek samping, terutama pada organ vital. Penelitian yang dilakukan menunjukkan jantung dan paru-paru merupakan dua organ vital yang mengalami efek negatif dari penggunaan anestesi (Baumgartner *et al.* 2010). Gangguan yang terjadi, seperti pembesaran jantung dan perubahan densitas paru-paru dapat diamati dari radiografi. Penelitian yang menggunakan anestesi jangka panjang telah dilakukan pada oleh Kwak *et al.* (2004), namun belum ada yang mengamati efek pemberian kombinasi xylazin-ketamin sebagai anestesi jangka panjang terhadap jantung dan paru-paru kelinci yang diamati menggunakan radiografi.

METODE

Penelitian ini telah disetujui oleh komisi etik hewan IPB dengan nomor Animal Care and Use Committee (ACUC) 02_2012 IPB. Penelitian menggunakan 4 ekor kelinci domestik jantan dengan umur rata-rata 1 tahun dan memiliki bobot badan (BB) 1.8-2.5 kg. Kelinci diinduksi dengan anestesi kombinasi xylazin-ketamin, dosis xylazin 5 mg/kg BB dan ketamin 45 mg/kg BB secara IM (Plumb 2005). Setelah ± 45 menit, campuran cairan infus NaCl 0.9% dengan ketamin dan xylazin, dosis ketamin 0.4 mg/kg/menit dan xylazin 0.04 mg/kg/menit diberikan melalui vena aurikularis dengan aliran 6 ml/kg/jam selama 12 jam (Taylor *et al.* 2010). Pada waktu infus dimasukkan mulai disebut jam ke-0, pengambilan radiografi yang pertama dilakukan, dan selanjutnya radiografi diambil setiap 4 jam sekali yaitu jam ke-4, 8, dan 12. Selama pemberian anestesi, pengambilan radiografi dilakukan pada bagian toraks kelinci setiap 4 jam dengan dua lapang pandang yaitu *right lateral* (RL) dan *dorsoventral* (DV). Pada hasil radiograf, diamati ukuran jantung dan densitas pada setiap lobus paru-paru. Pengambilan radiografi dengan dua posisi RL dan DV menggunakan 52 *kilovoltage peak* (kVp) dan 1.2 *milliamperes seconds* (mAs). Pengamatan radiograf pada organ jantung difokuskan pada perubahan ukuran yang dapat diamati dengan metode *Vertebral Heart Size* (VHS) dan rasio antara lebar jantung dengan lebar rongga toraks. Pengamatan organ paru-paru terhadap perubahan densitas dari setiap lobus paru-paru menggunakan alat densitometer. Pengambilan nilai densitas dengan menggunakan densitometer dilakukan pada lima titik pada setiap lobus paru-paru dan pada setiap titik dilakukan tiga kali pengambilan. Kemudian densitas diolah dengan rumus untuk mendapatkan nilai absorpsi. Hasil data penelitian disajikan sebagai rata-rata \pm standar deviasi dalam bentuk deskriptif yang diuji menggunakan metode Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan analisis statistik ANOVA[®], dan apabila berbeda nyata akan diuji dengan uji lanjut *Duncan*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pengukuran VHS pada RL dan DV *view* menunjukkan nilai VHS pada kedua *view* memiliki pola yang serupa, yaitu peningkatan nilai VHS mulai dari jam ke-0 sampai 12. Nilai VHS pada jam ke-0 yang merupakan awal pemberian anestesi xylazin-ketamin secara intravena, masih berada dalam kisaran normal. Menurut Onuma *et al.* (2010) nilai VHS normal kelinci antara 8.08-8.52 v. Nilai VHS pada jam ke-4 mulai mengalami peningkatan dan berada di atas kisaran normal. Pengukuran nilai VHS semakin meningkat selama pemberian anestesi

xylazin-ketamin, dan pada jam ke-12 yang merupakan akhir pemberian anestesi xylazin-ketamin, nilai VHS berada diatas kisaran normal. Peningkatan nilai VHS yang terjadi pada RL view tidak signifikan ($P>0.05$), sedangkan pada DV view nilai VHS mengalami peningkatan yang signifikan ($P<0.05$) (lihat pada Tabel 2). Menurut Onuma *et al.* (2010) peningkatan nilai VHS menunjukkan telah terjadi peningkatan ukuran jantung.

Hasil pengukuran lebar jantung menunjukkan bahwa nilai A (lebar toraks) adalah 39.50 ± 1.91 mm ($37.59-41.41$ mm). Sedangkan pada jam ke-0, nilai B (lebar jantung) adalah 26.75 ± 0.50 mm. Hal ini menunjukkan pada jam ke-0 lebar jantung kelinci masih dalam ukuran normal, walaupun di batas atas normal. Nilai B mulai meningkat pada jam ke-4, yaitu 27.75 ± 0.50 mm. Peningkatan ini menunjukkan nilai B lebih besar dari 2/3 nilai A. Semakin besar nilai B menunjukkan pada jam ke-4 jantung kelinci mulai melebar. Nilai B semakin meningkat selama pemberian anestesi xylazin-ketamin. Pada jam ke-12 nilai B yang didapat adalah 28.50 ± 0.58 mm. Nilai ini juga menunjukkan perbandingan nilai B lebih besar dari 2/3 nilai A. Oleh karena itu, pengukuran lebar jantung dengan metode rasio antara B dengan A, menunjukkan lebar jantung kelinci mengalami peningkatan mulai jam ke-4 sampai jam ke-12.

Pengukuran densitas paru-paru pada kelinci yang diberikan xylazin-ketamin sebagai anestesi jangka panjang menunjukkan perubahan densitas paru-paru baik pada RL maupun DV view. Nilai densitas setiap lobus paru-paru pada RL view mengalami peningkatan mulai dari jam ke-0 sampai 8, dan mengalami penurunan kembali pada jam ke-12. Nilai densitas setiap lobus paru-paru pada DV view mengalami peningkatan sampai jam ke-4, tetapi menurun pada jam ke-8 dan mengalami peningkatan kembali pada jam ke-12. Perubahan densitas paru-paru pada RL dan DV view tidak signifikan ($P>0.05$). Peningkatan densitas paru-paru dapat disebabkan oleh efek anestesi xylazin-ketamin yang menyebabkan peningkatan tekanan darah. Peningkatan tekanan darah pada kapiler paru-paru dapat mengakibatkan terbentuknya celah antara membran kapiler. Terbentuknya celah tersebut mengakibatkan terjadinya kebocoran protein plasma dari pembuluh darah ke dalam interstitial paru-paru. Penurunan densitas dari setiap lobus paru-paru terjadi pada jam ke-8 (DV view) dan jam ke-12 (RL view). Penurunan ini dikarenakan kelinci sudah mengalami resistensi terhadap efek anestesi xylazin-ketamin pada dosis yang sama sejak jam ke-0. Penggunaan anestesi dalam jangka panjang menyebabkan terjadinya penurunan efektifitas dari agen anestesi. Efek xylazin-ketamin yang mulai melemah karena resistensi mengakibatkan tekanan darah arteri kembali normal.

SIMPULAN

Pemberian xylazin-ketamin sebagai anestesi jangka panjang pada kelinci mengakibatkan pembesaran pada jantung dan peningkatan densitas dari paru-paru. Pembesaran jantung terjadi mulai jam ke-4 sampai 12, sedangkan peningkatan densitas paru-paru terjadi mulai jam ke-0 sampai 8 pemberian anestesi xylazin-ketamin.

DAFTAR PUSTAKA

- Baumgartner C, Bollerhey M, Ebner J, Laacke-Singer L, Schuster T, Erhardt W. 2010. Effects of ketamine-xylazine intravenous bolus injection on cardiovascular function in rabbits. *Can J Vet Res.* 74: 200-208.
- Kwak SH, Choi JI, Park JT. 2004. Effects of propofol on endotoxin-induced acute lung injury in rabbit. *J Korean Med Sci.* 19: 55-61.
- Taylor DK, Lee V, Mook D, Huerkamp MJ. 2010. Rabbits. Di dalam: Ballard B, Cheek R. editor. *Exotic Animal Medicine for the Veterinary Technician.* 2nd ed. USA: Blackwell Publishing. p 255-277.
- Onuma M, Ono S, Ishida T, Shibuya H, Sato T. 2010. Radiographic measurement of cardiac size in 27 rabbits. *J Vet Med Sci.* 72(4): 529–531.

HL-11

INFEKSI *Staphylococcus aureus* PADA KELENJAR AMBING MENCIT SEBAGAI HEWAN MODEL KASUS MASTITIS SUBKLINIS PADA SAPI PERAH

Sayu Putu Yuni Paryati*

Universitas Jenderal Achmad Yani, Cimahi, Jawa Barat

*Korespondensi: yunisayu@yahoo.com

Kata kunci: ambing, hewan model, mencit, mastitis subklinis, *Staphylococcus aureus*

PENDAHULUAN

Dari sampel susu yang diperiksa di tiga daerah di P. Jawa, dapat diketahui 3 jenis bakteri penyebab mastitis subklinis yang paling sering terisolasi adalah *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. Pada peternakan sapi perah, *S. aureus* mempunyai arti penting sebagai penyebab mastitis karena bakteri dapat menyebar ke mana-mana dan dapat membentuk koloni dengan baik pada kulit dan puting ambing. Tingkat kejadian infeksi *S. aureus* dalam satu kandang dapat mencapai 35% (Subronto 1985).

Tahap awal infeksi bakteri adalah adanya kontak permukaan antara sel inang dan bakteri, dimana dalam proses ini melibatkan komponen permukaan sel seperti protein dan karbohidrat (Mims 1986). Proses adhesi merupakan tahap infeksi yang sangat penting dan dominan sebagai penentu ekspresi penyakit yang bersifat subklinis. Peran adhesi dan kolonisasi bakteri pada permukaan sel ambing, jauh lebih penting dibandingkan dengan kemampuan invasi bakteri tersebut. Menempelnya bakteri pada permukaan sel epitel ambing menyebabkan degenerasi dan nekrosis sel epitel (Estuningsih 2001).

Sampai saat ini penelitian mengenai patogenesis mastitis subklinis yang disebabkan oleh *S. agalactiae* telah dilakukan (Estuningsih 2001), namun belum banyak diketahui mengenai patogenesis penyakit yang disebabkan oleh *S. aureus* pada kasus mastitis subklinis secara *in vivo*. Berbagai kendala mungkin dihadapi untuk mempelajari patogenesis mastitis subklinis pada jaringan kelenjar ambing sapi, maka dalam penelitian ini digunakan mencit sebagai hewan model. Tujuan penelitian adalah mempelajari keberadaan bakteri pada kelenjar ambing mencit yang diinfeksi dengan *S. aureus*; dan mengetahui apakah mencit dapat dijadikan hewan model untuk menjelaskan patogenesis mastitis subklinis yang disebabkan oleh *S. aureus*.

METODE PENELITIAN

Sebanyak 42 ekor mencit strain *ddY* yang sedang laktasi (5 hari *post partum*) diinfeksi dengan isolat *S. aureus* dan 3 ekor mencit tidak diinfeksi, digunakan sebagai kontrol negatif. Suspensi bakteri yang telah disiapkan dengan kepadatan 10^9 sel/ml diinfeksi pada mencit secara *intra mammary* dengan cara meneteskan 50 μ l suspensi bakteri tersebut tepat di atas lubang puting (*orificium externa*) ambing menggunakan pipet mikro (Biorad).

Euthanasi dan pengambilan jaringan ambing dilakukan dalam 14 tahap waktu, yaitu 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 36, 48, 60, 72, 84 dan 96 jam pasca infeksi, masing-masing sebanyak 3 ekor. Kemudian dibuat preparat histopatologi. Pengamatan pada jaringan dilakukan dengan pewarnaan *Warthin-Starry*. Pengamatan dilakukan terhadap lokalisasi bakteri di dalam jaringan kelenjar ambing (di dalam lumen alveol, jaringan interstitium dan di dalam sel epitel kelenjar susu).

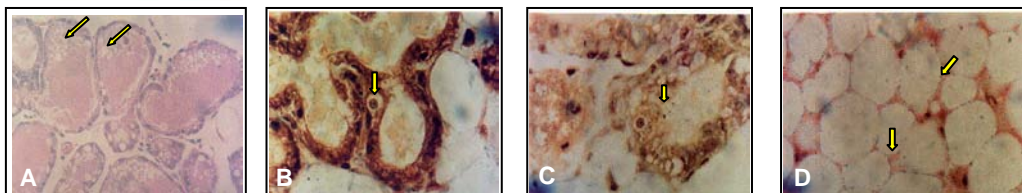
HASIL DAN PEMBAHASAN

Kelenjar Ambing Mencit setelah Diinfeksi *S. Aureus*. Pengamatan secara klinis dan makroskopis terhadap ambing dari semua kelompok mencit yang diinfeksi dengan *S. aureus* tidak menampakkan adanya tanda-tanda peradangan dan terlihat sama dengan kelompok kontrol. Hal ini menunjukkan bahwa infeksi *S. aureus* tidak menimbulkan perubahan secara klinis. Keadaan ini tidak berbeda dengan yang terjadi pada ambing sapi penderita mastitis subklinis, yaitu tidak terlihat gejala peradangan.

Lokalisasi bakteri di dalam jaringan kelenjar ambing. Kelenjar ambing mencit normal (kontrol) memperlihatkan gambaran sesuai dengan susunan histologis kelenjar ambing sapi normal (Hurley 2000). Dengan pewarnaan HE, inti sel tampak berwarna biru tua sedangkan sitoplasma berwarna merah keunguan. Sel-sel epitel tubulus mengambil warna lebih kuat dibandingkan dengan sel epitel alveol kelenjar ambing, sedangkan sekresi susu tampak berwarna merah muda keunguan dengan globula lemak berupa ruang-ruang kosong berwarna putih di dalam lumen alveol (Gambar 1).

Kemampuan *S. aureus* berkolonisasi pada puting ambing maupun pada saluran-saluran kelenjar ambing menyebabkan bakteri mampu beradaptasi dan bertahan hidup pada susu dan selanjutnya bakteri menyebar sampai pada saluran di atasnya bahkan sampai ke alveol serta hidup dan berkembang pada jaringan-jaringan ini (Sandholm *et al.* 1991). Dengan teknik pewarnaan *Warthin-Starry*, keberadaan bakteri *S. aureus* dapat dilacak sebagai titik-titik kokus berwarna coklat tua hingga hitam di dalam sel maupun jaringan interstitium. Sitoplasma sel terlihat berwarna kuning hingga kecoklatan dengan inti berwarna coklat. Pada kelompok 2 dan 4 jam p.i., bakteri tampak pada jaringan kulit dan puting ambing. Beberapa bakteri juga sampai pada kelenjar akar rambut. Adanya bakteri pada jaringan interstitium dapat dilihat mulai 6 jam setelah diinfeksi *S. aureus* dan terlihat bakteri berbentuk kokus yang telah difagositosis oleh PMN dan makrofag 8 jam p.i. (Gambar 2). Mulai 12 jam setelah diinfeksi oleh *S. aureus*, bakteri tampak sudah sampai ke lumen. Neutrofil mengalami perubahan yang bersifat degeneratif sehingga terjadi peningkatan jumlah bakteri *S. aureus* (Anderson dan Chandler 1975). Bakteri juga ditemukan pada sel epitel dan lumen alveol menyebabkan degenerasi, nekrosis dan atrofi kelenjar pada 48 jam p.i. (Gambar 3). Selanjutnya, atrofi sel epitel dan lumen alveol yang mengecil mengakibatkan sekresi susu berkurang dan akhirnya berhenti. Gambaran ini terlihat hingga 96 jam p.i. Bakteri juga tampak pada jaringan interstitium (6 jam p.i), fokus peradangan, PMN dan makrofag 8 jam p.i) dan *fat pad* (48 jam p.i). Pada jaringan lemak, bakteri dapat bertahan dalam jangka waktu yang lama sebagai penyebab mastitis yang bersifat subklinis dan kronis (Gambar 4).

Secara umum dapat dilihat bahwa perubahan pada jaringan kelenjar ambing yang diinfeksi oleh *S. aureus* terjadi lebih cepat jika dibandingkan dengan perubahan jaringan yang diinfeksi oleh *S. agalactiae* pada penelitian Estuningsih (2001). Hal ini mungkin terjadi karena faktor-faktor virulensi yang dimiliki oleh *S. aureus*, misalnya keberadaan protein A dan kapsul polisakarida yang dapat menghambat terjadinya proses fagositosis, enzim *hyaluronidase* yang mempermudah bakteri menginvasi jaringan, adesin *fibronectin* memudahkan perlekatan bakteri pada sel inang (Nelson *et al.* 1991) dan adanya *coagulase* dan *clumping factor* membantu bakteri untuk menghindari dari respon kekebalan inang serta toksin yang dihasilkan *S. aureus* dapat menyebabkan kerusakan-kerusakan pada jaringan kelenjar ambing (Anderson dan Chandler 1975).



Gambar 1. Histologi kelenjar ambing mencit, A. Normal, B. Bakteri berbentuk kokus yang telah difagositosis oleh PMN dan makrofag 8 jam p.i., C. Bakteri pada sel epitel dan lumen alveol menyebabkan degenerasi, nekrosis dan atrofi kelenjar pada 48 jam p.i., D. Bakteri pada jaringan lemak.

SIMPULAN

Infeksi bakteri *S. aureus* pada mencit tidak menyebabkan adanya perubahan jaringan ambing secara klinis. Patogenesis bakteri *S. aureus* sebagai penyebab mastitis dimulai dari puting ambing melalui *ductus lactiferus* menuju alveol. Bakteri *S. aureus* dapat ditemukan pada jaringan interstitium (6 jam p.i), fokus peradangan, PMN dan makrofag (8 jam p.i), lumen dan epitel alveol (12 jam p.i) serta di antara jaringan lemak *fat pad* (mulai 48 jam p.i), menyebabkan

bakteri dapat persisten dalam jaringan sebagai penyebab mastitis kronis. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa mencit kemungkinan besar dapat digunakan sebagai hewan model untuk menjelaskan patogenesis mastitis subklinis yang disebabkan oleh *S. aureus* pada sapi perah.

DAFTAR PUSTAKA

- Estuningsih S. 2001. Patogenesis Mastitis Subklinis pada Sapi Perah: Pendekatan Histopatologis Mastitis Subklinis Akibat Infeksi *Streptococcus agalactiae* Hemagglutinin Positif pada Mencit. *Disertasi Doktor*. Pascasarjana IPB. Bogor.
- Hurley WL. 2000. Mammary Gland Anatomy of Cattle. Lactation Biology. ANSCI 308. Departement of Animal Sciences University of Illionis. Urbana-Champaign. [http://classes.aces.uiuc.edu/Ansci 308/](http://classes.aces.uiuc.edu/Ansci%20308/). [13-12-2001].
- Mims CA. 1986. The Pathogenesis of Infectious Disease. Third Ed. Akademik Press. London.
- Sandholm M, TA Vehmas, K Nyholm, TH Buzalski and M Louhi. 1991. Failure Mechanisms Lactional Therapy of Staphylococcal Mastitis. *Flem Vet J* 62, *Suppl.* (1): 171-186.
- Subronto. 1985. Ilmu Penyakit Ternak. Gadjah Mada University Press. Yogyakarta.