

**SKRIPSI**

**PERUBAHAN HISTOPATOLOGI SISTEM RESPIRASI IKAN  
MEDAKA SULAWESI (*Oryzias celebensis*) AKIBAT  
KONTAMINASI *AMOXICILLIN***

**Disusun dan diajukan oleh**

**NIRMAYANA NURDIN  
C031 18 1312**



**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN HEWAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

**SKRIPSI**

**PERUBAHAN HISTOPATOLOGI SISTEM RESPIRASI IKAN  
MEDAKA SULAWESI (*Oryzias celebensis*) AKIBAT  
KONTAMINASI *AMOXICILLIN***

**Disusun dan diajukan oleh**

**NIRMAYANA NURDIN  
C031 18 1312**



**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN HEWAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

PERUBAHAN HISTOPATOLOGI SISTEM RESPIRASI IKAN  
MEDAKA SULAWESI (*ORYZIAS CELEBENSIS*) AKIBAT KONTAMINASI  
AMOXICILLIN

Disusun dan diajukan oleh

NIRMAYANA NURDIN  
C031 18 1312

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Kedokteran Hewan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 24 Agustus 2022 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan.

Menyetujui,

Pembimbing Utama

Dr. Drh. Dwi Kesuma Sari, Ap. Vet  
NIP. 197302161999032001

Pembimbing Pendamping

Abdul Wahid Jamaluddin, S.Farm., M.Si., Apt.  
NIP. 19880828201404100

Mengetahui,

Wakil Dekan Bidang Akademik, Riset dan Inovasi Fakultas Kedokteran

Dr. Drh. Agussalim Bukhari, M.Clin. Med., Ph.D., Sp.GK(K)  
NIP. 197008211999031001

Ketua Program Studi Kedokteran hewan Fakultas Kedokteran

Dr. Drh. Dwi Kesuma Sari, AP. Vet  
NIP. 197302161999032001

## PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Nirmayana Nurdin  
NIM : C031181312  
Program Studi : Kedokteran Hewan  
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul “Perubahan Histopatologi Sistem Respirasi Ikan Medaka Sulawesi (*Oryzias celebensis*) Akibat Kontaminasi *Amoxicillin*”. Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan Skripsi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 19 Agustus 2022

Yang Menyatakan,



Nirmayana Nurdin

## ABSTRAK

NIRMAYANA NURDIN. **PERUBAHAN HISTOPATOLOGI SISTEM RESPIRASI IKAN MEDAKA SULAWESI (*Oryzias celebensis*) AKIBAT KONTAMINASI AMOXICILLIN.** Di bawah bimbingan Dr. drh. Dwi Kesuma Sari, APVet dan Abdul Wahid Jamaluddin, S.farm.,M.si., Apt

---

Ikan medaka (*Oryzias Celebensis*) merupakan salah satu ikan khas Sulawesi. Ikan medaka (*Oryzias celebensis*) merupakan ikan non-konsumsi atau ikan hias. Ikan medaka juga merupakan hewan coba yang digunakan oleh para peneliti di dunia untuk studi di berbagai bidang ilmu pengetahuan, terutama biologi dan kedokteran (Fahmi *et al.*, 2015). Dari berbagai hasil eksplorasi para peneliti menunjukkan bahwa Sulawesi memiliki endemisme yang sangat tinggi dari keluarga ikan *Adrianichthyidae* sehingga dalam proses migrasinya sangatlah kurang. Dari berbagai penelitian juga didapatkan bahwa jenis ikan medaka merupakan ikan uji coba atau ikan model dalam dunia penelitian, dan di sisi lain para ilmuwan dari negara lain pun telah menjadikan perairan Indonesia sebagai lokasi tujuan yang strategis untuk melakukan penelitian ikan medaka. *Amoxicillin* merupakan sebuah antibiotik yang banyak dijadikan limbah dan kemudian dibuang kelautan yang dimana dapat mempengaruhi dan bisa jadi mematikan apabila terpapar kepada ikan-ikan baik ikan air tawar ataupun ikan air asi. Jenis penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah deskriptif kualitatif hasil penelitian yang didapatkan dalam penelitian ini adalah, aampel ikan medaka (*Oryzias celebensis*) menunjukkan adanya tanda-tanda kontaminasi dari *amoxicillin* yang dibuktikan dengan hasil histopatologi yang diamati dari hari ke-0, hari ke-4, dan hari ke-8. Histopatologi yang terjadi pada organ insang medaka adalah berupa *deskuamasi lamella sekunder*, *hemoragic* dengan disertai infiltrasi sel radang pada hari ke-8 pengamatan dan pada kelompok dengan pemberian dosis 10 mg/l. Namun pada kelompok dengan pemberian dosis 50 mg/l pada hari ke-8 inti sel *lamella* sekunder sudah sulit dievaluasi dikarenakan *hyperplasia* yang terjadi disertai dengan perubahan bentuk *lamella-lamella* yang sudah berubah dan tidak sesuai dengan kondisi normal.

**Kata kunci:** *Oryzias celebensis*, ikan medaka, insang ikan, *amoxicillin*

## ABSTRACT

NIRMAYANA NURDIN. **HISTOPATHOLOGICAL CHANGES OF THE RESPIRATION SYSTEM OF THE SULAWESI MEDAKA FISH (*Oryzias celebensis*) DUE TO AMOXICILLIN CONTAMINATION.** Supervised by Dr. drh. Dwi Kesuma Sari, APVet and Abdul Wahid Jamaluddin, S.farm.,M.si., Apt

---

Medaka fish (*Oryzias Celebensis*) is one of the typical fish of Sulawesi. Medaka fish (*Oryzias celebensis*) is a non-consumable fish or ornamental fish. Medaka fish are also experimental animals used by researchers in the world to study various fields of science, especially biology and medicine (Fahmi *et al.*, 2015). From various exploration results, researchers show that Sulawesi has a very high endemism of the fish family *Adrianichthyidae* so that in the process of migration it is lacking. From various studies, it was also found that the medaka fish species are experimental fish or fish models in the research world, and on the other hand scientists from other countries have made Indonesian waters a strategic destination for conducting research on medaka fish. *Amoxicillin* is an antibiotic that is widely used for waste and then discharged into the sea which can affect and can be deadly if exposed to fish, both freshwater fish and breast milk fish. The type of research used in this study was descriptive qualitative. The results obtained in this study were, samples of medaka fish (*Oryzias celebensis*) showed signs of contamination from *amoxicillin* as evidenced by histopathological results observed from day 0, day to day. 4, and the 8th day. Histopathology that occurred in the gill organs of Medaka was in the form of secondary lamellae desquamation, hemorrhagic with inflammatory cell infiltration on the 8th day of observation and in the group with a dose of 10 mg/l. but in the group with a dose of 50 mg/l on the 8th day of the nucleus lamellae cells, prospects are difficult because the hyperplasia that occurs is accompanied by changes in the shape of the lamellae that have changed and are not in accordance with normal conditions.

**Keywords:** *Oryzias celebensis, medaka fish, fish gill, amoxicillin*

## KATA PENGANTAR

*Assalamu 'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.*

Segala puji dan syukur penulis ucapkan kepada Allah SWT., Sang Pemilik Kekuasaan dan Rahmat, yang telah melimpahkan berkat dan karunia-Nya, serta shalawat dan salam penulis haturkan ke junjungan Rasulullah SAW., sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “**Perubahan Histopatologi Sistem Respirasi Ikan Medaka Sulawesi (*Oryzias celebensis*) Akibat Kontaminasi Amoxicillin**”. Penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada pihak-pihak yang telah membantu mulai dari tahap persiapan, pelaksanaan, hingga pembuatan skripsi setelah penelitian selesai.

Skripsi ini diajukan untuk memenuhi syarat dalam menempuh ujian dan memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Hewan dalam Program Pendidikan Sastra Satu Program Studi Kedokteran Hewan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Penulis menyadari bahwa penyelesaian skripsi dan penelitian ini tidak akan terwujud tanpa adanya doa, bantuan, bimbingan, motivasi, dan dorongan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, dengan segala rasa syukur penulis memberikan penghargaan setinggi-tingginya dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada kedua orang tua saya Ayahanda **Nurdin** dan Ibunda **Hj.Hasna Rahim** dan kakak **Nurmiati Nurdin, Fajrin Nurdin, dan Hardi Nurdin** serta keluarga besar yang secara luar biasa dan tidak henti-hentinya memberikan dukungan dan dorongan kepada penulis baik secara moral maupun finansial. Selain itu, ucapan terima kasih pula kepada diri penulis sendiri yang telah berjuang keras hingga ke titik ini. Tak lupa pula penulis ucapkan terima kasih kepada berbagai pihak yang telah membantu baik selama proses penelitian, penyusunan skripsi, maupun proses perkuliahan. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati, penyusun mengucapkan terima kasih kepada :

1. **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc** selaku Rektor Universitas Hasanuddin,
2. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes., Sp. PD-KGH., Sp. Gk** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin,
3. **Dr. Drh. Dwi Kesuma Sari, AP.Vet** selaku Ketua Program Studi Kedokteran Hewan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sekaligus sebagai dosen pembimbing utama skripsi ini, dosen pembimbing akademik yang telah memberi arahan dan bimbingan selama melaksanakan studi pada almamater tercinta dan **Abdul Wahid Jamaluddin, S.Farm. Apt., M.Si** selaku dosen pembimbing anggota skripsi ini yang dengan penuh kesabaran telah memberikan ilmu, bimbingan, waktu, arahan, serta saran-saran yang sangat membantu mulai dari sebelum proses penelitian hingga penyusunan skripsi selesai serta menjadi tempat penulis berkeluh kesah,
4. **Drh Nurul Sulfi Andini, M.Sc** dan **Dr. Ir Irma Andriani, M.Si** selaku dosen penguji dalam seminar proposal dan seminar hasil yang telah memberikan masukan dan arahan yang mendukung untuk perbaikan penulisan skripsi ini,
5. Segenap panitia seminar proposal dan seminar hasil atas segala bantuan dan kemudahan yang diberikan kepada penulis,
6. Segenap Staf Dosen Pengajar PSKH FK UNHAS yang telah banyak memberikan ilmu dan berbagai pengalaman kepada penulis selama

perkuliahan, serta staf tata usaha Fakultas **Ibu Tuti Asrini, SE** dan **Ibu Ida**, dan juga staf tata usaha Program Studi **Ibu Ida, Pak Tomo** dan **Ibu Ayu** yang selalu membantu melengkapi berkas dan menjawab pertanyaan penulis,

7. Segenap staf lembaga penelitian dan pengabdian kepada masyarakat universitas hasanuddin dan staf laboratorium biofarmaka fakultas farmasi universitas hasanuddin yang telah membantu penulis dalam penelitian ini,
8. Saudara sepejuangan dalam berbagai cerita **Vina Rahmaniar dan Mutmainnah Subakir** yang senantiasa menemani, membantu dan menghibur penulis serta semua bantuan dan dukungan mental yang telah diberikan kepada penulis selama masa perkuliahan sampai penulis berhasil menyusun skripsi ini.
9. Teman seperjuangan penelitian **Andi Musa Qofa Al-Kazhim, Fachrul Syafruddin, Ahmad Munawar** dan **Nurfadillah Fitrant** terima kasih atas waktu, tenaga dan kerja samanya sehingga penelitian ini dapat berjalan dengan lancar.
10. Teristimewa penulis sampaikan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada kakak **Nurmiati Nurdin** yang senantiasa memberikan bantuan berupa materi, doa dan motivasi sehingga penulis dapat menyelesaikan perkuliahan dan menyelesaikan skripsi ini.
11. Kakak **A.Nurannisa** yang telah memberikan semangat, pembelajaran dan dukungan dari awal perkuliahan sampai penulis berhasil menyusun skripsi ini.
12. Kakak *coas* dan dokter yang telah memberi saran dan membantu dalam proses penelitian ini.
13. Sahabat-sahabat baikku **Geby, Nur Afifah, Fenny Oktaviani** yang telah memberikan semangat, motivasi dalam pembuatan skripsi ini.
14. Kakak sekaligus teman liburan **A.Putri Febriani** yang telah memberikan arahan selama ini
15. Buat kakak **Muh.Fajar Resky** yang telah memberikan semangat, motivasi, memberikan dorongan dan arahan, serta telah memberikan do'a materi dan moril selama ini.
16. Teman-teman angkatan "**CORVUS**" yang telah menerima dan menemani penulisan selama masa perkuliahan.
17. Keluarga Besar **HIMAKAHA FK-UNHAS** yang telah memberi pelajaran yang berharga dalam berorganisasi, bersosialisasi serta ilmu ilmu lainnya yang tidak diperoleh dibangku perkuliahan
18. Semua pihak yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu yang telah ikut menyumbangkan pikiran dan tenaga untuk penulis serta motivasi baik secara langsung maupun tidak langsung. Terima kasih telah menjadi bagian penting perjalanan hidup penulis.

Kepada semua pihak baik yang penulis sebutkan di atas maupun tidak, semoga Allah SWT membalas kebaikan dengan balasan yang lebih dari apa yang diberikan kepada penulis serta dimudahkan seluruh urusannya, Aamiin Ya Rabbal Alamin. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis khususnya dan pembaca pada umumnya.

*Wassalam' ualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.*

Makassar, 19 Agustus 2022

Nirmayana Nurdin



## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
HALAMAN PENGESAHAN	ii
ABSTRACT	iv
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL	xi
<b>1. PENDAHULUAN</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
1.5 Hipotesis	3
1.6 Keaslian Penelitian	3
<b>2. TINJAUAN PUSTAKA</b>	<b>4</b>
2.1 Ikan medaka ( <i>Oryzias celebensis</i> )	4
2.1.1 Pengertian	4
2.1.2 Klasifikasi dan Manfaat	5
2.2 Insang Ikan	6
2.2.1 Pengertian dan Fungsi	6
2.2.2 Mekanisme Kerja	6
2.2.3 Histologi Insang	6
2.3 <i>Amoxicillin</i>	9
2.3.1 Pengertian	9
2.3.2 Manfaat <i>Amoxicillin</i>	10
2.3.3 Kerugian Penggunaan <i>Amoxicillin</i>	10
<b>3. METODOLOGI PENELITIAN</b>	<b>13</b>
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian	12
3.2 Jenis Penelitian	12
3.3 Materi Penelitian	12
3.3.1 Populasi Penelitian	12
3.3.2 Sampel Penelitian	12
3.3.3 Alat dan Bahan	13
3.4 Prosedur Penelitian	13
3.4.1 Pengambilan Sampel	13
3.4.2 Persiapan Wadah dan Adaptasi Ikan Uji	13
3.4.3 Tahap Pemberian dosis <i>Amoxicillin</i>	14
3.4.4 Pembuatan Preparat Histologi	14
3.4.5 Pengamatan Mikroskopik	15
3.5 Analisis Data	16
<b>4. HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	<b>17</b>
4.1 Hasil	17

4.2 Pembahasan	21
<b>5. KESIMPULAN DAN SARAN</b>	25
5.1 Kesimpulan	25
5.2 Saran	25
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	26
<b>LAMPIRAN</b>	32
<b>RIWAYAT HIDUP PENULIS</b>	34

## DAFTAR GAMBAR

<b>Nomor</b>	<b>Halaman</b>
Gambar 1. Karakter morfometrik ikan medaka Sulawesi	4
Gambar 2. Gambaran fisik ikan medaka Sulawesi	5
Gambar 3. Histologi insang ikan medaka Sulawesi	7
Gambar 4. Histologi insang ikan kelompok 1	19
Gambar 5. Histologi insang ikan kelompok 2	20
Gambar 6. Histologi insang ikan kelompok 3	20

## DAFTAR TABEL

<b>Nomor</b>	<b>Halaman</b>
Tabel 1. Skor penilaian derajat histopatologi sistem respirasi	15
Tabel 2. Hasil pengamatan histopatologi insang ikan medaka	17

# 1. PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang

Indonesia adalah sebuah Negara kepulauan dengan luas hampir sekitar 9 juta Km dengan jumlah pulau sekitar 17.500 pulau. Wilayah geografis Indonesia tersebut mengakibatkan tingginya tingkat keanekaragaman hayati di Indonesia tingginya angka keanekaragaman hayati di Indonesia dikarenakan negara kepulauannya (Kusmana dan Hikmat, 2015). Di bidang perikanan, Indonesia memiliki keanekaragaman hayati yang hidup di laut dan perairan air tawar. Sekitar 3000 jenis ikan dapat ditemui di berbagai perairan, dimana 1300 jenis ikan hidup di perairan tawar. Habitat-habitat yang kaya akan ikan air tawar ini meliputi danau-danau, sungai-sungai di pegunungan dan dataran rendah, serta rawa-rawa (Departemen Perikanan dan Kelautan, 2012).

Sulawesi selatan adalah salah satu kepulauan dengan megabiodiversitas yang tinggi khusus pada spesies ikan air tawar. Koleksi ilmiah ikan air tawar difokuskan pada daerah Sulawesi di Sulawesi Selatan dan Sulawesi Tengah (Parenti *et al.*, 2013). Salah satu ikan air tawar yang khas di Sulawesi adalah ikan medaka (*Oryzias celebensis*) dan dikenal dengan sebutan *ricefish* (ikan padi) yang umumnya hidup di daerah persawahan (Inoue dan Takei 2007). Ikan medaka merupakan anggota dari famili *Adrianiichthyidae* serta tersebar secara rata di Asia Selatan dan Timur. Genus *Oryzias* terdiri atas 24 spesies, lebih dari setengahnya berdiam di perairan Indonesia (Kotellat 2001, Nelson 2006, dan Parenti 2008).

Ikan medaka (*Oryzias celebensis*) merupakan ikan non-konsumsi atau ikan hias. Ikan medaka juga merupakan ikan uji coba atau ikan model dalam dunia penelitian oleh para peneliti di dunia untuk studi di berbagai bidang ilmu pengetahuan, terutama biologi dan kedokteran (Fahmi *et al.*, 2015). Dari berbagai hasil eksplorasi para peneliti menunjukkan bahwa Sulawesi memiliki endemisme yang sangat tinggi dari keluarga ikan *Adrianiichthyidae* sehingga dalam proses migrasinya sangatlah kurang dan di sisi lain para ilmuwan dari negara lain pun telah menjadikan perairan Indonesia sebagai lokasi tujuan yang strategis untuk melakukan penelitian ikan medaka (Sari *et al.*, 2018)

Beberapa informasi ilmiah diketahui bahwa terdapat jenis ikan medaka (*Oryzias celebensis*) di perairan Maros. Sebaran spesies dan genus *Oryzias* ini, khususnya di pulau Sulawesi dari beberapa hasil penelitian sebelumnya diketahui bahwa ikan jenis ini dijumpai hidup di beberapa danau di Sulawesi Selatan, seperti di danau Towuti dan Matano Kabupaten Luwu Timur, dan di beberapa sungai di sekitar Kabupaten Maros, sedangkan di perairan lainnya belum terdata (Risnawati *et al.*, 2015).

*Amoxicillin* merupakan obat antibiotik spektrum luas yang paling banyak digunakan, karena komposisi kimianya, tingkat konsumsi, kelarutan, karakteristik farmakologis dan toksisitas lingkungan, sehingga mengakibatkan pencemaran di lingkungan perairan (Xie dan Shen, 2017). *Amoxicillin* banyak digunakan di manusia maupun hewan karena diabsorpsi dengan cepat dan baik pada saluran

pencernaan, dan dieksresikan melalui urin (Siswadono, 2000). *Amoxicillin* sangat digunakan pada bidang kedokteran manusia oleh karena itu pencemaran antibiotik sangat tinggi pada lingkungan, akibat dari sisah limbah pabrik farmasi ataupun rumah sakit, serta zat sisa yang dikeluarkan oleh makhluk hidup akibat konsumsi obat secara berlebih (Samsudari *et al.*, 2006). Dan dibelakangan ini peningkatan penggunaan *amoxicillin* semakin meningkat akibat wabah Covid-19 sehingga tingkat pencemaran lingkungan bertambah banyak dan lebih serius, sehingga menjadi tantangan keamanan pangan, dan toksisitas ekologi (Samandari *et al.*, 2022). Hal ini memiliki potensi memberikan dampak pada lingkungan termasuk pada ikan air tawar, dampak yang diberikan pada lingkungan dapat berupa gangguan pada ekologi perairan, pada tahun 2013 penelitian yang dilakukan oleh Universitas Aveiro di Portugal, Spanyol, menyampaikan bahwa *zebrafish* mengalami gangguan seperti malformasi pada bagian ekor serta deformitas akibat dari paparan atau kontaminasi *amoxicillin* (Samsudari *et al.*, 2006). Pada manusia dampak *amoxicillin* dapat mengakibatkan kerusakan genom pada DNA manusia (nekrosis epidermal toksik) (Patel., *et al* 2015).

Masuknya bahan pencemar di perairan dapat menurunkan kualitas air dan kerusakan struktur histologi organ pada ikan, terutama pada organ insang. Insang memiliki permukaan yang luas dan terbuka sehingga insang adalah organ pertama kontak dengan lingkungan sehingga menjadi organ target utama terpapar bahan toksik di perairan (As'ari, 2022). Berdasarkan yang dikutip dari Samsundari *et al.*, (2006) akumulasi antibiotik pada ikan dapat terjadi karena adanya kontak pada ikan. Insang merupakan organ utama dalam proses pernafasan. Insang merupakan tempat pertukaran oksigen dan karbondioksida melalui infiltrasi air. Jika air yang masuk ke celah insang bersifat toksik, maka akan langsung mengenai insang dan mempengaruhi sel-sel penyusun insang. Senyawa toksik terlarut menyebabkan iritasi pada insang, hal ini menyebabkan fungsi insang terganggu proses pernapasan ikut terganggu sehingga proses metabolisme dalam tubuh terganggu, menyebabkan morfologi insang berubah dan menyebabkan kematian dalam periode Panjang (Susanah, 2013). Cemaran *amoxicillin* yang terus menerus masuk ke dalam insang sangat berbahaya adalah menyebabkan bakteri menjadi resisten (menjadi toksik). Semakin tinggi tingkat konsentrasi *amoxicillin* maka menjadi toksik dan semakin merusak organ insang. Sehingga mengakibatkan infiltrasi sel radang, *hyperplasia*, deskuamasi, *hemoragic*, dan nekrosis pada insang (Kurniawan, 2019). Oleh karena itu, perlu dilakukan kajian untuk mengetahui akibat dari kontaminasi *amoxicillin* pada insang ikan medaka medaka (*Oryzias celebensis*) dan pada pemeriksaan histopatologi pada insang ikan dapat memberikan gambaran-gambaran baru terhadap penelitian di dunia. Saat ini penelitian terhadap ikan medaka dalam bentuk jurnal berbahasa Inggris ataupun Indonesia masih sangatlah kurang, dengan hadirnya penelitian yang ditulis dan dilakukan oleh penulis harapannya mampu menjadi jalan bagi penelitian-penelitian lain yang hendak dilaksanakan.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah bagaimana gambaran histopatologi insang ikan medaka setelah dilakukan kontaminasi dengan *amoxicillin* dengan dosis yang berbeda?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Untuk mengetahui gambaran histopatologi sistem respirasi ikan medaka (*Oryzias celebensis*) setelah pemberian *amoxicillin* dengan dosis yang berbeda?

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat Pengembangan Ilmu**

Manfaat pengembangan ilmu pada penelitian kali ini adalah sebagai tambahan ilmu pengetahuan dan literatur untuk penelitian-penelitian selanjutnya mengenai perubahan yang terjadi pada sistem respirasi ikan medaka (*Oryzias celebensis*) setelah pemberian *amoxicillin*.

### **1.4.2 Manfaat Aplikasi**

Manfaat aplikasi pada penelitian kali ini agar dapat melatih kemampuan peneliti dan menjadi acuan bagi penelitian-penelitian selanjutnya. Serta, dapat menjadi informasi bagi masyarakat mengenai perubahan histopatologi sistem respirasi ikan medaka (*Oryzias celebensis*) setelah pemberian *amoxicillin*.

## **1.5 Hipotesis**

Terdapat perubahan gambaran histopatologi sistem respirasi ikan medaka (*Oryzias celebensis*) setelah pemberian *amoxicillin*

## **1.6 Keaslian Penelitian**

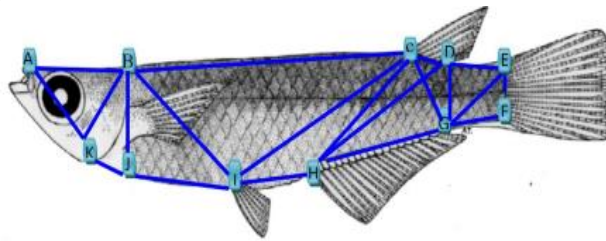
Penelitian mengenai perubahan gambaran histopatologi sistem respirasi ikan medaka (*Oryzias celebensis*) akibat kontaminasi *amoxicillin*. Sebelumnya belum pernah dilakukan, tetapi penelitian yang hampir serupa pernah dilakukan oleh Putri K, Kadek Dian Krisna (2020) dengan judul “Gambaran Histologi Kulit Ikan Medaka Sulawesi (*Oryzias celebensis*) selama Proses Penyembuhan Luka Tusukan (*Puncture Wound*)” yang meneliti terkait ikan medaka (*Oryzias celebensis*) khas Sulawesi Selatan.

## 2. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Ikan Medaka (*Oryzias celebensis*)

#### 2.1.1 Pengertian

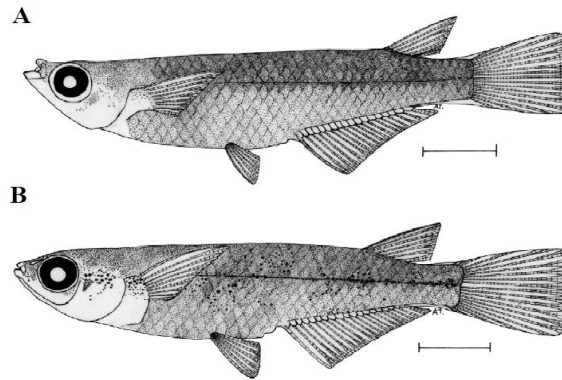
Ikan medaka (*Oryzias celebensis*) merupakan ikan khas sulawesi selatan. Ikan medaka disebut juga dengan ikan padi atau *Ricefishes*. Ikan medaka digunakan juga didalam berbagai studi bologi yang dilakukan serta obat-obatan (Sari *et al.*, 2018). Ikan medaka masuk kedalam genus *Oryzias* dalam famili *adrianichthyidae* (Magtoon dan Aphichart, 2009). Ikan Medaka yang habitatnya bervariasi mulai dari sungai kecil, sungai besar, kolam, air terjun, tambak, danau, sawah hingga muara sungai. Ikan medaka banyak biasanya ditemukan di sungai kecil yang mengalir deras dengan substrat berupa batu. Ikan Medaka paling banyak dijumpai di sungai yang tenang dengan substrat berlumpur dan mengandung banyak serasah tumbuhan yang tenggelam di dasar perairan. Medaka juga hidup di saluran air atau kolam yang banyak ditumbuhi rumput dan tumbuhan air lainnya (Sari *et al.*, 2018)



Gambar 1. Karakter Morfometrik Ikan Medaka Sulawesi *Oryzias celebensis*  
(a) Ujung rahang atas (b) Ujung atas *operculum* (c) Pangkal sirip punggung (d) Ujung sirip punggung (e) Pangkal atas sirip ekor (f) Pangkal bawah sirip ekor (g) Ujung spinal anal (i) Strip perut (j) Pangkal sirip dada (k) Sudut rahang (Magtoon dan Aphichart, 2009).

Ikan medaka adalah ikan asli Asia berukuran kecil (2-4 cm) (Sari *et al.*, 2018), dengan garis samar-samar pada badan samping belakang (Kementerian Kelautan dan Perikanan, 2012). Ikan medaka (*Oryzias celebensis*) memiliki ciri kepala, bagian punggung dan sisi tubuh berwarna kuning pucat. Membran sirip punggung transparan, sirip dubur kuning pucat pada dasarnya. Kuning oranye pada punggung dan perut sirip ekor, selaput sirip perut kuning pucat. Panjang kepala 4.0mm, kepala lebih sedikit terkompresi daripada tubuh, panjang moncong 5,4mm (3,2mm - 7,6mm), moncong lebih pendek dari diameter mata. Diameter mata 2,3mm (2,2mm - 2,4mm). Bentuk mulut hampir horisontal. Perut agak cembung dari kepala hingga sirip dubur. Tubuh ditutupi dengan sisik sikloid di bagian longitudinal 29mm – 33mm. Sirip dubur jantan memiliki *margin distal* cembung tanpa tulang organ kontak di daerah posterior, sedangkan margin distal sedikit cekung pada betina (Magtoon dan Aphichart, 2009).





Gambar 2. Ikan medaka Sulawesi (*Oryzias celebensis*). (a) jantan (b) betina (Magtoon dan Aphichart, 2009).

Nama genus *Oryzias* berasal dari nama ilmiah tanaman padi yaitu *oryza*, sehingga mayoritas ikan *oryzias* merupakan ikan air tawar. (Risnawati *et al.*, 2015) Genus *Oryzias* mencakup sekitar 24 spesies di Asia. Di Asia Tenggara dan Timur, empat spesies diketahui dari Thailand, Laos, Myanmar, dan Vietnam, tetapi sebelas spesies ditemukan dari Indonesia dan satu spesies di Jepang (Magtoon dan Aphichart, 2009).

### 2.1.2 Klasifikasi dan Manfaat

Klasifikasi ikan medaka Sulawesi (*Oryzias sp.*) adalah sebagai berikut (Risnawati *et al.*, 2015):

Kingdom : Animalia  
 Filum : Chordata  
 Subfilum : Pisces  
 Kelas : Actinopterygii  
 Ordo : Beloniformes  
 Famili : Adrianichthyidae  
 Genus : *Oryzias*  
 Spesies : *Oryzias celebensis*

*Oryzias celebensis* terhitung kedalam famili *Adrianichthyidae* dan ditemukan didalam air tawar, sebagian spesies ditemukan di air payau dan di sepanjang pantai (Sari *et al.*, 2018).

Ikan medaka (*Oryzias celebensis*) merupakan ikan jenis air tawar yang bersifat non-konsumsi dan mayoritas masyarakat memanfaatkannya sebagai ikan hias. Selain sebagai ikan hias, ikan medaka juga dimanfaatkan dalam berbagai penelitian di dunia, terutama pada bidang biologi dan kedokteran (Sari *et al.*, 2018). Ikan medaka bersama dengan *zebrafish* juga digunakan sebagai percobaan akuatik yang sangat berguna di bidang toksikologi dan ilmu kesehatan lingkungan, serta kedua ikan ini telah digunakan sebagai hewan model atau hewan percobaan pada penyakit manusia (Ichimura *et al.*, 2013).

Beberapa peneliti di bidang biologi melakukan atau menggunakan ikan medaka sebagai alternatif ikan uji coba dalam penelitiannya. Hewan uji coba umumnya memiliki beberapa karakteristik seperti ukuran yang lebih kecil, siklus reproduksi yang singkat, dan dapat dipelihara dalam lingkungan terkontrol. Terdapat beberapa penelitian ikan uji coba lain, seperti *Danio rario* (Zebrafish), *Drosophila* dan *Oryzias latipes* (ikan medaka).

## **2.2 Sistem Respirasi Ikan**

### **2.2.1 Pengertian dan Fungsi**

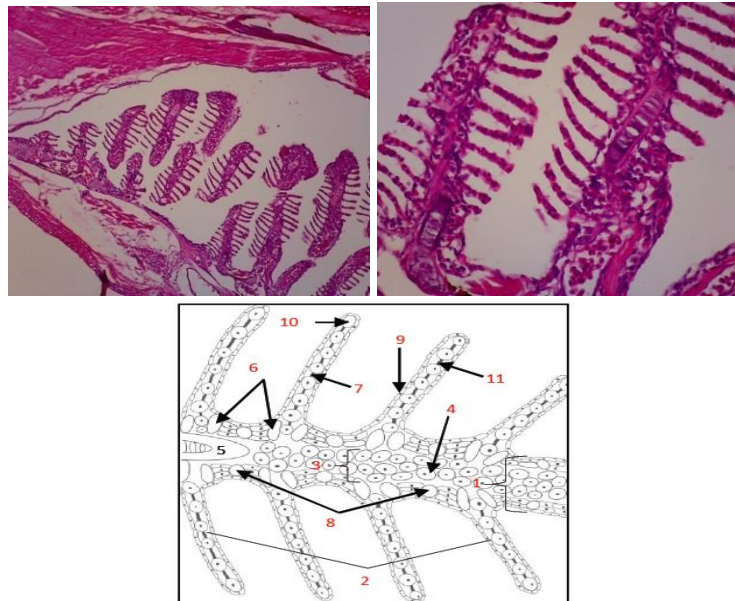
Selain fungsinya dalam pernafasan atau pertukaran gas, insang juga berfungsi sebagai pengatur pertukaran garam dan air, penyaring makanan, osmoregulator serta sebagai pengeluaran limbah-limbah yang mengandung zat toksik (Solikhah dan Trianik, 2015). Sistem respirasi yang dimiliki oleh ikan berupa insang. Insang merupakan organ utama dalam proses pernafasan. Insang merupakan tempat pertukaran oksigen dan karbondioksida melalui infiltrasi air. Jika air yang masuk ke celah insang bersifat toksik, maka akan langsung mengenai insang dan mempengaruhi sel-sel penyusun insang (Susanah, 2013). Insang memiliki permukaan yang luas dan terbuka sehingga insang adalah organ pertama kontak dengan lingkungan sehingga menjadi organ target utama terpapar bahan toksik di perairan (As'ari, 2022). Sistem respirasi yaitu insang dari setiap ikan umumnya hampir sama, dan hanya terdapat sedikit perbedaan mendasar. Perbedaan mendasar dari insang dapat dilihat dari lokasi atau perairan tempat mereka tinggal (Quantian Luo *et al.*, 2022). Umumnya struktur ikan memiliki perbedaan dalam jumlah lengkungan insang, jumlah dan panjang filamen, dan ukuran dari *lamella* sekunder. Ikan yang lebih aktif memiliki *blood barrier* yang lebih tebal atau besar (Natalie D. Mylniczenko, 2021).

### **2.2.3 Mekanisme Kerja Insang**

Mekanisme pernafasan pada ikan pertama-tama air masuk kedalam melalui mulut, melewati insang dan keluar melalui operkulum ikan. Aliran air diantar oleh kontraksi bukal dan operkulum. Darah mengalir melalui arteri *fillamen afferen* dari *lamella* primer menuju ke dalam ruang darah (*Blood chambers*) dari *lamella* sekunder tempat dimana CO<sub>2</sub> dilepaskan ke dalam air dan O<sub>2</sub> diambil. *Lamella* sekunder terdiri dari satu lapis sel epitel, didukung dan dipisahkan oleh sel pilar. Darah yang sudah teroksigenasi akan meninggalkan *lamella* sekunder melalui arteri *lamella eferen* untuk menuju *dorsal aorta* yang kemudian akan disalurkan ke seluruh bagian jaringan (Roberts and Ellis 2001, Speare and Ferguson 2006).

### **2.2.4 Histologi Insang**

Pada penelitian yang dilakukan oleh (Sari *et al.*, 2018) didapatkan histologi insang ikan medaka histologi sebagai berikut ;



Gambar 3. Histologi normal insang ikan Medaka Sulawesi, potongan *sagittal* 100x dan 400x dan sketsa insang ikan (Sari *et al.*, 2018) (1) *Lamella* primer (2) *Lamella* sekunder (3) *Venous sinus* (4) Eritrosit yang terdapat di *venous sinus* (5) Kartilago penopang *lamella* primer (6) Sel klorida (7) Sel pilar (8) Sel *mucus* (9) Sel epitel (10) Sel eritrosit pada lumen kapiler (11) *Lacuna* (Sari *et al.*, 2018).

Bagian-bagian dari struktur insang masih lengkap belum mengalami kerusakan. Insang yang normal terdiri dari beberapa *lamella* primer dan beberapa *lamella* sekunder. Setiap insang terdiri atas lembaran atau daun insang, tapis insang, dan tulang lengkung insang yang terbagi menjadi tulang lengkung insang atas dan tulang lengkung insang bawah. Lembar filamen (*hemibranchia = gill filament*), berbentuk seperti sisir melekat pada lengkung insang, berwarna merah dan mengandung jaringan lunak. Lembar filamen ini merupakan tempat terjadinya pengikatan oksigen terlarut dari dalam air dan banyak mengandung kapiler darah sebagai cabang dari *arteri branchialis*. Tulang lengkung insang (*arcus branchialis*) merupakan tempat melekatnya filamen dan tapis insang, berwarna putih serta memiliki saluran darah (arteri aferen dan eferen) yang memungkinkan terjadinya pertukaran darah dalam insang. Tapis insang (*gill rakers*) merupakan sepasang deretan tulang rawan yang pendek dan sedikit bergerigi, melekat pada bagian depan tulang lengkung insang serta berfungsi menyaring air pernapasan (Andy Omar, 2012). Insang bagian luar berhubungan dengan air, sedangkan pada bagian dalam berhubungan erat dengan kapiler-kapiler darah, selain itu setiap lembaran insang terdiri dari sepasang filamen dan setiap filamen mengandung banyak lapisan tipis (*lamella*) (Sudibyo, 2012).

Filamen insang terdiri atas *lamella* primer, dan di sepanjang *lamella* primer terdapat *lamella* sekunder. *Lamella* sekunder inilah yang berfungsi untuk mengambil oksigen dari air. *Lamella* primer terdiri atas jaringan kartilago, sistem

vaskuler, dan berlapis-lapis epitel. Di sepanjang dua sisi *lamella* primer terdapat *lamella* sekunder yang memiliki dua lapis sel epitel. Lapisan terluar terdiri atas sel-sel epitelium dengan mikrovili yang kecil dan tipis, sedangkan lapisan dalamnya didukung oleh sel epitelium di sepanjang permukaan membran. Ruang interstisial kadangkala terdapat di antara dua lapisan epitelium. *Lamella* sekunder didukung oleh sel-sel pilar yang dapat mengerut dan memisahkan saluran pembuluh (Takashima dan Hibiya, 1995). Tiap filamen insang ini terdiri atas banyak lapisan kapiler yang merupakan tempat terjadinya tempat terjadinya pertukaran gas (Starr *et al*, 2013). Sel-sel yang ditemukan pada insang yaitu sel darah merah, sel epitel, sel klorida, sel pilar, dan sel goblet (Mumfor *et al*, 2007). Filamen berfungsi lebih untuk mendukung *lamella* sekunder daripada untuk respirasi. Setiap *lamella* sekunder mengandung sinusoid insang ber dinding tipis yang memungkinkan pertukaran gas pernapasan terus menerus seperti oksigen dan sisa metabolisme yang dapat larut seperti karbon dioksida dan amonia. Selain itu epitel pernapasan *lamella* sekunder mengandung sel klorida khusus yang membantu osmoregulasi dengan mengeluarkan ion klorida, kalium dan natrium (Ogueji *et al*, 2013). Selain sel epitel, sel-sel lain yang ditemukan yaitu yang berhubungan dengan sistem pernafasan, seperti sel-sel eritrosit yang ada di setiap bagian *lamella*, eritrosit *lamella* primer yang mengalir di pembuluh darah (disebut sinus vena) yang menghubungkan arteriol aferen yang terletak di dasar *lamella* primer dan arteri eferen yang terletak pada akhir *lamella* primer, dan *lamella* sekunder yang berada dalam dalam lumen kapiler, kemudian bagian terluarnya ditutupi oleh sel epitel (Pinontoan *et al.*, 2018)

*Lamella* primer didukung oleh tulang rawan, arteriol aferen dan eferen, dan anastomosis pembuluh darah lainnya. Permukaan epitel *lamella* primer dilapisi oleh sel epitel kuboid dan sel skuamosa, sel mukosa pucat, dan sel klorida yang mensekresi garam. Sel-sel klorida ini paling banyak ditemukan di bagian basal (proksimal) *lamella* dan berfungsi dalam transportasi ionik, mungkin juga dalam detoksifikasi. Pada *lamella* primer, epidermis jauh lebih tebal dan biasanya mengandung banyak sel mukosa. Pertukaran gas terjadi di seluruh permukaan *lamella* sekunder. *Lamella* sekunder menonjol sepanjang seluruh *lamella* primer, masing-masing terdiri dari arteri darah yang melalui pertukaran oksigen dengan air sekitarnya. Permukaan ini terdiri atas sel epitel skuamosa yang saling tumpang tindih, biasanya didukung satu lapisan tebal, dan dipisahkan oleh sel-sel pilar. Fungsi utama sel-sel pilar adalah pendukung dan terdiri atas membran basal yang tersebar membentuk saluran yang menyatu dengan sel-sel pilar lainnya untuk membentuk lapisan saluran darah (Mumford *et al.*, 2007). *Lamella* dikelilingi oleh lapisan sel epitel yang didukung oleh membran basement. Sel-sel mukosa dan terjadi secara acak di seluruh epitel insang. Sel-sel mukosa berwarna keruh dan berwarna abu-abu setelah pewarnaan HE (Dyk *et al*, 2009).

Empat insang, yang ditutupi oleh penutup pelindung yang disebut *operculum*, terletak di setiap sisi kepala. Insang terdiri dari lengkungan tulang atau

tulang rawan yang melekatkan filamen insang. Banyak *lamella* kecil, yang merupakan tempat pernapasan sebenarnya dari filamen insang (Tucker dan Robinson, 1990). Menurut Sari *et al.*, 2018, sebagian besar insang pada ikan dilindungi oleh *operculum* yang dapat menyaring air yang masuk melalui mulut sehingga zat-zat yang berbahaya dapat dihindarkan. Ikan mengambil oksigen terlarut dalam air dengan cara menyaring air yang masuk melalui mulut dan mengambil oksigen yang terlarut dalam air menggunakan insang. Insang adalah bentuk pelipatan ke arah luar pada permukaan tubuh yang dikhususkan untuk pertukaran gas. Total luas permukaan insang seringkali jauh lebih besar dibandingkan dengan luas permukaan bagian tubuh lainnya. Insang berbentuk melengkung yang ditopang oleh struktur bertulang yang disebut *arcus branchialis* dan memiliki rigi-rigi yang disebut *radia branchialis*. *Radia branchialis* berfungsi sebagai pencegah partikel makanan masuk ke dalam dan melukai insang. Tiap lengkungan insang terdapat lembaran insang atau filamen yang disebut *hemibranchialis*, bila sepasang disebut *holobranchialis* (Sari *et al.*, 2018).

*Hemibranchialis* mengandung pembuluh darah kapiler yang sangat banyak, sehingga berwarna merah, berbentuk seperti kipas bersisir dan terdiri dari jaringan yang lunak. Dalam setiap lembaran *hemibranchialis* terdapat lempengan-lempengan yang disebut dengan *lamella* yang mengandung kapiler darah. *Lamella* memperbesar luas permukaan pertukaran gas. Jumlah *lamella* lebih banyak pada ikan yang aktif berenang, karena memerlukan oksigen yang lebih banyak. Tiap pasang filamen yang terbentuk di sepanjang *arcus branchialis* dipisahkan oleh *septum*. *Septum* pada jenis ikan yang paling primitif dari *subclassis Elasmobranch* membentuk pemisah antara *pharynx* dan bagian luar tubuh. Perpanjangan dari *septum* tersebut membentuk lembaran katup pada celah *posterior*. Pada ikan yang lebih modern terdapat penyusutan yang signifikan pada *septum* sehingga air yang masuk ke dalam rongga insang dapat dengan bebas melewati filamen insang (Sari *et al.*, 2018).

## 2.3 Amoxicillin

### 2.3.1 Pengertian

*Amoxicillin* merupakan sebuah antibiotik spektrum luas dan merupakan turunan dari penisilin yang tahan asam tetapi tidak tahan terhadap penisilinasasi (Siswadono, 2000). *Amoxicillin* aktif melawan bakteri gram negatif dikarenakan dapat langsung menembus ke dalam membran fosfolipid luar. *Amoxicillin* banyak digunakan di manusia maupun hewan karena diabsorpsi dengan cepat dan baik pada saluran pencernaan, dan diekskresikan dalam bentuk tidak berubah di dalam urin. Spektrum antibiotik yang dimiliki *amoxicillin* hampir sama dengan ampisilin. Sifat farmakokinetik *amoxicillin* adalah absorpsi per oral sebesar 80 persen dengan waktu paruh 1-2 jam (Siswadono, 2000).

*Amoxicillin* biasanya digunakan dalam pengobatan infeksi bakteri *Salmonella sp.* (Siswadono, 2000). Selain gram negatif *amoxicillin* juga aktif

bekerja melawan gram positif yang menghasilkan B-laktamase. Alasan *amoxicillin* lebih aktif bekerja dibanding penisilin dikarenakan bentuk pemberiannya yang secara oral dan bukan parenteral (Neal, 2007)

### **2.3.2 Manfaat *Amoxicillin* pada Ikan**

*Amoxicillin* banyak digunakan dimanusia maupun hewan karena diabsorpsi dengan cepat dan baik pada saluran pencernaan, dan dieksresikan melalui urin (Siswadono, 2000). *Amoxicillin* digunakan untuk mengatasi infeksi bakteri gram negatif seperti, *Haemophilus influenzae*, *Escherecia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella*. Namun dapat digunakan juga untuk mengatasi infeksi yang disebabkan oleh bakteri gram positif seperti *Streptococcus pneumoniae*, *listeri* (Siswadono, 2000)

### **2.3.3 Kerugian Pemberian *Amoxicillin* pada Ikan**

Antibiotik digunakan untuk mengatasi infeksi pada manusia atau hewan. Akhir tahun 2019 terjadi wabah penyakit pernapasan yang disebut Covid-19, yang sejak itu berkembang pesat di seluruh dunia dan menyerang manusia dari segala usia dengan jumlah kematian yang tinggi. Pada penelitian Samandari *et al* (2022) *amoxicillin* dipantau selama wabah Covid-19 di Isfahan dan diamati bahwa peningkatan penggunaan *amoxicillin* selama wabah Covid-19 lebih tinggi daripada penelitian lain. *Amoxicillin* dikenal di antara orang-orang menggunakannya untuk flu, sakit gigi, dan infeksi lainnya secara sembarangan dan terjadinya Covid-19 semakin meningkatnya penggunaan *amoxicillin*. Target dan parameter utama yaitu air di perairan. Dalam dekade terakhir, keberadaan kontaminan yang muncul seperti senyawa farmasi di lingkungan, terutama lingkungan perairan, semakin mendapat perhatian besar. Pada laporan oleh Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), penggunaan *amoxicillin* secara terus menerus menyebabkan pencemaran lingkungan yang serius, tantangan keamanan pangan, dan toksisitas ekologi (Samandari *et al.*, 2022).

*Amoxicillin* merupakan obat antibiotik spektrum luas yang paling banyak digunakan, karena komposisi kimianya, tingkat konsumsi, kelarutan, karakteristik farmakologis dan toksisitas lingkungan, sehingga mengakibatkan pencemaran di lingkungan perairan (Xie dan Shen, 2017). *Amoxicillin* sangat digunakan pada bidang kedokteran manusia oleh karena itu pencemaran antibiotik sangat tinggi pada lingkungan, akibat dari sisah limbah pabrik farmasi ataupun rumah sakit, serta zat sisa yang dikeluarkan oleh makhluk hidup akibat konsumsi obat secara berlebih. Hal ini memiliki potensi untuk memberikan dampak pada lingkungan termasuk pada ikan air tawar, dampak yang diberikan pada lingkungan dapat berupa gangguan pada ekologi perairan (Samsudari *et al.*, 2006). Hal ini memiliki potensi untuk memberikan dampak pada lingkungan termasuk pada ikan air tawar, dampak yang diberikan pada lingkungan dapat berupa gangguan pada ekologi perairan. Terdapat beberapa kerugian dalam pemberian antibiotik pada budidaya

ikan air tawar. Belakangan ini banyak dilakukan penelitian terkait efek samping pemberian antibiotik ikan, berdasarkan yang dikutip dari Samsundari *et al.*, (2006) disampaikan bahwa terdapat beberapa dampak buruk bagi lingkungan sekitar tempat pemberian antibiotik pada ikan dan termasuk dampak yang buruk bagi ikan itu sendiri. Penggunaan antibiotik yang berlebihan ditambah dengan keterbatasan fasilitas air limbah telah mengakibatkan dalam akumulasi residu obat di lingkungan alam. Dampak buruk yang dapat terjadi pada beberapa ikan akibat pemberian dosis *amoxicillin* dapat berupa deformitas ataupun malformasi pada beberapa bagian tubuh ikan tertentu. Pada ikan dewasa paparan ataupun kontaminasi pada ikan dapat memberikan dampak berupa modifikasi beberapa enzim fisiologis pada ikan, seperti enzim *catalase* dan enzim *glutathione transferase*. Senyawa toksik terlarut menyebabkan iritasi pada insang dan *lamella* insang menjadi tertutup, hal ini menyebabkan fungsi insang terganggu proses pernapasan ikut terganggu sehingga proses metabolisme dalam tubuh terganggu, zat toksik terhadap ikan juga menyebabkan morfologi insang berubah dan menyebabkan kematian dalam periode panjang (Susanah, 2013). Cemaran *amoxicillin* yang terus menerus masuk ke dalam insang sangat berbahaya adalah menyebabkan bakteri menjadi resisten (menjadi toksik).

*Amoxicillin* dengan dosis 10mg/l dan 50mg/l merupakan dosis toksik pada ikan. Semakin tinggi tingkat konsentrasi *amoxicillin* semakin merusak organ insang. Obat-obatan dan bahan kimia dosis tinggi sering digunakan di peternakan ikan untuk mengobati atau mengendalikan wabah penyakit. Ketika spesies akuatik terkena konsentrasi antibiotik yang lebih tinggi daripada dosis yang digunakan maka akan menjadi toksik dan semakin merusak organ insang. *Amoxicillin* telah terdeteksi dalam influen dan efluen konsentrasi antibiotik di lingkungan. *Amoxicillin* relatif tidak beracun, tetapi paparan atau penggunaan yang sering menyebabkan terjadinya reaksi hipersensitivitas (system kekebalan tubuh bereaksi secara berlebihan). Enzim resisten muncul setelah paparan antibiotik terus-menerus, dan dapat ditransfer sebagai akibat paparan lingkungan terhadap antibiotik atau penggunaan intensif agen ini dalam akuakultur, *amoxicillin* juga banyak digunakan di seluruh dunia untuk mengobati berbagai penyakit ikan secara terus menerus seperti *rainbow trout* akibatnya, terjadinya strain bakteri resisten. Penelitian yang dilakukan oleh Patel *et al* (2015) bahwa *amoxicillin* adalah antibiotik beta laktam spektrum luas, yang biasa digunakan dalam mengobati infeksi, tetapi menyebabkan erupsi pada kulit. nekrolisis epidermal toksik (TEN) adalah reaksi dermatologis yang jarang terjadi tetapi mengancam jiwa yang paling sering dipicu oleh obat-obatan. Paparan obat dan reaksi hipersensitivitas menyebabkan reaksi elergi. Ikatan protein didalam tubuh bersama dengan *amoxicillin* bisa menginduksi respon hipersensitivitas system imun sehingga menyebabkan alergi dan stress serta penurunan antibodi (Velazques, 2016).