

SKRIPSI

GAMBARAN HISTOPATOLOGI HATI PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) JANTAN *ORCHIECTOMY* DAN BETINA *OVARIOHYSTERECTOMY*

Disusun dan diajukan oleh

NUR AFZAH ZAINUDDIN
C031 17 1302



PROGRAM STUDI KEDOKTERAN HEWAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021

SKRIPSI

**GAMBARAN HISTOPATOLOGI HATI PADA TIKUS PUTIH
(*Rattus norvegicus*) JANTAN *ORCHIECTOMY* DAN BETINA
*OVARIOHYSTERECTOMY***

Disusun dan diajukan oleh

NUR AFZAH ZAINUDDIN

C031 17 1302



**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN HEWAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

GAMBARAN HISTOPATOLOGI HATI PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) JANTAN ORCHIECTOMY DAN BETINA OVARIOHYSTERECTOMY

Disusun dan diajukan oleh

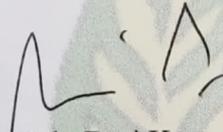
**NUR AFZAH ZAINUDDIN
C031 17 1302**

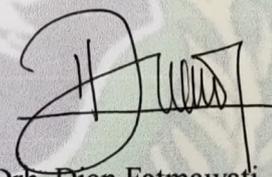
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Kedokteran Hewan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 07 Juli 2021 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan.

Menyetujui,

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping


Dr. Drh. Dwi Kesuma Sari, AP. Vet
NIP. 19730216 199903 2 001


Drh. Dian Fatmawati
NIK. 7371114312920005

Ketua

Program Studi Kedokteran Hewan
Fakultas Kedokteran




Dr. Drh. Dwi Kesuma Sari, AP. Vet
NIP. 19730216 199903 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Nur Afzah Zainuddin
NIM : C031171302
Program Studi : Kedokteran Hewan
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul

GAMBARAN HISTOPATOLOGI HATI TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)
JANTAN *ORCHIECTOMY* DAN BETINA *OVARIOHYSTERECTOMY*

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain bahwa Skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

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, 07 Juli 2021

Yang Menyatakan



NUR AFZAH ZAINUDDIN

ABSTRAK

NUR AFZAH ZAINUDDIN. **Gambaran Histopatologi Hati Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan *Orchiectomy* dan Betina *Ovariohysterectomy*. Di bawah bimbingan DWI KESUMA SARI dan DIAN FATMAWATI.**

Ovariohysterectomy dan *orchiectomy* merupakan metode *gold standard* dalam kasus sterilisasi yang dilakukan melalui prosedur pembedahan. Sterilisasi merupakan prosedur bedah yang paling umum dilakukan pada hewan kecil dalam praktik dokter hewan untuk menekan populasi. Sterilisasi memiliki banyak manfaat namun efek sampingnya belum banyak diketahui. Sterilisasi secara tidak langsung dapat memengaruhi organ hati yang berperan penting dalam metabolisme energi, lemak, dan glukosa. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini berjumlah 24 ekor tikus putih yang dibagi menjadi 4 kelompok perlakuan. Kelompok kontrol betina (P01) yang tidak di *ovariohysterectomy*, kelompok betina *ovariohysterectomy* (P1), kelompok kontrol jantan (P02) yang tidak di *orchiectomy*, dan kelompok jantan *orchiectomy* (P2) masing-masing berjumlah 6 ekor. Sterilisasi dilakukan setelah aklimatisasi tikus selama 4 hari kemudian *euthanasi* dilakukan 30 hari pasca sterilisasi. Sampel organ hati yang diambil kemudian diolah menjadi preparat histologi melalui metode dehidrasi, *clearing*, infiltrasi, *embedding*, penyayatan, pewarnaan dengan *Hematoxylin-Eosin*, kemudian diamati di bawah mikroskop dengan perbesaran 4x, 10x, dan 40x. Hasil penelitian menunjukkan gambaran histopatologi hati untuk kelompok P01 dan P02 mengalami kongesti pada vena akibat metode *euthanasia*, sedangkan gambaran histopatologi hati kelompok P1 mengalami beberapa perubahan seperti kongesti, degenerasi hidropik, degenerasi lemak, dan dilatasi sinusoid, begitu pula pada gambaran histopatologi hati kelompok P2 yang mengalami beberapa perubahan yang sama serta defisiensi glikogen. Sehingga dapat disimpulkan bahwa perlakuan *ovariohysterectomy* dan *orchiectomy* dapat berpengaruh terhadap organ hati tikus putih.

Kata kunci: Hati, histopatologi, *orchiectomy*, *ovariohysterectomy*, tikus putih

ABSTRACT

NUR AFZAH ZAINUDDIN. **Histopathology of Male *Orchiectomy* and Female *Ovariohysterectomy* Liver of White Rats (*Rattus norvegicus*).** Under the guidance of DWI KESUMA SARI and DIAN FATMAWATI.

Ovariohysterectomy and *orchiectomy* are the gold standard of sterilization practice which were done by performing surgery. Sterilization is the most common surgical procedure performed on small animals in veterinary practice to suppress the population. Sterilizations are known to have many benefits but the side effects are not widely known. Sterilization can indirectly affect liver that plays an important role in the metabolism of energy, fat, and glucose. Samples that are used in this study amounted to 24 white rats divided into 4 treatment groups. The female control group (P01) that didn't receive any surgical intervention, the female *ovariohysterectomy* group (P1), the male control group (P02) that didn't receive any surgical intervention, and the male *orchiectomy* group (P2) each numbered 6 samples. Sterilization is carried out after acclimatization of rats for 4 days then euthanasia is carried out 30 days after sterilization. Liver organ samples taken and then processed into histological preparations through dehydration, clearing, infiltration, embedding, cutting, staining with *Hematoxylin-Eosin*, then observed under a microscope with 4x, 10x, and 40x magnification. The results showed a picture of liver histopathology for the P01 and P02 groups experiencing congestion in the veins due to euthanasia method, while the histopathological picture of the liver of the P1 group undergoes several changes such as congestion, hydropic degeneration, fat degeneration, and sinusoid dilatation, as well as in the description of liver histopathology of the P2 group that undergoes some of the same changes as well as glycogen deficiency. So it can be concluded that the treatment of *ovariohysterectomy* and *orchiectomy* can affect the liver organs of white rats.

Keywords: Histopathology, liver, *orchiectomy*, *ovariohysterectomy*, white rats

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 “**Gambaran Histopatologi Hati pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan *Orchiectomy* dan Betina *Ovariohysterectomy***”. 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 **Zainuddin Said** dan Ibunda (alm.) **A. Mardiana R.**, kakak **Zaharia Syane Z., S.Kom, Mely Fatimah Z., S.E.**, terutama kakak **Mirma Aisyah Z., S.H.**, 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, seperti:

1. **Prof. Dr. Dwi Aries Tina Palubuhu, M.A** selaku Rektor Universitas Hasanuddin,
2. **Prof. dr. Budu, Ph.D., Sp.M(K), M.Med.Ed** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin,
3. **Dr. Drh. Dwi Kesuma Sari, AP.Vet** selaku Ketua Program Studi Kedokteran Hewan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin serta dosen pembimbing utama skripsi ini, dan **Drh. Dian Fatmawati** selaku dosen pembimbing anggota skripsi ini yang telah memberikan ilmu, bimbingan, waktu, arahan, serta saran-saran yang sangat membantu mulai dari proses penelitian hingga penyusunan skripsi selesai,
4. **Drh. Yuliani Suparmin, M.Si** dan **Drh. Nurul Sulfi Andini, M.Sc** selaku dosen penguji dalam seminar proposal dan seminar hasil yang telah memberikan masukan serta pertanyaan mendukung untuk perbaikan penulisan skripsi ini,

5. **Drh. A. Magfira Satya Apada M.Sc** selaku pembimbing akademik dan panitia seminar proposal penulis, dan **Drh. Adryani Ris, M.Si** selaku panitia seminar hasil penulis, serta **Drh. Wa Ode Santa Monica, M.Si** dan **Abdul Wahid Jamaluddin, S.Farm., M.Si., Apt.** yang telah membantu melancarkan seminar penulis,
6. Dosen pengajar yang telah banyak memberikan ilmu dan berbagai pengalaman kepada penulis selama perkuliahan, serta staf tata usaha Fakultas **Ibu Tuti** dan **Ibu Ida**, dan juga staf tata usaha Program Studi **Ibu Ida** dan **Pak Tomo** yang selalu membantu melengkapi berkas dan menjawab pertanyaan penulis,
7. Tim tikus-tikus tercinta **Kak Ayu Lestari, S.KH.** dan **Angga Akrianto** sebagai tim seperjuangan penelitian,
8. Sahabat, saudara, keluarga **“Kripik Renyah”** yang penulis cintai, terima kasih banyak untuk semua bantuannya **Azizah Khaerunnisa, Nurul Istiana Alni, Mufidatul Asmi Ramadhani, Diva Adelia Goenardi,** dan **Vania Tanuatmadja,**
9. Kakak-kakak dan tim dokter yang telah membantu proses penelitian ini **Drh. Musdalifah, Kak Kiki, Kak Trini, Kak Ririn, Kak Nawir, Kak Alif, Kak Indah, Kak Riri, Kak Charisma, Kak Ryan, Kak Itta, Kak Taufan, Kak Fadhil, Kak Astri,** dan **Kak Adlil,**
10. Teman-teman angkatan **“CYGOOR”** yang telah menerima dan menemani penulis selama masa perkuliahan,
11. Tim dokter **“Doc Pet Clinic”** yang selalu memberikan dorongan bagi penulis untuk cepat menyelesaikan studinya,
12. Teruntuk **Ikhlazul Amal** yang selalu memberikan bantuan dan setia menemani penulis dalam kondisi apapun,

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. Penulis sadar bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna dan memiliki banyak kekurangan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran agar penulisan karya tulis berikutnya dapat lebih baik. Semoga skripsi ini dapat berguna bagi setiap jiwa yang membacanya.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Makassar, 07 Juli 2021



NUR AFZAH ZAINUDDIN

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	ii
LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI	iii
PERNYATAAN KEASLIAN	iv
ABSTRAK	v
ABSTRACT	vi
KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
1. PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	2
1.4 Manfaat Penelitian	2
1.5 Hipotesis	3
1.6 Keaslian Penelitian	3
2. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>)	4
2.2 Anatomi dan Fisiologi Sistem Reproduksi Tikus	5
2.2.1 Sistem Reproduksi Tikus Jantan	5
2.2.2 Sistem Reproduksi Tikus Betina	6
2.3 Hati	7
2.3.1 Anatomi Hati	7
2.3.2 Fisiologi Hati	7
2.3.3 Histopatologi Hati	7
2.4 <i>Orchiectomy</i>	9
2.4.1 Pendekatan Kastrasi	9
2.4.2 Metode Kastrasi	10
2.4.3 Prosedur Kastrasi	10
2.5 <i>Ovariectomy</i>	11
2.5.1 Pendekatan <i>Ovariectomy</i>	11
2.5.2 Prosedur <i>Ovariectomy</i>	12
2.6 Hubungan Antara <i>Orchiectomy</i> dan <i>Ovariectomy</i> Terhadap Hati	12
2.6.1 Hormonal	12
2.6.2 Fisiologis	13
3. METODOLOGI PENELITIAN	
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian	16
3.2 Jenis Penelitian	16
3.3 Materi Penelitian	16
3.3.1 Populasi Penelitian	16
3.3.2 Sampel Penelitian	16
3.3.3 Alat dan Bahan	17
3.4 Prosedur Penelitian	17
3.4.1 Tahap Persiapan	17

3.4.2 Tahap Perlakuan	18
3.4.3 Pembuatan Preparat Histologi	18
3.4.4 Pengamatan Mikroskopik	19
3.5 Analisis Data	19
4. HASIL DAN PEMBAHASAN	
4.1 Pengamatan Makroskopis Hati	20
4.2 Pengamatan Histopatologi Hati	20
4.2.1 Kelompok P01	20
4.2.2 Kelompok P1	21
4.2.3 Kelompok P02	22
4.2.4 Kelompok P2	23
4.3 Tingkat Kerusakan Hati	25
4.4 Pengolahan Data	26
5. PENUTUP	
5.1 Kesimpulan	28
5.2 Saran	28
DAFTAR PUSTAKA	29
LAMPIRAN	34

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Tikus putih (<i>Rattus norvegicus</i>)	4
Gambar 2. Anatomi sistem reproduksi tikus jantan	5
Gambar 3. Anatomi sistem reproduksi tikus betina	6
Gambar 4. Hati tikus	7
Gambar 5. Histopatologi hati tikus normal	8
Gambar 6. Kastrasi <i>scrotalis</i> pada tikus	9
Gambar 7. Prosedur kastrasi <i>scrotalis</i> pada tikus	10
Gambar 8. <i>Ovariohysterectomy ventral midline</i> pada tikus	11
Gambar 9. Prosedur <i>ovariohysterectomy ventral midline</i> pada tikus	12
Gambar 10. Gambaran histopatologi hati pada tikus putih betina yang mengalami stres oksidatif	14
Gambar 11. Gambaran histopatologi hati <i>hyperglycemia</i> pada tikus putih jantan	14
Gambar 12. Gambaran histologi hati tikus putih betina kontrol yang tidak di <i>ovariohysterectomy</i>	20
Gambar 13. Gambaran histopatologi hati tikus putih betina <i>ovariohysterectomy</i>	21
Gambar 14. Gambaran histologi hati tikus putih jantan kontrol yang tidak di <i>orchietomy</i>	23
Gambar 15. Gambaran histopatologi hati tikus putih jantan <i>orchietomy</i>	23

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Data fisiologis tikus putih (<i>Rattus norvegicus</i>)	5
Tabel 2. Prosedur penelitian	17
Tabel 3. Derajat kerusakan histopatologi hati	19
Tabel 4. Hasil penimbangan berat organ hati	20
Tabel 5. Derajat kerusakan histopatologi hati	25
Tabel 6. Hasil analisa data perbandingan kelompok kontrol betina dan betina <i>ovariohysterectomy</i>	27
Tabel 7. Hasil analisa data perbandingan kelompok kontrol jantan dan jantan <i>orchiectomy</i>	27

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Dokumentasi kegiatan penelitian	34
Lampiran 2. Daftar berat organ hati	36
Lampiran 3. Berat badan tikus sebelum dan setelah perlakuan	37
Lampiran 3. Hasil pengamatan histopatologi hati	38
Lampiran 4. Hasil analisis data menggunakan SPSS	45
Lampiran 5. Kode etik penelitian	47

1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ledakan populasi hewan menjadi sebuah kekhawatiran dan permasalahan di masyarakat, seperti kucing liar. Hal ini dikarenakan, semakin banyak hewan liar yang berkeliaran maka potensi penyebaran penyakit, baik dari hewan ke hewan maupun hewan ke manusia atau zoonosis menjadi semakin tinggi. Pada tahun 2007, data populasi kucing di Indonesia mencapai $\pm 15.000.000$ ekor (Hanif *et al.*, 2017). Selain itu, 81% dari kasus rabies di Bali berasal dari anjing liar yang populasinya sangat tinggi (Affandi *et al.*, 2015). Sehingga, pengendalian populasi perlu dilakukan melalui sterilisasi. Terdapat beberapa metode sterilisasi yang dapat dilakukan antara lain melalui prosedur bedah dan secara hormonal, namun program pengontrolan populasi yang disarankan yaitu dengan melalui prosedur bedah (OIE, 2019). Namun, sterilisasi dengan menghambat hormon hanya berlaku sementara dan tidak hanya bertindak pada organ target melainkan dapat merusak organ lainnya juga (Basa dan Ibrahim, 2019). Penggunaan metode kontrasepsi hormonal dalam jangka panjang telah dikatakan dalam beberapa penelitian bahwa dapat menimbulkan efek samping yang parah seperti *endometriosis*, *pyometra*, *fibrinous-cystic hyperplasia*, tumor *mammary*, dan *ovarian cysts* (Vasetska dan Mass, 2017). Selain itu, berdasarkan penelitian terakhir, 60.6% responden berpendapat bahwa sterilisasi dengan prosedur bedah merupakan tindakan yang paling tepat dilakukan dalam pengendalian populasi (Hanif *et al.*, 2017). Metode ini juga telah digunakan pada banyak negara untuk mengontrol populasi pada anjing dan kucing. Keuntungan lainnya yang dapat diperoleh melalui metode ini dibandingkan dengan kontrasepsi hormonal yaitu dapat mengurangi tingkat kejadian penyakit pada hewan seperti *metritis*, *mastitis*, distokia, prolapsus vagina, hingga hipertrofi *mammary* (Kustritz, 2012). Namun, efek jangka panjang dari sterilisasi masih belum diketahui dengan jelas (White, 2020).

Penggunaan hewan percobaan pada penelitian kesehatan banyak dilakukan (Tolistiawaty *et al.*, 2014). Hewan coba sangat diperlukan dalam penelitian. Sebelum diaplikasikan kepada mamalia lainnya, serangkaian percobaan menggunakan hewan coba harus dilakukan terlebih dahulu (disebut penelitian praklinik). Anggota Rodensia seperti tikus (*Rattus norvegicus*) sering dijadikan hewan coba, seperti yang digunakan pada penelitian ini (Fitria dan Sarto, 2014). Pemilihan tikus putih sebagai hewan coba dikarenakan sistem organnya yang mirip dengan mamalia lainnya sehingga hasil yang diperoleh dari penelitian dapat menggambarkan kemungkinan yang akan terjadi pada mamalia lain (Suryadi *et al.*, 2007).

Sterilisasi dengan prosedur bedah telah disebut sebagai *gold standard* untuk melakukan sterilisasi pada hewan sejak beberapa tahun yang lalu (Ibrahim *et al.*, 2016). Sterilisasi pada jantan juga disebut dengan kastrasi, yang merupakan salah satu prosedur bedah yang paling umum dilakukan pada hewan kecil. Kastrasi

dapat dilakukan melalui dua teknik yaitu terbuka dan tertutup. Kastrasi terbuka memiliki keuntungan dimana proses pengeluaran testis lebih mudah jika dibandingkan dengan kastrasi tertutup. Kastrasi dapat dilakukan tepat pada *scrotum* yang disebut dengan *scrotalis* atau di atas *scrotum* yaitu *prescrotal*. Kastrasi telah biasa dilakukan pada hewan laboratorium. Seperti pada anjing dan kucing, kastrasi pada tikus dapat dilakukan dengan dua teknik, serta dapat dilakukan dengan metode *scrotalis* jika testisnya telah berkembang (White, 2020).

Sedangkan pada betina, sterilisasi juga disebut dengan *ovariohysterectomy*. Seperti pada kastrasi, *ovariohysterectomy* juga merupakan salah satu prosedur bedah yang paling umum dilakukan pada hewan kecil. Prosedur ini biasa dilakukan untuk menekan kejadian overpopulasi hewan ataupun untuk mengurangi persentase terjadinya tumor *mammary*. Seperti pada anjing dan kucing, *ovariohysterectomy* pada tikus dapat dilakukan melalui ventral *midline* dan *flank* (White, 2020).

Sterilisasi secara tidak langsung juga dapat mempengaruhi organ lainnya, seperti hati. Organ hati berperan penting dalam metabolisme energi, mengontrol biosintesis, mengambil dan memecah lemak dan glukosa (Gilgioni *et al.*, 2018). Organ hati pada mamalia pada jantan maupun betina responsif terhadap hormon seksual. Hati memiliki reseptor terhadap hormon estrogen dan testosteron. Bahkan, terdapat pula enzim mikrosomal yang dapat diamati pada tikus jantan yang dipertahankan oleh hormon testosteron. Sehingga penurunan jumlah hormon estrogen dan testosteron yang diakibatkan oleh sterilisasi tentunya dapat berakibat pada organ hati (Francavilla *et al.*, 1986).

Berdasarkan penjelasan di atas, maka penulis kemudian mengangkat judul “Gambaran Histopatologi Hati Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan *Orchiectomy* dan Betina *Ovariohysterectomy*” agar dapat meneliti mengenai pengaruh *orchiectomy* dan *ovariohysterectomy* terhadap organ hati berdasarkan tampilan mikroskopisnya.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana gambaran histopatologi hati pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang telah di *orchiectomy* dan betina yang telah di *ovariohysterectomy*?

1.3 Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui gambaran histopatologi hati pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang telah di *orchiectomy* dan betina yang telah di *ovariohysterectomy*.

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 organ hati tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang telah di *orchietomy* dan betina yang telah di *ovariohysterectomy* melalui tampilan histopatologi.

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 organ hati yang dapat terjadi pada tikus putih sebagai dampak perlakuan *orchietomy* dan *ovariohysterectomy*.

1.5 Hipotesis

Terdapat perubahan pada histologi hati tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan pasca *orchietomy* dan betina pasca *ovariohysterectomy*.

1.6 Keaslian Penelitian

Penelitian mengenai gambaran histopatologi hati tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan *orchietomy* dan betina *ovariohysterectomy* belum pernah dilakukan. Namun, penelitian sejenis yang pernah dilakukan antara lain penelitian oleh Tanganelli *et al.* (1991) dengan judul “*Effects of Testosterone on the Liver of Castrated Rats: Morphologic Study*”. Namun, penelitian ini hanya membandingkan antara berat organ hati dengan kepadatan *hepatosit*-nya. Penelitian lainnya oleh Mohamed *et al.* (2014) dengan judul “*Ameliorative Effect of Citrus Peel Extract on Castration-Induced Oxidative Stress in Liver and Kidney of Rats*”. Namun, penelitian ini menitikberatkan pada efektivitas ekstrak kulit jeruk dalam status *redox* hati dan ginjal tikus. Penelitian terbaru oleh Baik *et al.* (2020) dengan judul “*Testosterone deficiency Caused by Castration Increases Adiposity in Male Rats in a Tissue-Specific and Diet-Dependent Manner*”. Namun, pada penelitian ini diterapkan diet tertentu pada tikus yang digunakan. Selain itu, pada ketiga penelitian di atas hanya menggunakan tikus jantan. Penelitian terkait pada tikus betina dengan melihat gambaran histopatologi hati yang telah disteril sejauh ini belum ditemukan. Sedangkan, pada penelitian kali ini tidak diberikan ekstrak dan perlakuan apapun untuk melihat perubahan histopatologi pada hati tikus putih jantan dan betina yang telah disterilkan.

2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Hewan coba yang paling banyak digunakan adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*). Tikus jenis ini merupakan Rodensia yang paling sering digunakan dalam penelitian. Beberapa spesies tikus yang sering digunakan sebagai hewan coba antara lain tikus *Wistar*, *Sprague dawley*, dan *Fischer* (McInnes, 2012). Rodensia merupakan hewan pengerat yang memiliki gigi seri yang terus bertumbuh. Tikus sejak dari dulu telah digunakan sebagai hewan coba utama, namun ada beberapa juga yang telah memeliharanya sebagai hewan kesayangan (Romich, 2000). Terdapat sebanyak 58% dari jumlah tikus digunakan untuk kepentingan penelitian, pengembangan, dan kontrol kualitas terhadap suatu produk untuk kesehatan manusia, gigi, maupun hewan (Kaliste, 2007).



Gambar 1. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) (Akbar, 2010).

Menurut Suckow *et al.* (2019) taksonomi dari tikus putih, yaitu:

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Subfilum	: Vertebrata
Kelas	: Mammalia
Subkelas	: Theria
Infrakelas	: Eutheria
Ordo	: Rodentia
Subordo	: Myomorpha
Famili	: Muridae
Superfamili	: Muroidea
Subfamili	: Murinae
Genus	: Rattus
Spesies	: <i>Rattus norvegicus</i>

Tikus memiliki kemampuan untuk beradaptasi di beberapa habitat, lingkungan, dan sumber makanan. Hal ini menjelaskan mengapa tikus dapat ditemukan di seluruh bagian dunia (Romich, 2000).

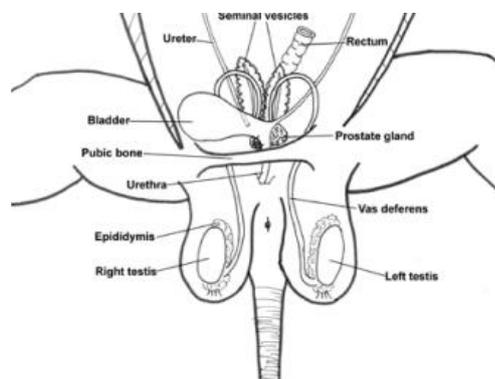
Parameter	Nilai normal
Masa hidup	2.5 – 3.5 tahun
Berat badan (jantan)	300 – 500 gram
Berat badan (betina)	250 – 350 gram
Suhu tubuh	36.0 – 37.5°C
Konsumsi pakan harian (dewasa)	5 g/100 g BB
Konsumsi air harian (dewasa)	8 – 10 ml/100 g BB
Produksi urin harian	5 – 6 ml/6 ml BB
pH urin	7.3 – 8.5
Gravitas urin spesifik	1.04 – 1.07
Produksi feses harian	10 – 15 gram

Tabel 1. Data fisiologis tikus putih (*Rattus norvegicus*) (Suckow dan Reuter, 2006).

2.2 Anatomi dan Fisiologi Sistem Reproduksi Tikus

2.2.1 Sistem Reproduksi Tikus Jantan

Susunan sistem reproduksi tikus jantan hampir sama dengan sistem reproduksi pada kucing dan anjing jantan. Penis pada tikus jantan juga mengarah ke depan, dengan lokasi bukaan *preputium* berada di sebelah *cranial scrotum* (White, 2020).



Gambar 2. Anatomi sistem reproduksi tikus jantan (Belanger *et al.*, 2013).

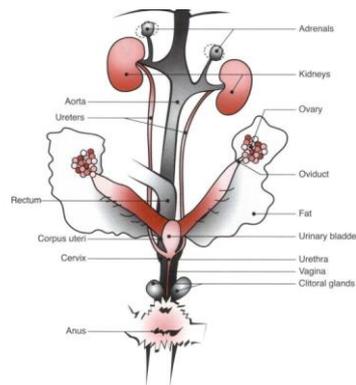
Testis, *epididymis*, *m. crematic*, *vas deferens*, arteri *testicularis*, dan *plexus pampiniformis* terkandung dalam kantung kulit yang disebut dengan *scrotum*. Testis memiliki fungsi endokrin dimana secara fisiologis akan memproduksi dan menghasilkan hormon testosteron yang memiliki dampak signifikan terhadap beberapa sistem organ dalam tubuh (Belanger *et al.*, 2013).

Sekresi dari *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH) akan menstimulus sekresi dari *luteinizing hormone* (LH) dan *follicle-stimulating hormone* (FSH)

yang akan terlibat dalam meningkatkan level hormon testosteron. LH akan menstimulus sel *Leydig* untuk meningkatkan produksi hormon testosteron (Suckow *et al.*, 2006). Hormon ini kemudian akan melakukan fungsi utamanya di testis. Namun, selain itu, beberapa penelitian juga telah membuktikan bahwa hormon ini memiliki peran penting pada beberapa organ (Golab *et al.*, 2011). Hilangnya hormon testosteron yang diinduksi oleh kastrasi menunjukkan peningkatan glukosa darah tanpa mengubah level sirkulasi insulin. Oleh karena itu, testosteron dianggap memiliki peran penting dalam meningkatkan aktivitas hati untuk menyimpan glikogen (Nucci *et al.*, 2017).

2.2.2 Sistem Reproduksi Tikus Betina

Susunan sistem reproduksi tikus betina tersusun atas vagina, *cervix uteri*, uterus dan ovarium untuk yang terletak di bagian dalam. Sedangkan, yang terlihat di bagian luar yaitu *vulva* dan *clitoris*. Ovarium berjumlah sepasang dan terletak di sebelah *caudal* dari ginjal. Ovarium dikelilingi oleh bursa dan terhubung dengan *cornua uteri* melalui *tuba fallopi* (Krinke, 2000). Ovarium merupakan organ reproduksi betina yang juga berfungsi sebagai penghasil hormon estrogen sebagai respon dari FSH (Suckow *et al.*, 2006).



Gambar 3. Anatomi sistem reproduksi tikus betina (Krinke, 2000).

Perjalanan hormon pada sistem reproduksi tikus betina dimulai dengan tahap yang sama dengan sistem reproduksi jantan. GnRH akan disekresikan kemudian meningkatkan sekresi LH dan FSH. Ovarium kemudian akan merespon terhadap peningkatan level FSH ini untuk memproduksi estrogen. Estrogen yang dihasilkan akan disekresikan dan masuk ke dalam saluran hormonal (Suckow *et al.*, 2006). Salah satu organ selain ovarium yang juga dipengaruhi oleh estrogen adalah hati. Estrogen berperan penting dalam fungsi mitokondria hati, dimana fungsi mitokondria hati yaitu mengontrol apoptosis, degenerasi sel, dan mengontrol metabolisme lipid (Moreira *et al.*, 2007).

2.3 Hati

2.3.1 Anatomi Hati

Hati terbagi menjadi empat lobus utama yaitu, *lobus media* yang memiliki celah yang dalam, *lobus lateralis dexter* yang terbagi menjadi *lobus cranialis et caudalis*, *lobus lateralis sinister*, dan *lobus caudatus*. Tikus tidak memiliki kantong empedu. *Ductus biliaris* yang keluar dari setiap *lobus* akan membentuk *ductus biliaris communis* yang dapat ditemukan langsung masuk ke dalam duodenum. *Ductus* ini akan masuk ke duodenum sekitar 25 mm dari *spinchter pylorus*. Namun, *ductus* ini tidak dapat mengkonsentrasikan cairan empedu sama seperti yang dilakukan oleh kantong empedu pada rodensia lainnya (Suckow *et al.*, 2006).



Gambar 4. Hati tikus (Fitmawati *et al.*, 2018).

2.3.2 Fisiologi Hati

Studi histologi hati tikus berpusat pada analisa struktur sel dan jaringan hati untuk mengevaluasi kesehatan atau mendeteksi penyakit dan kelainan pada hati. Penentuan hati normal maupun patologik ini biasanya didasarkan pada bentuk dan ukuran sel *hepatosit* (Rosioru *et al.*, 2012).

Sel hepatik parenkim pertama kali akan bertemu dengan asam amino, lipid, karbohidrat, vitamin, mineral dan xenobiotik yang nantinya akan diabsorpsi pada saluran pencernaan. Nutrien kemudian akan dimetabolisme dan didistribusikan ke darah dan cairan empedu. Glukosa dan asetoasetat merupakan energi utama yang disekresikan oleh hati. Namun, hati juga berperan penting dalam sintesa lipid untuk cadangan energi. Hati juga berperan penting dalam metabolisme dan penyimpanan vitamin dan mineral. Selain itu, hati merupakan tempat utama metabolisme cairan empedu, konversi kolesterol menjadi cairan empedu, sekresi, dan menghilangkan cairan empedu dari darah pada *vena porta* dan *arteri hepatic* (Krinke, 2000).

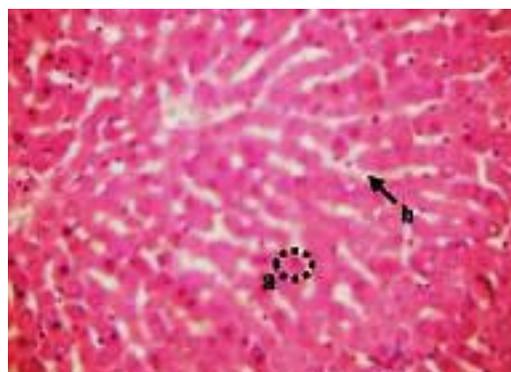
2.3.3 Histopatologi Hati

Nekropsi yang meliputi koleksi dan preservasi jaringan merupakan fase kritis dalam pemeriksaan histopatologi dari hewan. Proses pematangan organ

akan dilakukan berdasarkan protokol dan tujuan dari penelitian. Namun, secara umum, bagian dari laboratorium akan menentukan pemotongan jaringan berdasarkan *standard operating procedure* di laboratorium tersebut. Pemotongan pada organ hati sebagai persiapan pemeriksaan secara histopatologi perlu dilakukan secara transversal yang diambil dari salah satu lobus besar seperti *lobus lateralis dexter*, *lobus lateralis sinister*, atau *lobus media* (Krinke, 2000).

Sel *hepatosit* pada hati tikus normal akan menunjukkan adanya struktur parenkim dengan *hepatosit* yang tersusun rapi. Setiap *hepatosit* akan mengandung satu maupun dua *spheric nuclei* dengan diameter 5-7 μm dan memiliki batas luar yang jelas (Rosioru *et al.*, 2012). Menurut Grisham *et al.* (1975), berikut beberapa komponen mikroskopik yang dapat ditemukan pada hati tikus:

1. *Ductus biliary* yang terdapat pada permukaan lumen dengan sel epitel yang mengandung *microvili* dan *cilia*;
2. *Arteri hepatic* yang bercabang-cabang dan dapat diidentifikasi dengan dindingnya yang tebal;
3. *Vena porta* yang dapat dibedakan dari *arteri hepatic* dengan melihat *endothelium*-nya yang lebih halus dan memiliki beberapa lubang kecil;
4. *Hepatocellular plates* yang terdiri atas *hepatosit* yang membentuk *laminae* dengan tampilan seperti satu sel yang tebal. Struktur ini secara umum tampak lurus dan seperti berasal dari *vena hepatic* dan *terminal portal*. Struktur ini akan dipisahkan dengan *plates* lainnya oleh sinusoid;
5. Sinusoid *endotelium* yang tersebar secara luas, baik terlihat besar seperti yang berada di sekitar saluran *porta* atau yang terlihat kecil seperti yang berada di sekitar *terminal vena hepatic*;
6. Sel *kupffer* yang merupakan makrofag pada hati dan dapat ditemukan pada sitoplasma sinusoid;
7. *Terminal vena hepatic* dengan besar 2-3 kali dibandingkan dengan diameter sinusoid dan dindingnya memiliki *reticular stroma*;
8. *Vena hepatic* dengan dinding yang memiliki jaringan penghubung lebih berat dan terkadang tidak terhubung dengan sinusoid pada vena yang lebih besar



Gambar 5. Histopatologi hati tikus normal (a) sel *hepatosit*, (b) sinusoid (400x – H&E) (Setyawati *et al.*, 2016).

Nekrosis pada hepatoselular biasanya diasosiasikan dengan peningkatan aktivitas serum. Hipertrofi pada hepatoselular merupakan penemuan yang umum pada tikus dan biasanya diasosiasikan dengan peningkatan berat hati hingga 25-30% dari berat normal, dan ada pula beberapa kasus dimana berat hati akan meningkat hingga 100%. Hipertrofi hepatoselular telah dibuktikan dapat disebabkan dari peningkatan aktivitas enzim di atas level normal dan dapat digunakan untuk mengidentifikasi kerusakan pada hepatoselular (Suckow *et al.*, 2006).

Beberapa perubahan histopatologi yang sering terlihat pada hati yaitu adanya peningkatan *chromatin* yang biasanya muncul pada hati yang sedang berregenerasi (Mayfield dan James, 1972). Selain itu, sering terjadi pula perubahan pada sinusoid, kongesti pada vena, vakuola pada sitoplasma, hingga infiltrasi sel inflamasi pada gambaran histopatologi hati yang terganggu fungsinya (Al-Moudi, 2012).

2.4 Orchiectomy

Kastrasi atau *orchiectomy* merupakan prosedur pembedahan untuk mengangkat testis. Biasanya, kastrasi dilakukan untuk mengurangi overpopulasi hewan, menghindari perilaku-perilaku yang tidak diinginkan, kelainan maupun penyakit, dan mengontrol hormon. Kastrasi dapat dilakukan melalui dua pendekatan yaitu *prescrotal* dan *scrotalis*, serta dapat pula dilakukan melalui dua metode yaitu kastrasi terbuka dan kastrasi tertutup (Fossum *et al.*, 2019). Kastrasi yang dilakukan pada rodensia seperti tikus bertujuan untuk mengontrol populasi, namun terkadang perlakuan ini juga diberikan hanya sebagai keperluan penelitian (White, 2020).

2.4.1 Pendekatan Kastrasi

Kastrasi pada tikus dapat dilakukan melalui beberapa pendekatan, seperti kastrasi *scrotalis*, *prescrotal*, dan *intra-abdominal* (Brown, 2008).



Gambar 6. Kastrasi *scrotalis* pada tikus (Ryu *et al.*, 2015).

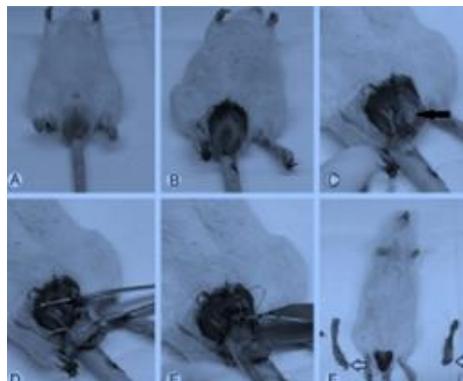
Pendekatan *intra-abdominal* dilakukan dengan menginsisi 2 cm ventral *abdomen* tepatnya 1-2 cm di atas penis. Pendekatan ini disarankan untuk menghindari terjadinya komplikasi pasca operasi, dikarenakan posisi anatomis testis tikus yang menyeret di tanah dan sering terkena feses sehingga mudah untuk terkontaminasi (Brown, 2008). Pendekatan *prescrotalis* dilakukan dengan cara membuat sayatan di atas dari *scrotum*. Pendekatan ini memisahkan kedua testis melalui sayatan yang sama. Sedangkan, pendekatan yang paling sering dilakukan yaitu pendekatan *scrotalis*, dilakukan dengan menginsisi langsung di atas *scrotum* (Miller *et al.*, 2018). Pendekatan *intra-abdominal* biasa digunakan pada tikus yang belum dewasa secara seksual atau testis belum memasuki kantung *scrotum*. Sedangkan, pendekatan *scrotalis* dilakukan pada tikus dengan *scrotum* yang telah berkembang (White, 2020).

2.4.2 Metode Kastrasi

Kastrasi *scrotalis* maupun *prescrotal* dapat dilakukan dengan metode terbuka maupun tertutup. Kedua metode ini dibedakan dari kedalaman insisinya, dimana insisi pada metode terbuka dilakukan hingga *tunica vaginalis parietalis*, sedangkan metode tertutup tidak (Fossum *et al.*, 2019). Kastrasi tertutup lebih mudah dilakukan, sedangkan kastrasi terbuka terkadang gagal dalam penjahitannya karena tegangan dari setiap benang tidak rata (Tobias, 2010). Kekurangan kastrasi tertutup ligasi yang dilakukan kurang aman dikarenakan ligasi tidak hanya mencakup pembuluh darah, namun terdapat pula *tunica* dan *musculus*. Sedangkan, keuntungan kastrasi terbuka adalah kebalikan dari kekurangan kastrasi tertutup, dimana ligasi lebih aman (Howe, 2006).

2.4.3 Prosedur Kastrasi

Kastrasi pada tikus secara *scrotalis* dilakukan mulai dari menganestesi tikus kemudian mencukur situs bedah, yaitu *scrotum*. Teknik aseptik dilakukan dengan menggunakan *Betadine*[®] (Ryu *et al.*, 2015).



Gambar 7. Prosedur kastrasi *scrotalis* pada tikus (a) tikus direbahkan secara dorsal, (b) sterilisasi pada situs bedah, (c) lakukan insisi pada *scrotum*, (d) testis ditarik keluar dan pembuluh darah testis di klem, (e) ligasi dilakukan pada

pembuluh darah testis kemudian dipotong, (f) lakukan hal yang sama pada sisi yang lain kemudian jahit *scrotum* (Ryu *et al.*, 2015).

Kemudian, insisi sepanjang 1 cm dibuat pada bagian tengah dari *scrotum*. *M. cremaster* kemudian dibuka menggunakan insisi kecil sepanjang 7 mm. Bagian lemak dari testis ditarik menggunakan *blunt forceps*. Testis kemudian ditarik keluar bersama dengan *epididymis*, *vas deferens*, dan pembuluh testis. Ligasi kemudian diletakkan pada pembuluh testis dan *vas deferens* sebelum testis diangkat. Seluruh prosedur ini juga dilakukan pada testis yang lain (Ryu *et al.*, 2015).

2.5 Ovariectomy

Ovariectomy merupakan prosedur bedah untuk mengangkat ovarium dan uterus. Prosedur ini dapat dilakukan untuk mengurangi kemungkinan berkembangnya tumor pada tikus. Namun selain itu, prosedur ini juga telah sering dilakukan pada tikus sebagai hewan laboratorium untuk kepentingan penelitian. *Ovariectomy* dapat dilakukan pada tikus melalui dua pendekatan, yaitu pendekatan ventral *midline* dan *flank* (White, 2020). Selain itu, *ovariectomy* pada tikus juga dapat dilakukan melalui pendekatan dorsal (Johnson-Delaney, 2002).

2.5.1 Pendekatan *Ovariectomy*

Ovariectomy melalui pendekatan ventral *midline* dilakukan dengan menginsisi kulit tepat di sebelah *caudal* dari *umbilicus* hingga di sebelah *cranial* dari tepi *os pubis*. *Ovariectomy* pada tikus biasanya dilakukan dengan pendekatan ini karena memerlukan insisi yang lebih panjang untuk menciptakan prosedur pengangkatan yang aman terhadap struktur reproduksi tikus yang rapuh (White, 2020).



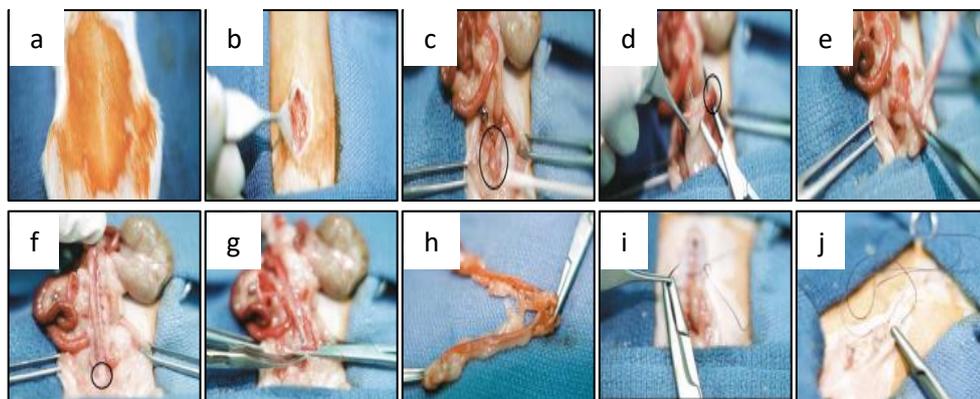
Gambar 8. *Ovariectomy* ventral *midline* pada tikus (Johnson-Delaney, 2002).

Ovariectomy flank pada tikus mirip dengan yang biasa dilakukan pada kucing, yaitu insisi dilakukan dari $\frac{2}{3}$ atau $\frac{3}{4}$ di belakang tulang rusuk

terakhir hingga bagian *cranial* dari *ala ossis ili* dan di bawah *processus transversus* (White, 2020). Alternatif lain yaitu melalui pendekatan dorsal dimana insisi dilakukan tepat pada dorsal *midline*. Pendekatan ini memang lebih sulit jika akan mengangkat jahitannya namun kemungkinan terjadinya hernia kurang (Johnson-Delaney, 2002).

2.5.2 Prosedur *Ovariohysterectomy*

Ovariohysterectomy melalui pendekatan ventral *midline* dimulai dengan menyiapkan situs bedah yaitu abdomen tikus dengan cara mencukurnya dan dilakukan teknik aseptik. Insisi *midline* dilakukan pada kulit tepat di bagian *caudal* dari *umbilicus* hingga bagian *cranial* dari *os pubis*. *Linea alba* yang tipis dan transparan kemudian akan dapat diidentifikasi lalu diinsisi juga agar dapat mengakses abdomen. Bagian yang akan ditemukan pertama yaitu usus yang kemudian perlu dikesampingkan dan tetap diberikan cairan *saline* agar tetap lembab. *Cornua uteri* dan ovarium kemudian diidentifikasi lalu diangkat keluar dari abdomen. Hal yang sama dilakukan pada kedua ovarium. Setelah itu, tepat pada perbatasan antara *cervix* dan *cornua uteri*, ligasi dilakukan dengan *hemostat*, kemudian ovarium dan uterus pun dipotong. Jahitan kemudian dilakukan pada dinding abdomen dengan *absorbable suture* 3-0 atau 4-0, dan juga pada kulit dengan *non absorbable suture* 3-0 (Johnson-Delaney, 2002).



Gambar 9. Prosedur *ovariohysterectomy* ventral *midline* pada tikus (a) Sterilisasi situs bedah, (b) Insisi pada kulit dan *linea alba*, (c) ovarium dan uterus dikeluarkan dari dalam rongga abdomen, (d) pembuluh darah ovarium dan uterus diligasi (e) dilakukan pemotongan pada ovarium dan uterus kemudian diangkat (f dan g) lakukan hal yang sama pada sisi yang lain (h) ovarium dan uterus yang telah di angkat (i) penjahitan dilakukan pada *linea alba* (j) penjahitan juga dilakukan pada kulit (Johnson-Delaney, 2002).

2.6 Hubungan Antara *Orchiectomy* dan *Ovariohysterectomy* Terhadap Hati

2.6.1 Hormonal

Perjalanan hormonal pada tikus betina dimulai dari GnRH yang disekresikan oleh hipotalamus. GnRH kemudian akan merangsang hipofisis

anterior untuk mensekresikan FSH dan LH. Ovarium kemudian akan merespon terhadap peningkatan level FSH ini untuk memproduksi estrogen. Estrogen yang dihasilkan akan disekresikan dan masuk ke dalam saluran hormonal (Suckow *et al.*, 2006). Estrogen yang kemudian akan masuk ke dalam organ hati akan berikatan dengan *estrogen-specific binding site* yang terdapat pada *sitosol* hati. Setelah estrogen berikatan dengan reseptornya, maka letaknya akan berpindah dari sitoplasma ke nukleus untuk melaksanakan fungsinya (Dickson dan Arnold, 1979).

Menurut Eriksson (1982) setelah tikus disterilkan, reseptor estrogen pada *sitosol* hati akan mengalami peningkatan hingga 210% dari konsentrasi normalnya. Hal ini diakibatkan karena reseptor estrogen pada hati tikus dipengaruhi oleh hormon lainnya seperti *growth hormone*, glukokortikoid, serta hormon lainnya yang dilepaskan oleh kelenjar *pituitary* yang berusaha untuk menjaga level normal dari reseptor. Namun, reseptor ini akan berada di *sitosol* hati terus menerus dan tidak berpindah ke nukleus karena tidak ada yang berikatan dengannya. *Estradiol* yang bersirkulasi juga tidak dapat berikatan dengan reseptor ini.

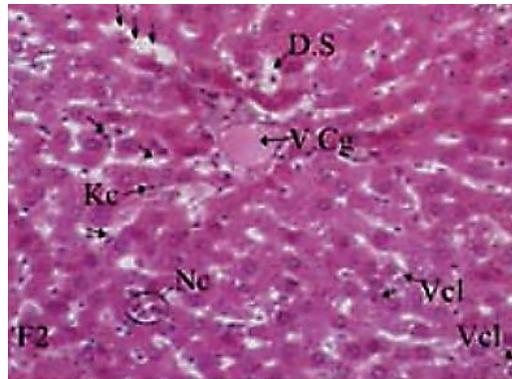
Sedangkan pada tikus jantan, tidak ditemukan protein reseptor pada hati yang mampu mengikat testosteron secara spesifik, melainkan terdapat *Androgen Receptor* (AR) pada *sitosol* hati. Namun, aktivitasnya masih belum diketahui. Hal ini dikarenakan *dihydrotestosterone* yang masuk ke dalam hati akan langsung dimetabolisme pada *sitosol* hati menjadi *5 α -androstane-3 α ,17 β -diol* yang kemudian akan berikatan dengan protein *androgen-responsive* bernama *Male-Specific Estrogen Binder* (MEB) kemudian masuk ke nukleus untuk menjalankan fungsinya. Kastrasi yang dilakukan pada tikus jantan akan mengganggu *maintenance* dari AR dan MEB. Kedua hal ini akan menghilang seiring waktu dengan menurunnya level testosteron pada serum, baik yang berada di *sitosol* maupun nukleus (Eagon *et al.*, 1989).

2.6.2 Fisiologis

Secara fisiologis, estrogen yang masuk dan diikat oleh hati berperan dalam mengatur fungsi mitokondria. Mitokondria pada hati berperan penting dalam mengontrol apoptosis, degenerasi sel, dan mengontrol metabolisme lipid. Sehingga, pada tikus betina yang telah disterilkan, ditemukan bahwa metabolisme lipid menjadi terganggu seiring menurunnya level estrogen. Hal ini dapat dilihat dari meningkatnya total kolesterol dan HDL (Moreira *et al.*, 2007). Anadol *et al.*, (2016) juga menunjukkan aktivitas peroksidasi lipid pada hati meningkat pada tikus yang telah disterilkan. Hal ini diakibatkan karena aktivitas enzim antioksidan di hati berkurang seiring menurunnya level estrogen, sehingga stres oksidatif dengan mudah dapat terjadi.

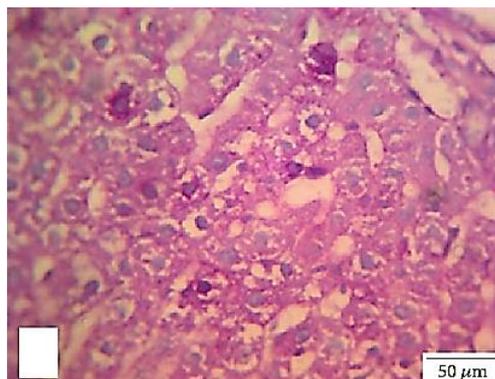
Tampakan histologis bagi tikus putih betina yang mengalami stres oksidatif akan menunjukkan munculnya beberapa parameter stres oksidatif seperti kongesti

pembuluh darah, dilatasi pada sinusoid, vakuola dalam sitoplasma *hepatosit*, adanya kromatin, peningkatan sel *kupffer* serta beberapa tempat akan mengalami nekrosis (Issam *et al.*, 2012).



Gambar 10. Gambaran histopatologi hati pada tikus putih betina yang mengalami stres oksidatif (Ds: sinusoid yang berdilatasi, Kc: sel *kupffer*, V.Cg: kongesti pada pembuluh darah, Nc: sel nekrosis, Vcl: vakuolisasi) (H&E, 50x) (Issam *et al.*, 2012).

Selain itu, pada hati tikus jantan, diketahui bahwa testosteron dianggap memiliki peran penting dalam proses penyimpanan glikogen. Sehingga, pada tikus yang memiliki level testosteron rendah, aktivitas penyimpanan glikogen pada hati menjadi menurun, sehingga glukosa dalam darah menjadi meningkat (Nucci *et al.*, 2017). Tampilan histologi hati tikus putih jantan yang mengalami gangguan penyimpanan glikogen pada hati akan menunjukkan sedikitnya glikogen yang dapat disimpan pada sitoplasma *hepatosit* jika dibandingkan dengan tampilan normal histologi hati (Abdelrazek *et al.*, 2018).



Gambar 11. Gambaran histopatologi hati *hyperglycemia* pada tikus putih jantan (PAS, 400x) (Abdelrazek *et al.*, 2018).

Hal yang menarik yaitu pada hati tikus jantan terdapat enzim *estrogen-2-hydroxylase* yang aktivitasnya 7 kali lebih tinggi daripada tikus betina. Hal ini bekerja agar estrogen dapat dimetabolit lebih cepat agar tidak terjadi kelebihan

estrogen yang dapat berpengaruh pada integritas seksualnya. Pada tikus jantan yang telah dikastrasi, level enzim *estrogen-2-hydroxylase* juga akan menurun dan dapat terjadi feminisasi (Eagon *et al.*, 1989).