

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

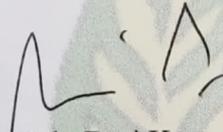
**NUR AFZAH ZAINUDDIN
C031 17 1302**

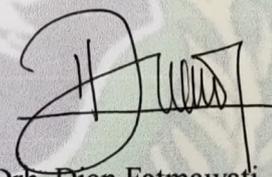
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Kedokteran Hewan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 07 Juli 2021 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan.

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).

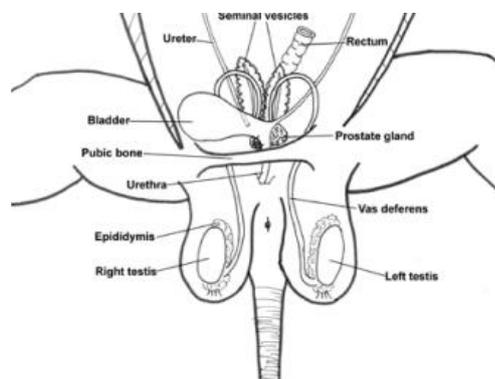
Parameter	Nilai normal
Masa hidup	2.5 – 3.5 tahun
Berat badan (jantan)	300 – 500 gram
Berat badan (betina)	250 – 350 gram
Suhu tubuh	36.0 – 37.5°C
Konsumsi pakan harian (dewasa)	5 g/100 g BB
Konsumsi air harian (dewasa)	8 – 10 ml/100 g BB
Produksi urin harian	5 – 6 ml/6 ml BB
pH urin	7.3 – 8.5
Gravitas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

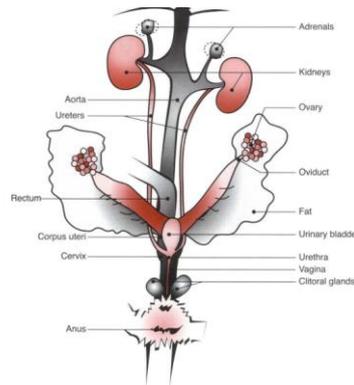
Testis, *epididymis*, *m. crematic*, *vas deferens*, arteri *testicularis*, dan *plexus pampiniformis* terkandung dalam kantung kulit yang disebut dengan *scrotum*. Testis memiliki fungsi endokrin dimana secara fisiologis akan memproduksi dan menghasilkan hormon testosteron yang memiliki dampak signifikan 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).

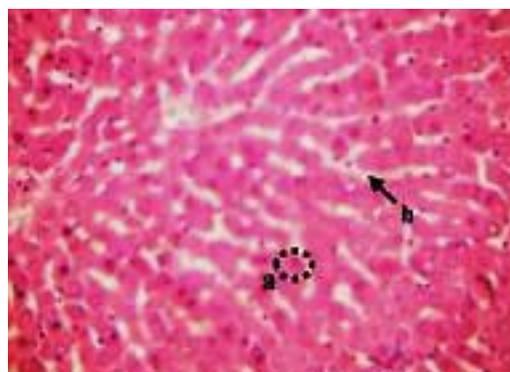
2.3.3 Histopatologi Hati

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).

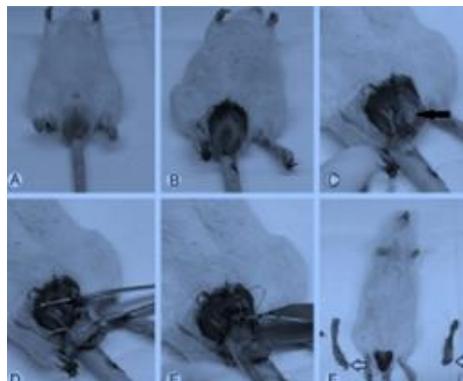
Pendekatan *intra-abdominal* dilakukan dengan menginsisi 2 cm ventral *abdomen* tepatnya 1-2 cm di atas penis. Pendekatan ini disarankan untuk menghindari terjadinya komplikasi pasca operasi, dikarenakan posisi anatomis testis tikus yang menyeret di tanah dan sering terkena feses sehingga mudah untuk 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).



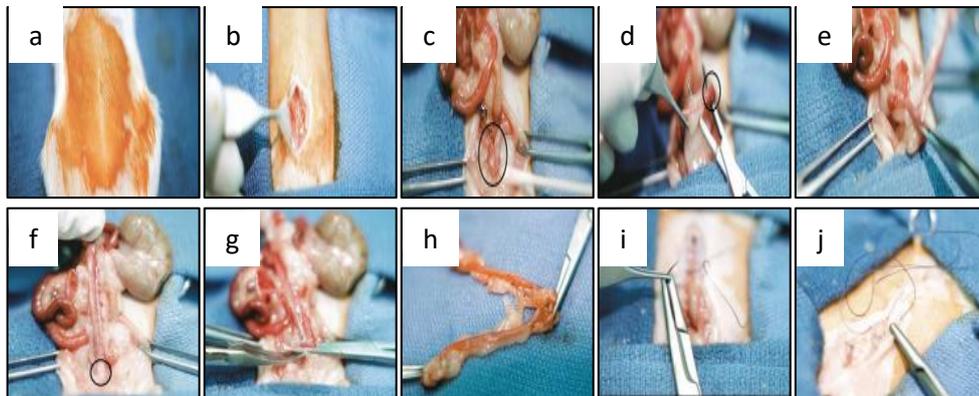
Gambar 8. *Ovariectomy* ventral *midline* pada tikus (Johnson-Delaney, 2002).

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.

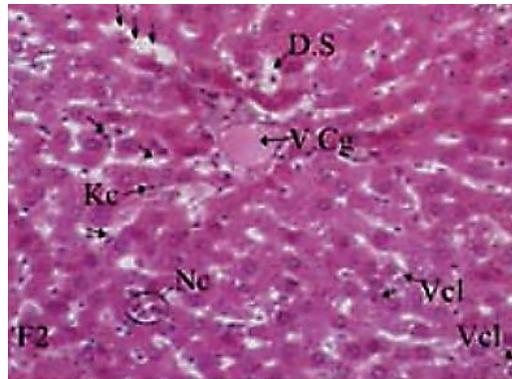
Sedangkan pada tikus jantan, tidak ditemukan protein reseptor pada hati yang mampu mengikat testosteron secara spesifik, melainkan terdapat *Androgen Receptor* (AR) pada *sitosol* hati. Namun, aktivitasnya masih belum diketahui. Hal ini dikarenakan *dihydrotestosterone* yang masuk ke dalam hati akan 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.

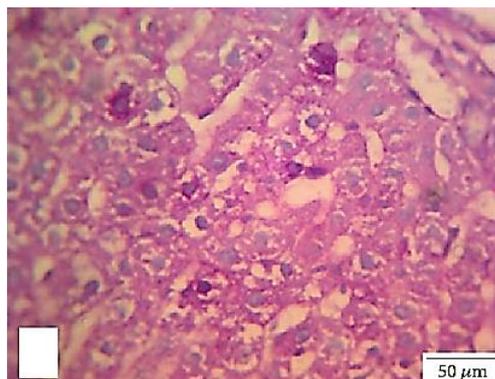
Tampakan histologis bagi tikus putih betina yang mengalami stres oksidatif akan menunjukkan munculnya beberapa parameter stres oksidatif seperti kongesti

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).

3. METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan dari bulan Februari – Maret 2021 di Ruang Bedah, *Skill Lab*, dan Laboratorium Patologi Veteriner Klinik Hewan Pendidikan Universitas Hasanuddin.

3.2 Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini merupakan penelitian eksperimen laboratorium yang dilakukan untuk melihat gambaran histopatologi hati tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang telah di *orchiectomy* dan betina yang telah di *ovariohysterectomy*. Selain itu, penelitian ini termasuk dalam penelitian deskriptif, karena memberi gambaran deskripsi mengenai gambaran histopatologi hati yang diteliti.

3.3 Materi Penelitian

3.3.1 Populasi Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Wistar* dengan ciri-ciri berwarna putih, berkepala kecil, ekor lebih panjang daripada badan, dengan berat rata-rata berkisar antara 150-200 gram.

3.3.2 Sampel Penelitian

Metode pengambilan sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah *simple random sampling*. Sampel dipilih dengan cara mengambil tikus yang sehat dan berat badan yang relatif sama. Pengulangan dihitung untuk mendapatkan data yang valid sesuai dengan rumus Federer (1977):

$$(n - 1)(t - 1) \geq 15$$

Keterangan:

n = jumlah sampel

t = jumlah kelompok/perlakuan

Penelitian ini memiliki 4 perlakuan yang terdiri atas 2 kelompok kontrol dan 2 kelompok perlakuan. Oleh karena itu, nilai t yang digunakan adalah 4. Sehingga, jumlah sampel per perlakuan yaitu:

$$(n - 1)(t - 1) \geq 15$$

$$(n - 1)(4 - 1) \geq 15$$

$$3(n - 1) \geq 15$$

$$3n - 3 \geq 15$$

$$3n \geq 18$$

$$n \geq 6$$

Maka, jumlah sampel per perlakuan minimal 6 sehingga dalam penelitian ini sampel yang digunakan sebanyak 24 ekor tikus yang terdiri dari 12 ekor tikus kelompok kontrol dan 12 ekor tikus kelompok perlakuan dengan rincian sebagai berikut:

1. P01: Kontrol betina yang tidak di *ovariohysterectomy* berjumlah 6 ekor
2. P02: Kontrol jantan yang tidak di *orchiectomy* berjumlah 6 ekor

3. P1: Betina yang telah di *ovariohysterectomy* berjumlah 6 ekor
4. P2: Jantan yang telah di *orchietomy* berjumlah 6 ekor

3.3.3 Alat dan Bahan

Alat penelitian yang digunakan antara lain kandang tikus, tempat pakan dan minum, baju lab, alat bedah minor (gunting, *scalpel*, *blade*, pinset, bak instrumen), *hook*, *clipper*, silet, *Elizabeth collar*, spoit, timbangan digital, kamera, alat tulis, tempat sampel, pisau mikrotom, *blocking*, kaset pink, kaset biru, kulkas preparat, *stopwatch*, mikrotom, *waterbath*, objek *glass*, inkubator, *cover glass*, dan mikroskop.

Bahan penelitian yang digunakan antara lain tikus putih (*Rattus norvegicus*) pakan dan air minum tikus, sekam, *handscoon*, masker, *underpad*, *zoletil*, *povidone iodine*, *metronidazole*, benang jahit, kasa, *ultrafix*, plester, formalin 10%, *aquades*, alkohol 70%, alkohol 80%, alkohol 90%, alkohol 95%, alkohol 100%, *xylol*, parafin, pewarnaan histopatologi *Hematoksilin-Eosin*, *entellan*, dan tisu.

3.4 Prosedur Penelitian

Prosedur penelitian dibagi menjadi empat tahapan yaitu tahapan persiapan, tahapan pelaksanaan, pembuatan preparat histologi, dan pengamatan mikroskopik.

Tabel 2. Prosedur penelitian

Waktu	Tahapan Penelitian
Hari ke-0 – hari ke-4	Aklimatisasi tikus
Hari ke-5	Perlakuan <i>ovariohysterectomy</i> pada tikus betina dan <i>orchietomy</i> pada tikus jantan
Hari ke-6 – hari ke-34	Perawatan pasca <i>ovariohysterectomy</i> dan <i>orchietomy</i>
Hari ke-35	<i>Euthanasia</i> dan nekropsi pada tikus untuk mengambil organ hati
Hari ke-36 – hari ke-52	Pembuatan preparat histologi
Hari ke-53	Pengamatan mikroskopik

3.4.1 Tahap Persiapan

Hewan yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Wistar* yang diperoleh dari Peternakan Tikus di Yogyakarta. Tikus yang diambil memiliki berat badan rata-rata 150-200 gram. Tikus yang digunakan sebanyak 24 ekor untuk 4 perlakuan. Tikus tersebut dikandangkan secara individu dengan menggunakan wadah plastik dan ditutup dengan kawat pada bagian atas kandang. Kandang berdimensi 53x40x32 cm akan dibagi menjadi 3 kamar yang dibatasi dengan tripleks yang tebalnya 0.5 cm, dan ada juga

yang berdimensi 42x34x30 cm yang dibagi menjadi 2 kamar, dimana setiap kamar akan berisi satu ekor tikus.

Tikus ditimbang terlebih dahulu kemudian diaklimatisasi selama 4 hari dan diperlakukan sesuai dengan petunjuk penanganan hewan. Tikus ditempatkan dalam kandang. Selama adaptasi, tikus diberikan pakan 2 kali sehari dan air minum secara *ad libitum*. Setiap kelompok dipelihara pada lokasi dan waktu yang sama serta kondisi yang sesuai.

3.4.2 Tahap Perlakuan

Ovariectomy dilakukan pada tikus betina dengan pendekatan ventral *midline*. Tikus betina dianestesi terlebih dahulu menggunakan *zoletil* dengan dosis 50 mg/kg BB secara IM. Setelah itu, tikus dipersiapkan dengan cara dicukur pada situs bedah yaitu ventral abdomen kemudian dipersiapkan secara aseptik menggunakan *povidone iodine*. Insisi dilakukan pada bagian *medial* abdomen sepanjang 2 cm dengan titik orientasinya yaitu *caudal* dari *umbilicus*, dimulai dari kulit, subkutan, dan otot, kemudian bagian abdomen dieksplorasi hingga mendapatkan ovarium. Ligasi dilakukan pada pembuluh ovarium dan di antara *cervix uteri* dan *corpus uteri*, kemudian ovarium dan uterus pun diangkat. Sebelum proses penjahitan, abdomen diberikan antibiotik terlebih dahulu, kemudian setiap lapisan yang telah disayat, dijahit kembali menggunakan benang *absorbable* dan pada kulit menggunakan benang *non absorbable*. Antibiotik diberikan pada pasca operasi untuk mencegah infeksi.

Orchiectomy atau kastrasi dilakukan pada tikus jantan dengan pendekatan *scrotalis* dan metode tertutup. Tikus jantan dianestesi terlebih dahulu menggunakan *zoletil* dengan dosis 50 mg/kg BB secara IM. Setelah itu, tikus dipersiapkan dengan cara dicukur pada situs bedah yaitu *scrotum* kemudian dipersiapkan secara aseptik menggunakan *povidone iodine*. Insisi dilakukan tepat di *scrotum* sepanjang 1 cm dimulai dari kulit, *tunica dartos*, *tunica vaginalis visceralis et parietalis*, hingga *tunica albuginea*, kemudian testis dikeluarkan dari *scrotum*. Ligasi dilakukan pada pembuluh testis, kemudian testis pun diangkat. Sebelum proses penjahitan, *scrotum* diberikan antibiotik terlebih dahulu, kemudian kulit dijahit menggunakan benang *non absorbable*. Antibiotik diberikan pada pasca operasi untuk mencegah infeksi.

3.4.3 Pembuatan Preparat Histologi

Nekropsi dilakukan pada tikus dimulai dari proses *euthanasia* dengan mengambil darahnya langsung dari jantung. Insisi dilakukan pada *medial* abdomen untuk mengambil organ hati. Organ hati kemudian dimasukkan ke dalam formalin 10% di tempat sampel yang telah disediakan. Proses pembuatan preparat histologi mengikuti *standard operational procedure* dari Klinik Hewan Pendidikan Universitas Hasanuddin yaitu:

1. Organ hati dipotong pada *lobus lateralis* dan disusun ke dalam kaset biru;

2. Proses dehidrasi dilakukan dengan menggunakan alkohol bertingkat (70%, 80%, 90%, 95%) dengan waktu masing-masing 1 hari. Kemudian, jaringan dimasukkan dalam alkohol 100% 1 selama 1 jam, lalu alkohol 100% 2 selama 1 jam;
3. Jaringan kemudian dimasukkan ke dalam proses *clearing* menggunakan *xylol* 1 selama 30 menit, lalu *xylol* 2 selama 30 menit;
4. Setelah itu, jaringan dimasukkan dalam parafin cair untuk di infiltrasi yang kemudian diletakkan di dalam inkubator dengan suhu 56°C selama 2 jam;
5. Proses *embedding* (penanaman organ dalam parafin);
6. Penyayatan kemudian dilakukan menggunakan mikrotom dengan ketebalan 4 µm lalu diletakkan di atas objek *glass* dan dimasukkan ke dalam inkubator;
7. Proses pewarnaan dengan *Hematoxylin-Eosin*.

3.4.4 Pengamatan Mikroskopik

Pengamatan dilakukan di bawah mikroskop dengan perbesaran 4x, 10x, dan 40x. Pengamatan dan pengambilan gambar dilakukan dengan menggunakan aplikasi *Optic Lens* dengan indikator sebagai berikut:

Tabel 3. Derajat kerusakan histopatologi hati (Angga-Baskara *et al.*, 2019).

Derajat Kerusakan	Keterangan
0	Normal, tidak ada perubahan patologi
1	Terdapat hemoragi/kongesti
2	Terdapat hemoragi/kongesti dan degenerasi hidropik/lemak
3	Terdapat hemoragi/kongesti, degenerasi hidropik/lemak, dan nekrosis

3.5 Analisis Data

Analisis data yang dilakukan pada penelitian ini yaitu secara deskriptif kualitatif dengan menjelaskan mengenai gambaran histopatologi hati tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan *orchietomy* dan betina *ovariohysterectomy*. Kemudian, data akan diuji menggunakan SPSS untuk mengetahui apakah *orchietomy* pada tikus jantan atau *ovariohysterectomy* pada tikus betina berpengaruh signifikan atau tidak terhadap perubahan gambaran histopatologi hati.

4. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Pengamatan Makroskopis Hati

Berdasarkan penelitian yang dilakukan menggunakan 24 ekor tikus dengan 4 kelompok perlakuan, dilakukan pengamatan secara makroskopis yang difokuskan pada berat organ hati sebelum dibuat preparat histologinya dengan hasil sebagai berikut:

Tabel 4. Hasil penimbangan berat organ hati

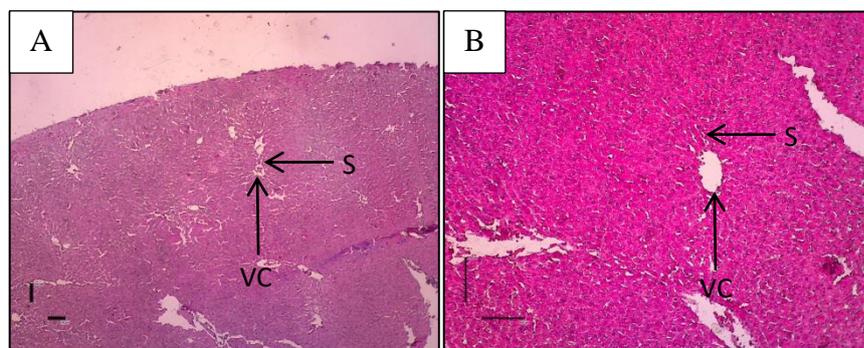
Kelompok Perlakuan	Berat Rata-Rata Organ Hati
P01	7.35 gram
P1	8.29 gram
P02	7.08 gram
P2	7.86 gram

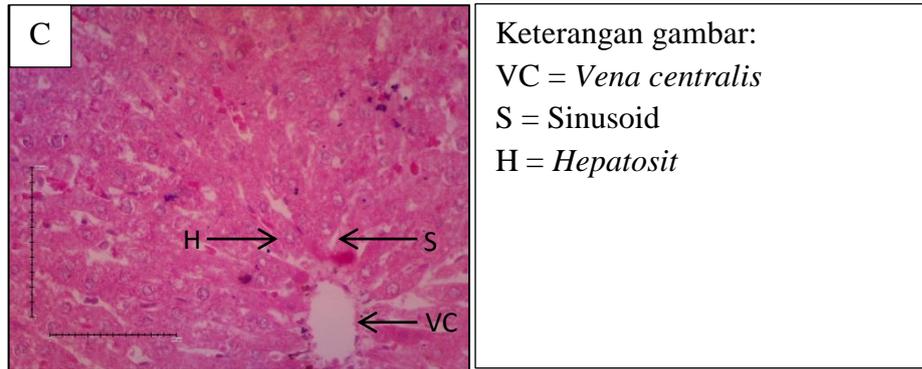
Berat organ hati pada tikus normalnya 2-3% dari berat badan (Rogers dan Renee, 2017), dimana pada penelitian ini bobot badan tikus setelah perlakuan berkisar 200-250 gram. Berdasarkan hasil penimbangan berat rata-rata organ hati, tidak ditemukan perbedaan yang begitu signifikan antara tikus putih kelompok kontrol betina dan yang telah di *ovariohysterectomy*, serta antara tikus putih kelompok kontrol jantan dan yang telah di *orchiectomy*. Namun, peningkatan pada kelompok P1 dan P2 dapat terjadi akibat adanya degenerasi yang dialami oleh sel-sel hati, sehingga terjadi akumulasi cairan maupun lemak di dalam sel yang dapat menambah berat organ hati (Tatukude *et al.*, 2014).

4.2 Pengamatan Histopatologi Hati

4.2.1 Kelompok P01

Berdasarkan hasil pengamatan histologi hati tikus putih betina yang tidak diberikan perlakuan *ovariohysterectomy*, tidak ditemukan adanya perubahan dengan gambaran histologi sebagai berikut:



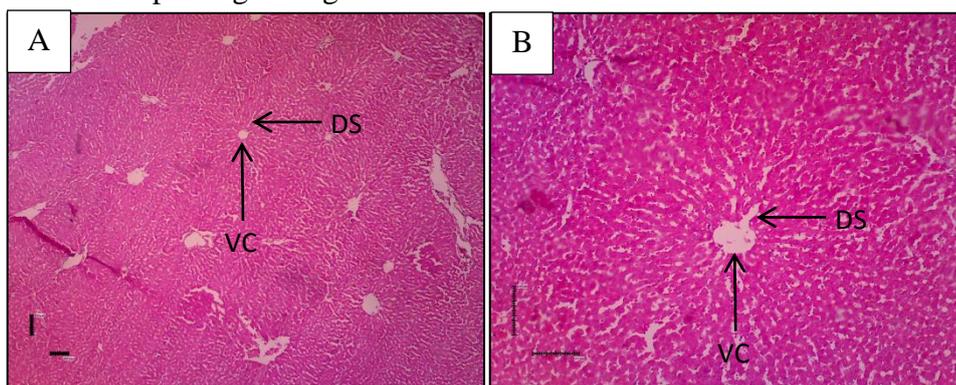


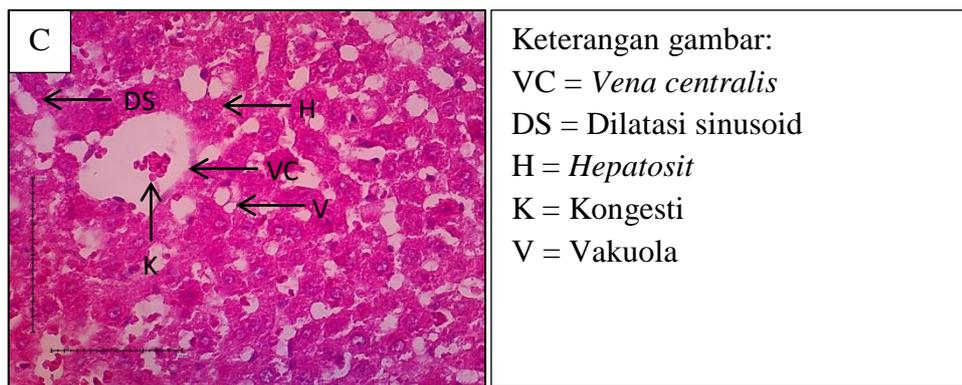
Gambar 12. Gambaran histologi hati tikus putih betina kontrol yang tidak di *ovariohysterectomy* (H&E, 4x (A), 10x (B), dan 40x (C))

Berdasarkan gambar 12, dapat dilihat gambaran histologi hati tikus putih betina kontrol terlihat normal, yang dimana dapat ditemukan adanya *vena centralis* (VC), sinusoid (S), dan *hepatosit* (H). *Vena centralis* yang ditemukan menunjukkan dinding yang jelas dengan beberapa dari bagiannya terhubung langsung dengan sinusoid dan ada juga yang tidak (Grisham *et al.*, 1975). Sinusoid ditemukan tersusun rapi menjalar dari *vena centralis*. Serta, *hepatosit* yang ditemukan berbentuk poligonal, dengan nukleus berbentuk oval. Hal ini sesuai dengan penelitian Setyawati *et al.* (2016), dimana hati tikus putih yang tidak diberikan perlakuan apapun tidak mengalami gangguan secara fisiologis, sehingga tampakan histologinya juga terlihat normal.

4.2.2 Kelompok P1

Berdasarkan hasil pengamatan histologi hati tikus putih betina yang diberikan perlakuan *ovariohysterectomy*, ditemukan beberapa perubahan dengan gambaran histopatologi sebagai berikut:





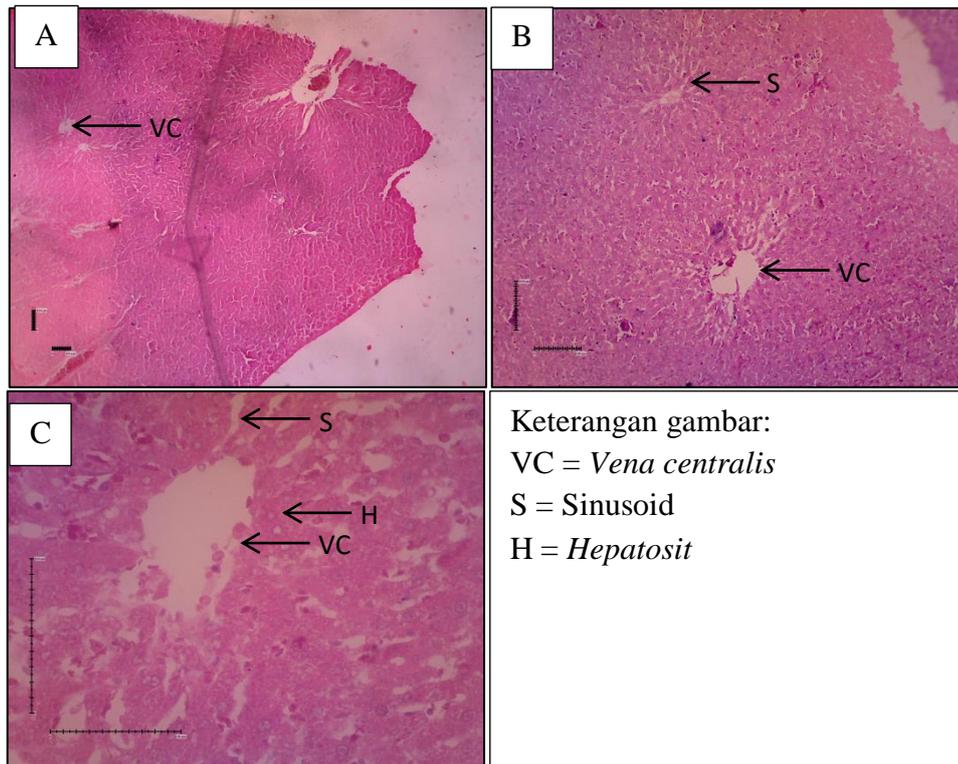
Gambar 13. Gambaran histopatologi hati tikus putih betina *ovariohysterectomy* (H&E, 4x (A), 10x (B), dan 40x (C))

Berdasarkan gambar 13, dapat dilihat gambaran histopatologi hati tikus putih betina *ovariohysterectomy* menunjukkan banyak perubahan. Beberapa perubahan yang dapat dilihat yaitu adanya dilatasi pada sinusoid (DS). Perubahan ini merupakan salah satu parameter stres oksidatif yang dapat terjadi pada hati tikus putih seperti yang ditulis pada penelitian Issam *et al.* (2012). Hal ini juga sejalan dengan penelitian Anadol *et al.* (2016) yang menemukan bahwa *ovariohysterectomy* dapat menyebabkan stres oksidatif pada hati.

Perubahan yang paling menonjol jika dibandingkan dengan kelompok P0 yaitu munculnya vakuola (V) juga banyak ditemukan yang dapat menjadi tanda bahwa sedang terjadi akumulasi lemak di dalam hati. Hal ini dapat terjadi diakibatkan karena pada tikus betina yang telah disterilkan, ditemukan bahwa metabolisme lipid menjadi terganggu seiring menurunnya level estrogen. Setelah ovarium yang berperan penting dalam menghasilkan estrogen diangkat, maka level estrogen yang masuk ke dalam hati juga akan menurun. Estrogen yang awalnya akan bekerja pada bagian mitokondria hati untuk mengatur metabolisme lipid akan berkurang, dan kerja hati pun menjadi tidak optimal. Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menemukan adanya penurunan metabolisme tubuh yang berujung pada peningkatan berat badan akibat tingginya penumpukan lemak yang ditandai dengan peningkatan kadar total kolesterol dan HDL yang beredar dalam darah tikus putih betina pasca sterilisasi (Moreira *et al.*, 2007)

4.2.3 Kelompok P02

Berdasarkan hasil pengamatan histologi hati tikus putih jantan yang tidak diberikan perlakuan *orchietomy*, tidak ditemukan adanya perubahan dengan gambaran histologi sebagai berikut:

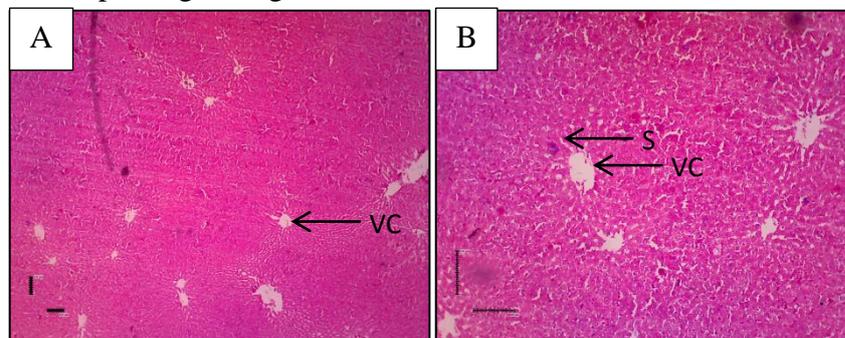


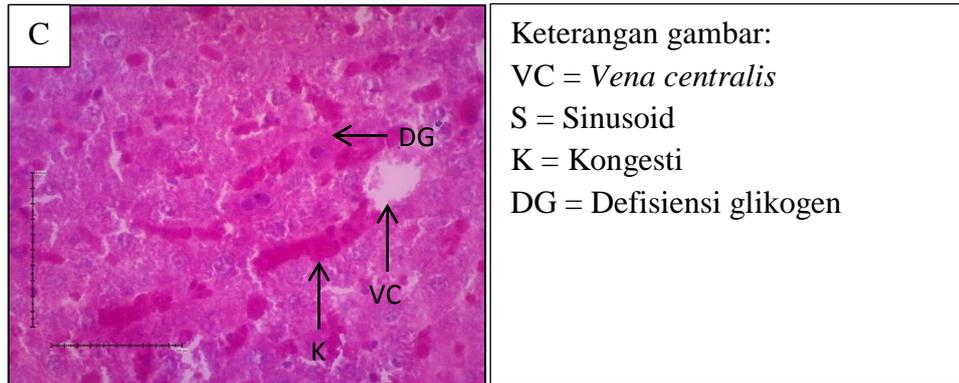
Gambar 14. Gambaran histologi hati tikus putih jantan kontrol yang tidak di *orchietomy* (H&E, 4x (A), 10x (B), dan 40x (C))

Berdasarkan gambar 14, dapat dilihat gambaran histologi hati tikus putih jantan kontrol terlihat normal. Seperti pada kelompok kontrol betina, *vena centralis* (VC), sinusoid (S) dan *hepatosit* (H) dapat diidentifikasi dengan jelas, dengan sinusoid menjalar ke luar dari *vena centralis* (Setyawati *et al.*, 2016). Hal ini sesuai dengan penelitian Baik *et al.* (2020), dimana tikus putih jantan yang tidak diberi perlakuan apapun dan hanya diberikan pakan standar akan menunjukkan gambaran histologi normal pada organ hatinya.

4.2.4 Kelompok P2

Berdasarkan hasil pengamatan histologi hati tikus putih jantan yang diberikan perlakuan *orchietomy*, ditemukan beberapa perubahan dengan gambaran histopatologi sebagai berikut:





Gambar 15. Gambaran histopatologi hati tikus putih jantan *orchietomy* (H&E, 4x (A), 10x (B), dan 40x (C))

Berdasarkan gambar 15, dapat dilihat gambaran histopatologi hati tikus putih jantan yang telah di *orchietomy* memiliki beberapa perubahan jika dibandingkan dengan hati tikus putih jantan yang tidak diberi perlakuan. Beberapa perubahan yang dapat ditemukan yaitu kongesti pada sinusoid. Hal ini diakibatkan karena metode *euthanasia* yang digunakan yaitu mengambil habis darahnya sehingga terjadi proses kehilangan volume darah pada tubuh yang menyebabkan adanya pembuluh darah besar maupun kapiler pecah, akibatnya dapat ditemukan ada darah yang tertinggal di *vena centralis* atau masuk ke dalam sinusoid (Wicaksono *et al.*, 2015).

Selain itu terjadi pula beberapa degenerasi hidropik dan degenerasi lemak yang ditandai dengan banyaknya vakuola (V). Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menemukan adanya degenerasi yang terjadi pada sel hati tikus putih jantan pasca sterilisasi diakibatkan karena rendahnya tingkat testosteron yang mengontrol beberapa fungsi organ hati (Mahmood *et al.*, 2017). Sehingga muncul perubahan seperti degenerasi yang dapat dengan mudah ditemukan ketika terjadi perubahan proses metabolisme dalam tubuh (Susanti, 2015).

Defisiensi glikogen (DG) juga dapat ditemukan walaupun sulit untuk diamati, hal ini dikarenakan glikogen dapat dideteksi dengan jelas pada sitoplasma *hepatosit* menggunakan pewarnaan PAS (*Periodic-Acid Schiff*) (Bennett *et al.*, 2008). Adanya defisiensi glikogen sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Nucci *et al.* (2017), dimana proses penyimpanan glikogen pada hati akan terganggu seiring menurunnya level testosteron dalam tubuh. Testosteron dianggap memiliki peran penting dalam proses penyimpanan glikogen. Sehingga, pada tikus yang memiliki level testosteron rendah, aktivitas penyimpanan glikogen pada hati juga menjadi menurun.

4.3 Tingkat Kerusakan Hati

Berdasarkan seluruh gambaran histopatologi yang telah diamati, diperoleh hasil derajat kerusakan hati sebagai berikut:

Tabel 5. Derajat kerusakan histopatologi hati

Kelompok Perlakuan	Derajat Kerusakan	Keterangan
P01	1	Terdapat kongesti
P1	2	Terdapat kongesti, degenerasi hidropik, dan degenerasi lemak
P02	1	Terdapat kongesti
P2	2	Terdapat kongesti, degenerasi hidropik, dan degenerasi lemak

Berdasarkan tabel 5, maka dapat ditemukan bahwa pada kelompok kontrol tikus putih betina (P01) dan kelompok kontrol tikus putih jantan (P02) tidak mengalami perubahan patologi yang begitu signifikan namun dapat ditemukan kongesti pada beberapa *vena centralis*, sehingga derajat kerusakannya yaitu 1. Kongesti yang dapat ditemukan pada beberapa pengamatan ini dapat terjadi karena adanya proses kehilangan volume darah pada tubuh yang menyebabkan adanya pembuluh darah besar maupun kapiler pecah akibat metode *euthanasia* yang digunakan dengan mengambil habis darahnya sehingga darah tertinggal di *vena centralis* (Wicaksono *et al.*, 2015).

Sedangkan, pada kelompok tikus putih betina *ovariohysterectomy* (P1) ditemukan beberapa perubahan seperti dilatasi sinusoid, degenerasi hidropik, degenerasi lemak, dan kongesti sehingga diberi skor 2. Dilatasi sinusoid dapat terjadi ketika ada gangguan pada *hepatosit* seperti degenerasi. Degenerasi ini akan mengakibatkan bentuk dan susunan dari *hepatosit* menjadi tidak teratur sehingga sinusoid pun dapat mengalami pelebaran (Sijid *et al.*, 2020). Dilatasi ini juga menjadi salah satu penanda terjadinya stres oksidatif pada hati yang dapat terjadi pada tikus putih betina pasca steril, dimana aktivitas peroksidasi lipid pada hati menjadi meningkat karena enzim antioksidan di hati berkurang seiring menurunnya level estrogen (Anadol *et al.*, 2016). Kongesti yang ditemukan ini juga dapat disebabkan karena metode *euthanasia* yang digunakan. Degenerasi hidropik dan degenerasi lemak dapat terjadi diakibatkan karena perubahan metabolisme yang terjadi akibat menurunnya level estrogen dalam tubuh sehingga metabolisme lipid pada hati menjadi terhambat. Estrogen yang awalnya akan bekerja pada bagian mitokondria hati untuk mengatur metabolisme lipid akan berkurang, dan kerja hati pun menjadi tidak optimal (Moreira *et al.*, 2007).

Begitu pula pada histopatologi hati kelompok tikus putih jantan *orchietomy* (P2) dengan perubahan seperti kongesti pada sinusoid, degenerasi hidropik, degenerasi lemak, serta defisiensi glikogen sehingga diberi skor 2. Kongesti pada sinusoid juga dapat terjadi akibat metode *euthanasia* yang digunakan. Degenerasi

hidropik yang ditandai dengan adanya akumulasi cairan di dalam *hepatosit*, dan degenerasi lemak dimana yang terakumulasi adalah lemak yang berbentuk seperti vakuola merupakan perubahan yang paling banyak ditemukan yang dapat terjadi ketika ada gangguan dalam proses metabolisme akibat pengaruh menurunnya hormon androgen seperti yang telah dijelaskan sebelumnya (Susanti, 2015). Defisiensi glikogen yang ditemukan dapat terjadi akibat menurunnya level testosteron yang sebelumnya berperan penting dalam aktivitas penyimpanan glikogen dalam hati, sehingga pada beberapa pengamatan preparat histopatologi untuk kelompok perlakuan ini menunjukkan sedikitnya glikogen yang dapat diidentifikasi dalam sitoplasma sel hati (Nucci *et al.*, 2017).

Secara garis besar, perubahan yang paling banyak ditemukan adalah degenerasi hidropik dan degenerasi lemak. Degenerasi-degenerasi ini masih bersifat *reversibel* yang artinya ketika hal perubahan tersebut ditangani atau yang menyebabkannya hilang maka sel dapat kembali menjadi normal (Susanti, 2015), terutama perubahan seperti degenerasi hidropik yang paling banyak terjadi pada sampel masih dikategorikan dalam kerusakan ringan (Fitmawati *et al.*, 2018). Hal ini dapat diakibatkan karena jangka waktu penelitian tergolong cepat, sehingga belum banyak macam-macam perubahan yang dapat diamati.

Perubahan-perubahan yang diamati kemungkinan besar merupakan efek dari sterilisasi dikarenakan tidak ada perlakuan lainnya yang diberikan kepada tikus putih jantan dan betina selama masa penelitian dimana pakan yang diberikan hanya berupa pakan standar. Penggunaan obat seperti antibiotik maupun anestesi memiliki efek yang tidak berlangsung lama pada tubuh tikus tersebut, seperti *metronidazole* yang hanya bertahan paling lama 5 jam, *intramox* selama 48 jam, dan *zoletil* selama 6 jam (Plumb, 2008). Namun, tidak menutup kemungkinan adanya faktor lain yang dapat memengaruhi terjadinya perubahan-perubahan yang diamati dikarenakan tidak bisa dipastikannya terjadi defisiensi hormon pada tubuh tikus tersebut. Defisiensi hormon dapat dipastikan melalui perhitungan kadar testosteron maupun estrogen di dalam darah (Nugroho, 2016) yang tidak dilakukan pada penelitian ini. Akan tetapi, hormon androgen tetap dapat menimbulkan perubahan pada organ hati dikarenakan hati memiliki reseptor terhadap hormon androgen (Dickson dan Arnold, 1979) dan banyak fungsinya juga yang diatur oleh hormon tersebut (Moreira *et al.*, 2007; Nucci *et al.*, 2017).

4.4 Pengolahan Data

Hasil pengamatan derajat kerusakan histopatologi hati kemudian diolah menggunakan SPSS dengan metode statistik non-parametrik yaitu uji *Mann-Whitney* karena data yang digunakan termasuk data ordinal dimana angka pada derajat kerusakan memiliki arti masing-masing sehingga tidak dapat dilakukan analisa menggunakan metode statistik parametrik (Sriwidadi, 2011).

Tabel 6. Hasil analisa data perbandingan kelompok kontrol betina dan betina *ovariohysterectomy*

	Kelompok Perlakuan	N	Mean	Std. Deviation	Sig.
Tingkat Kerusakan Hati	P01	6	.50	.548	.011
	P1	6	1.83	.408	

Berdasarkan tabel di atas, dapat dilihat bahwa tingkat kerusakan hati rata-rata dari kelompok kontrol betina yaitu 0.50 dan standar deviasinya 0.548, sedangkan pada kelompok betina *ovariohysterectomy* tingkat kerusakan hati rata-ratanya yaitu 1.83 dan standar deviasinya 0.408. Nilai signifikansi dari perbandingan kedua kelompok ini yaitu 0.011 yang kurang dari 0.05, artinya perlakuan *ovariohysterectomy* pada tikus putih betina berpengaruh signifikan terhadap perubahan histopatologi hati.

Tabel 7. Hasil analisa data perbandingan kelompok kontrol jantan dan jantan *orchiectomy*

	Kelompok Perlakuan	N	Mean	Std. Deviation	Sig.
Tingkat Kerusakan Hati	P02	6	.67	.516	.006
	P2	6	1.67	.516	

Berdasarkan tabel di atas, dapat dilihat bahwa tingkat kerusakan hati rata-rata dari kelompok kontrol jantan yaitu 0.67 dan standar deviasinya 0.516, sedangkan pada kelompok jantan *orchiectomy* tingkat kerusakan hati rata-ratanya yaitu 1.67 dan standar deviasinya 0.516. Nilai signifikansi dari perbandingan kedua kelompok ini yaitu 0.006 yang kurang dari 0.05, artinya perlakuan *orchiectomy* pada tikus putih jantan berpengaruh signifikan terhadap perubahan histopatologi hati.

4. PENUTUP

4.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa perlakuan sterilisasi yaitu *ovariohysterectomy* pada betina dan *orchietomy* pada jantan dapat berpengaruh secara tidak langsung pada organ hati pada tikus putih yang dapat menjadi acuan atau gambaran terhadap apa yang terjadi pada hewan lainnya.

4.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian, saran yang dapat diberikan yaitu sebaiknya dilakukan penelitian dengan jangka waktu yang lebih lama untuk melihat perubahan yang dapat terjadi dalam beberapa rentang waktu tertentu. Selain itu, dapat digunakan berbagai macam pewarnaan dan alat diagnosa lainnya untuk mengetahui ragam perubahan yang dapat muncul sehingga penjelasan tentang pengaruh sterilisasi terhadap organ hati bisa menjadi lebih lengkap. Perlakuan sterilisasi juga tetap disarankan untuk dilakukan guna menekan populasi dan menghindarkan hewan dari penyakit hormonal. Bagi pemilik hewan, disarankan untuk memberikan perawatan lebih kepada hewan pasca sterilisasi seperti memperhatikan pakan yang diberikan untuk mencegah terjadinya perubahan-perubahan yang dapat diamati pada penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdelrazek, H. M. A., O. E. Kilany, M. A. A. Muhammad, H. M. Tag dan A. M. Adelazim. 2018. Black Seed Thymoquinone Improved Insulin Secretion, Hepatic Glycogen Storage, and Oxidative Stress in Streptozotocin-Induced Diabetic Male Wistar Rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2018(1): 1-10.
- Affandi, S. W., T. R. Ferasyi, Nurliana, Z. H. Manaf, Sulasmi dan Razali. 2015. Akurasi Perkiraan Populasi Anjing Liar sebagai Resiko Hewan Penular Rabes di Empat Kecamatan Kota Banda Aceh Menggunakan Software APSP. *JMV*. 9(2): 131-134.
- Akbar, B. 2010. *Tumbuhan dengan Kandungan Senyawa Aktif yang Berpotensi Sebagai Bahan Antifertilitas*. Adabia Press: Jakarta.
- Al-Moudi, W. M. 2012. Biochemical and Histological Effects of Clomiphene Citrate on Liver of Female Albino Rat. *Journal of American Science*. 8(5): 646-651.
- Anadol, E., G. F. Yarim, N. Gultiken dan F. Kazak. 2016. Effect of Ovariohysterectomy on Some Oxidative Stress Markers in the Rat. *Harran Univ Vet Fak Derg*. 5(2): 124-128.
- Angga-Baskara, I. M., I. N. Arsana dan N. K. A. Juliasih. 2019. Gambaran Histopatologi Hati Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Pasca Pemberian Monosodium Glutamat. *Widya Biologi*. 1(1): 68-75.
- Baik, M., J. Y. Jeong, S. J. Park, S. P. Yoo, J. U. Lee, J. S. Lee, M. N. Haque dan H. J. Lee. 2020. Testosterone Deficiency Caused by Castration Increases Adiposity in Male rats in a Tissue-Specific on Diet-Dependent Manner. *Genes & Nutrition*. 15(2020): 14-23.
- Basa, A. dan I. Canpolat. 2019. Chemical Sterilization in Domestic Animals. *Research in: Agricultural & Veterinary Sciences*. 3(1): 5-9.
- Belanger, R. M., S. B. Conant dan G. M. Grabowski. 2013. Using Castration Surgery in Male Rats to Demonstrate the Physiological Effects of Testosterone on Seminal Vesicle Anatomy in an Undergraduate Laboratory Setting. *Bioscene*. 38(2): 25-31.
- Bennett, M. D., L. Woolford, P. K. Nicholls, K. S. Warren dan A. J. O'Hara. 2008. Hepatic Intranuclear Glycogen Inclusions in Western Barred Bandicoots (*Perameles bougainville*). *J. Vet. Diagn. Invest*. 20(3): 376-379.
- Brown, C. 2008. Intra-abdominal Castration in the Rat. *Lab. Anim*. 37(2): 73-74.
- Dickson, R. B. dan A. J. Eisenfeld. 1979. Estrogen Receptor in Liver of Male and Female Rats: Endocrine Regulation and molecular Properties. *Biology of Reproduction*. 21(5): 1105-1114.
- Eagon, P. K., J. E. Willett, S. M. Seguiti, M. L. Appler, J. S. Gavalier dan D. H. van Thiel. 1987. Androgen-Responsive Functions of Male Rat Liver. *Gastroenterology*. 93(6): 1162-1169.

- Eagon, P. K., S. M. Seguiti, B. J. Rogerson, T. F. McGuire, L. E. Porter dan D. H. Sedey. 1989. Androgen Receptor in Rat Liver: Characterization and Separation from a Male-Specific Estrogen-Binding Protein. *Archive of Biochemistry and Biophysics*. 268(1): 161-175.
- Eriksson, H. A. 1982. Different Regulation of the Concentration of Estrogen Receptors in the Rat Liver and Uterus Following Ovariectomy. *Elsevier Biomedical Press*. 149(1): 91-95.
- Federer, W. T. 1977. *Experimental Design Theory and Application: 3rd Edition*. Oxford: Oxford and IBH Publishing.
- Fitmawati, Titrawani dan W. Safitri. 2018. Struktur Histologi Hati Tikus Putih (*Rattus norvegicus* Berkenhout 1769) dengan Pemberian Ramuan Tradisional Masyarakat Melayu Lingga, Kepulauan Riau. *Jurnal Penelitian Botani, Zoologi dan Mikrobiologi*. 4(1): 11-19.
- Fitria, L. dan M. Sarto. 2014. Profil Hematologi Tikus (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769) Galur Wistar Jantan dan Betina Umur 4, 6, dan 8 Minggu. *Biogenesis*. 2(2): 94-100.
- Fossum, T. W., J. Cho, C. W. Dewey, K. Hayashi, J. L. Huntingford, C. M. MacPhail, E. Quandt, M. G. Radlinsky, K. S. Schulz, M. D. Willard dan A. Yu-Speight. 2019. *Small Animal Surgery: 5th Edition*. Philadelphia: Elsevier.
- Francavilla, A., P. K. Eagon, A. Dileo, L. Polimeno, C. Panella, A. M. Aquilino, M. Ingrosso, D. H. van Thiel dan T. E. Starzl. 1986. Sex Hormone-Related Functions in Regenerating Male Rat Liver. *Gastroenterology*. 91(5): 1263-1270.
- Gilgioni, E. H., L. B. Campos-Shimada, E. R. M. Maciel, E. L. Ishii-Iwamoto dan C. L. Salgueiro-Pagadigorria. 2018. Analytical Methods for Evaluation of the Fatty Acid Metabolism in Rat Liver. *Acta Scientiarum Bio. Sci.* 40(): 1-11.
- Golab, F., M. Kadkhodae, J. Xu dan M. Soleimani. 2011. Male Susceptibility to Hepatic Damage in Acute Uremia in Rats. *Urology*. 78(1): 232-237.
- Grisham, J. W., W. Nopanitaya, J. Compagno dan A. E. H. Nagel. 1975. Scanning Electron Microscopy of Normal Rat Liver: The Surface Structure of Its Cells and Tissue Components. *American Journal of Anatomy*. 144(3): 295-321.
- Hanif, A., M. T. T. Dharmawan dan A. S. Pangestu. 2017. CATSTRATE: Solusi Menekan Ledakan Populasi Kucing lokal. *Animal Welfare and Sustainable Community Conference*; 2017 Okt; Universitas Andalas, Sumatera Barat.
- Howe, L. M. 2006. Surgical Methods of Contraception and Sterilization. *Theriogenology*. 66(1): 500-509.
- Ibrahim, A., M. M. Ali, N. S. Abou-Khalil dan M. F. Ali. 2016. Evaluation of Chemical Castration with Calcium Castration in Donkeys: Testosterone as an Endpoint Marker. *BMC Vet. Res.* 12(2016): 46-54.

- Issam, C., G. Intissar, B. Fatma, H. M. Yahia, H. Samir, H. Zohra dan B. Hassen. 2012. Oxidative Stress, Biochemical and Histopathological Alterations in teh Liver and Kidney of Female Rats Exposed to Low Doses of Deltamethrin (DM): A Molecular Assessment. *Biomed. Environ. Sci.* 25(6): 672-683.
- Johnson-Delaney, C. 2002. Ovariohysterectomy in a Rat. *Exotic.* 4(4): 17-21.
- Kaliste, E. 2007. *The Welfare of Laboratory Animals*. Netherlands: Springer.
- Krinke, G. J. 2000. *The Handbook of Experimental Animals: The Laboratory Rat*. USA: Academic Press.
- Kustritz, M. V. R. 2012. Effects of Surgical Sterilization on Canine and Feline Health and on Society. *Reprod. Dom. Anim.* 47(4): 214-222.
- Mahmood, N. M. S., S. H. A. Hamad, D. H. Hassan dan K. I. Othman. 2017. Effect of Testosterone on Lead Acetate Toxicity in Male Albino Rats. *Kurdistan Journal for Applied Research.* 2(2): 1-9.
- Mayfield, J. E. dan J. Bonner. 1972. A Partial Sequence of Nuclear Events in Regenerating Rat Liver. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 69(1): 7-10.
- McInnes, E. F. 2012. *Background Lesions in Laboratory Animals: A Color Atlas*. UK: Elsevier.
- Miller, K. P., W. L. Rekers, L. G. Detar, J. M. Blanchette dan M. Milovancev. 2018. Evaluation of Sutureless Scrotal Castration for Pediatric and Juvenile Dogs. *JAVMA.* 253(12): 1589-1593.
- Mohamed, N. A. E., A. A. Tohamy, B. Elgamal dan A. E. A. Moneim. 2014. Ameliorative Effect of Citrus Peel Extract on Castration-Induced Oxidative Stress in Liver and Kidney of Rats. *Journal of Applied Pharmaceutical Science.* 4(7): 64-68.
- Moreira, P. I., J. B. A. Custodio, E. Nunes, A. Moreno, R. Seica, C. R. Oliveira dan M. S. Santos. 2007. Estradiol Affects Liver Mitochondrial Function in Ovariectomized and Tamoxifen-Treated Ovariectomized Female Rats. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 221(2007): 102-110.
- Nucci, R. A. B., A. C. S. Teodoro, W. K. Neto, W. A. Silva, R. R. de Souza, C. A. Anaruma dan E. F. Gama. 2017. Effects of Testosterone Administration on Liver Structure and Function in Aging Rats. *Aging Male.* 20(2): 134-137.
- Nugroho, R. A. 2016. *Dasar-Dasar Endokrinologi*. Samarinda: Mulawarman University Press.
- Office International des Epizooties (OIE). 2019. *Stray Dog Population Control*. OIE Terrestrial Animal Health Code, Chapter 7.7.6. Paris (France): Office International des Epizooties. p: 1-12.
- Plumb, D. C. 2008. *Plumb's Veterinary Drug Handbook: 6th Edition*. Iowa: Blackwell Publishing.
- Rogers, A. B. dan R. Z. Dintzis. 2017. *Comparative Anatomy and Histology (2nd Edition), Chapter 13: Hepatobiliary System*. USA: Academic Press.

- Romich, J. A. 2000. *An Illustrated Guide to Veterinary Medical Terminology*. New York: Delmar.
- Rosioru, C., S. Talu, M. Talu, S. Giovanzana dan C. Craciun. 2012. Morphometric Assessment for the Healthy Rat Hepatocytes. *Annals of RSCB*. 17(1): 74-79.
- Ryu, S. J., D. S. Ryu, J. Y. Kim, J. Y. Park, K. H. Kim, D. K. Chin, K. S. Kim, Y. E. Cho dan S. U. Kuh. 2015. Bone Mineral Density Changes after Orchiectomy using a Scrotal Approach in Rats. *Korean J. Spine*. 12(2): 55-59.
- Setyawati, I., I G. N. A. D. Putra, N. I. Wiratmini dan N. W. Sudatri. 2016. Liver Histology of Female Rat (*Rattus norvegicus*) Fed Diet Containing Calliandra Leaf and Pineapple Peel During Gestation. *IJAPBC*. 5(1): 9-14.
- Sijid, S. A., C. Muthiadin, Zulkarnain, A. S. Hidayat dan R. R. Amelia. 2020. Pengaruh Pemberian Tuak Terhadap Gambaran Histopatologi Hati Mencit (*Mus musculus*) ICR Jantan. *Jurnal Pendidikan Matematika dan IPA*. 11(2): 193-205.
- Sriwidadi, T. 2015. Penggunaan Uji Mann-Whitney pada Analisa Pengaruh Pelatihan Wiraniaga dalam Penjualan Produk Baru. *BINUS Business Review*. 2(2): 751-762.
- Suckow, M. A., S. H. Weisbroth dan C. L. Franklin. 2006. *The Laboratory Rat: 2nd Edition*. UK: Elsevier.
- Suckow, M. A. dan J. D. Reuter. 2006. *Laboratory Animal Medicine and Management*. US: IVIS.
- Suckow, M. A., F. C. Hankenson, R. P. Wilson, dan P. L. Foley. 2019. *The Laboratory Rat: 3rd Edition*. United Kingdom: Elsevier.
- Suryadi, E., D. Iryani dan S. K. Suyono. 2007. Perubahan Sel-Sel Leydig Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Dewasa Setelah Pemberian Monosodium Glutamat Peroral. *Jurnal Anatomi Indonesia*. 1(3): 129-132.
- Susanti, E. 2015. *Gambaran Histopatologi Hati Tikus Putih (Rattus norvegicus) yang Diberi Insektisida Golongan Piretroid (Sipermetrin)*. [Skripsi]. Makassar: Universitas Hasanuddin.
- Tanganelli, P., G. Bianciardi, L. Barbagli, A. Paffetti, A. di Stefano, M. Pizzichini dan E. Marinello. 1991. Effect of Testosterone on the Liver of Castrated Rats: Morphologic Study. *Exp. Pathol*. 43(1991): 21-22.
- Tatukude, R. L., L. Loho dan M. P. Lintong. 2014. Gambaran Histopatologi Hati Tikus Wistar yang Diberikan Boraks. *Jurnal e-Biomedik*. 2(3): 1-7.
- Tobias, K. M. 2010. *Manual of Small Animal Soft Tissue Surgery*. Wiley-Blackwell: USA.
- Tolistiawaty, I., J. Widjaja, P. P. F. Sumolang dan Octaviani. 2014. Gambaran Kesehatan pada Mencit (*Mus musculus*) di Instalasi Hewan Coba. *Jurnal Vektor Penyakit*. 8(1): 27-32.

- Vasetska, A. I. dan A. A. Mass. 2017. The Use of Hormone Containing Contraceptive Drugs and Their Effects on the Reproductive System of Dogs and Cats. *Journal for Veterinary Medicine, Biotechnology and Biosafety*. 3(1): 21-25.
- White, S. 2020. *High-Quality, High-Volume Spay and Neuter and Other Shelter Surgeries*. Hoboken: Wiley Blackwell.
- Wicaksono, H. S., I. Narayani dan I. Setyawati. 2015. Struktur Hati Mencit (*Mus musculus* L.) Setelah Pemberian Ekstrak Daun Kaliandra Merah (*Calliandra calothyrsus* Meissn.). *JURNAL SIMBIOSIS*. 3(1): 258-268.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Dokumentasi kegiatan penelitian

 <p>Aklimatisasi</p>	 <p>Ovariohysterectomy</p>
 <p>Orchietomy</p>	 <p>Perawatan</p>
 <p>Euthanasia</p>	 <p>Nekropsi</p>
 <p>Pemotongan organ</p>	 <p>Fiksasi</p>



Dehidrasi



Clearing



Infiltrasi



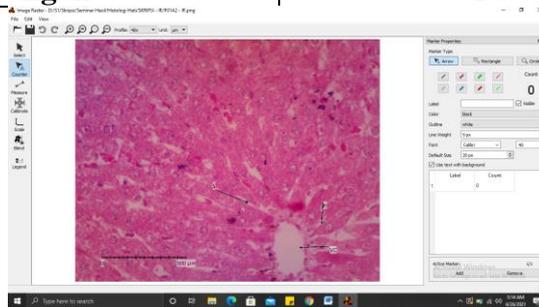
Embedding



Pemotongan



Pewarnaan



Pengamatan

Lampiran 2. Daftar berat organ hati

3	6.61	7.38	6	3	8.36	9.48	6
2	6.64	7.94	5	2	7.83	8.13	5
1	7.24	8.28	4	1	7.75	8.19	4
P01			P1				
3	6.32	6.87	6	3	8.64	7.32	6
2	7.32	8.11	5	2	8.02	8.60	5
1	6.64	7.24	4	1	7.20	7.39	4
P02			P2				

Lampiran 3. Berat badan tikus sebelum dan setelah perlakuan

Sebelum Perlakuan

3	180	205	6	3	180	207	6
2	177	192	5	2	184	160	5
1	162	169	4	1	178	179	4
P01			P1				

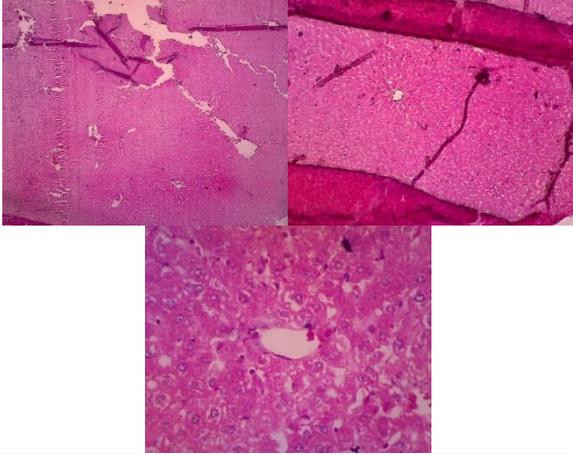
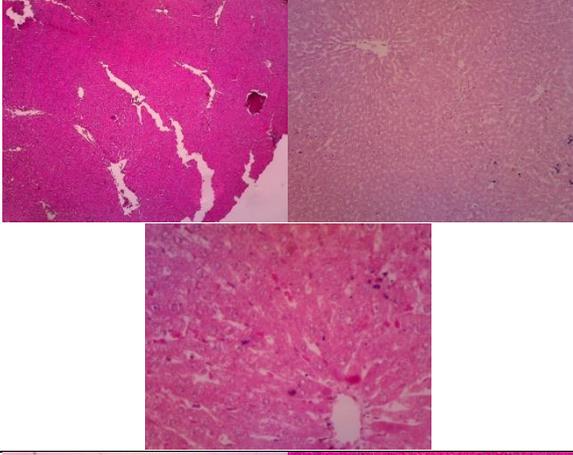
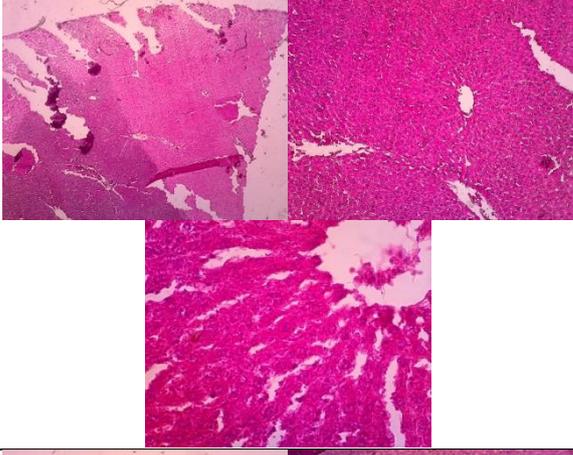
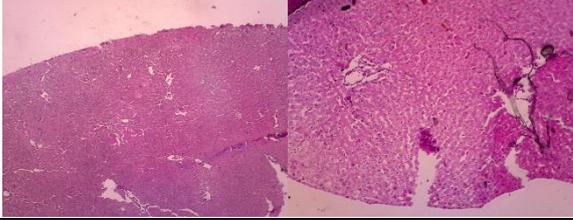
3	181	179	6	3	157	168	6
2	178.5	163	5	2	174	171	5
1	155	176	4	1	160	180.5	4
P02			P2				

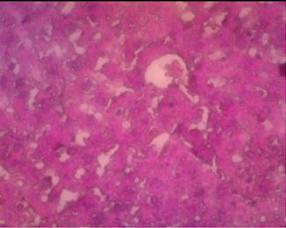
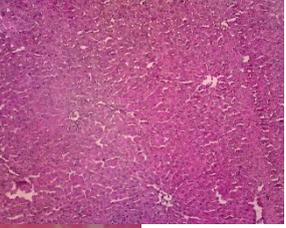
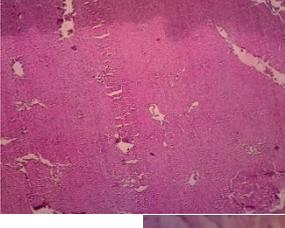
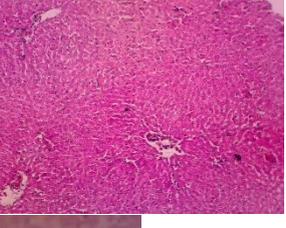
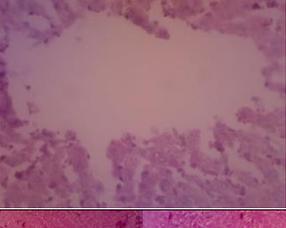
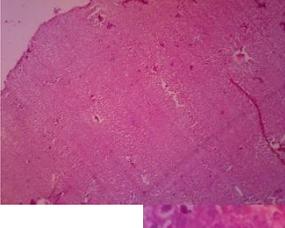
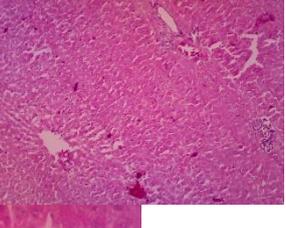
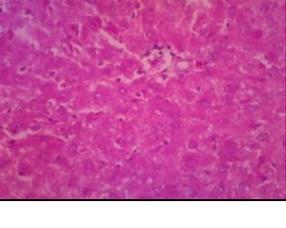
Setelah Perlakuan

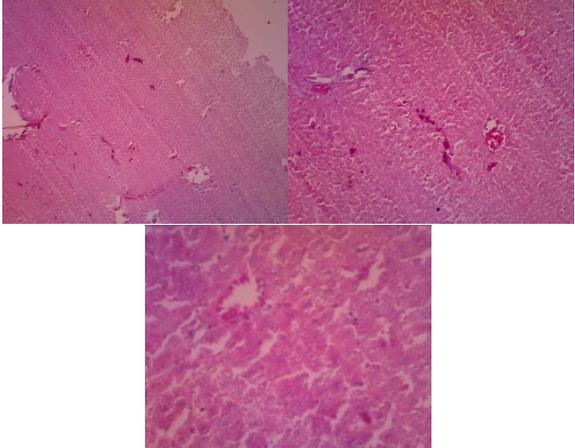
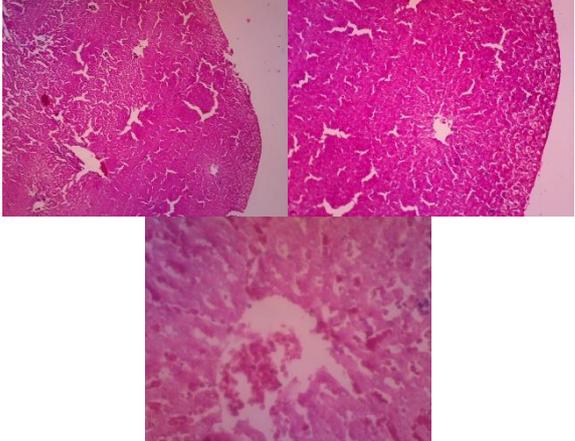
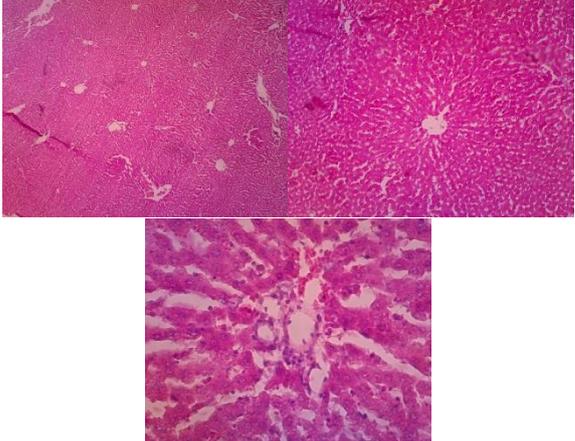
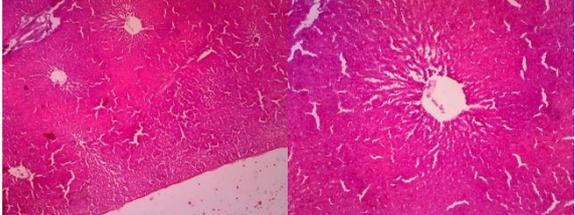
3	190	198	6	3	238	248	6
2	192	199	5	2	219	236	5
1	196	216	4	1	223	239	4
P01			P1				

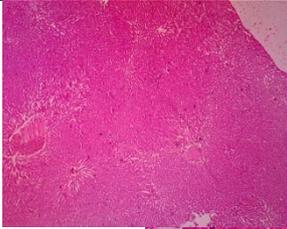
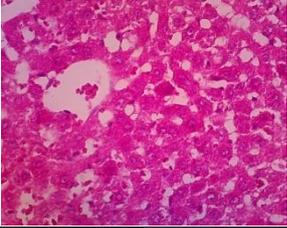
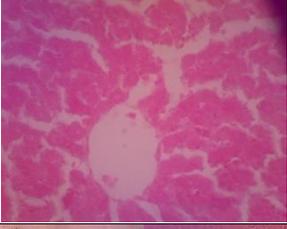
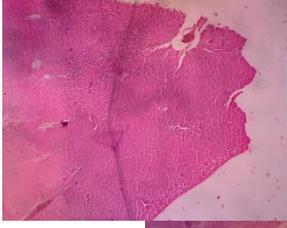
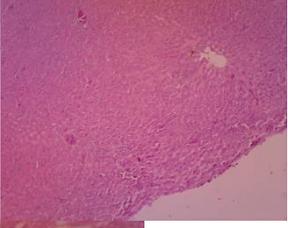
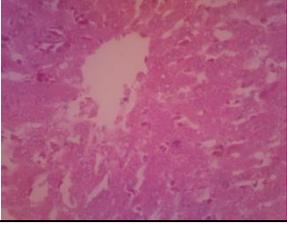
3	181	183.5	6	3	237	224	6
2	188	215	5	2	231	238	5
1	185	186	4	1	220	228.5	4
P02			P2				

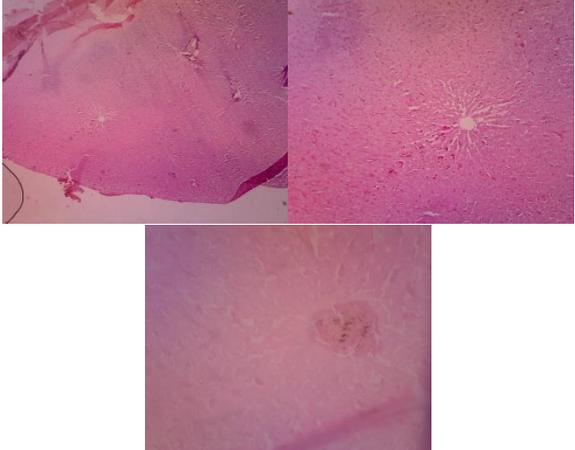
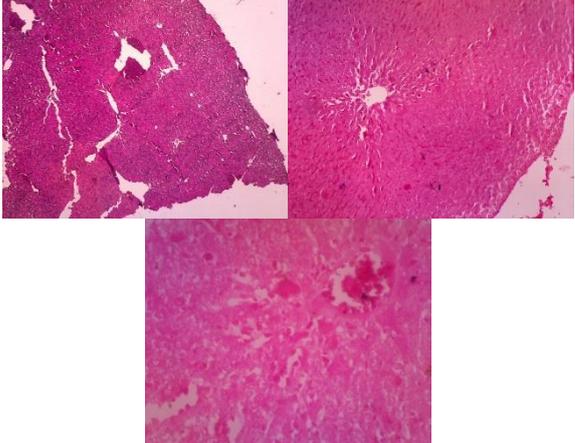
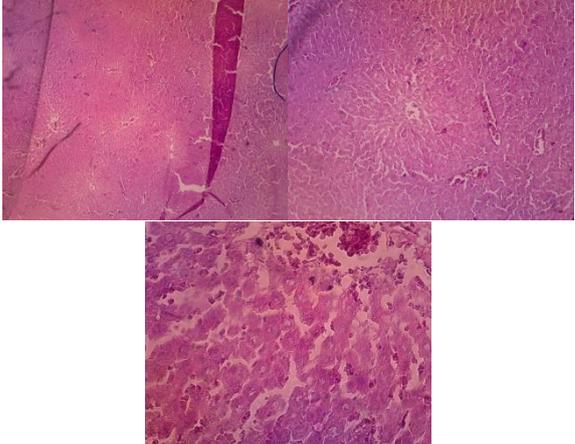
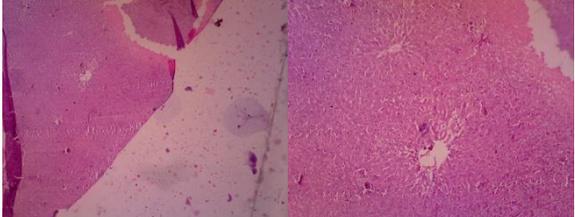
Lampiran 4. Hasil pengamatan histopatologi hati

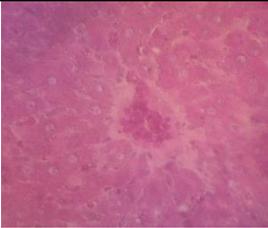
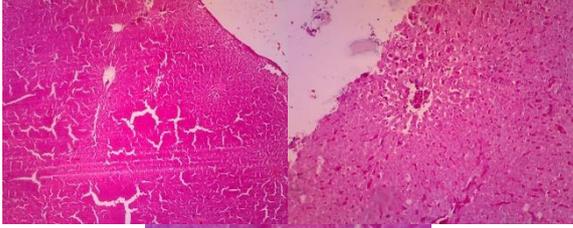
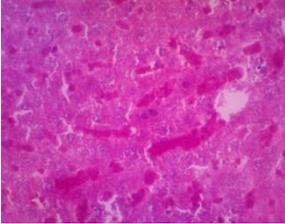
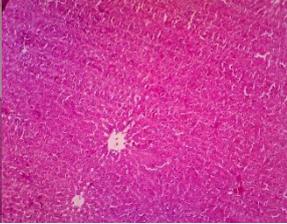
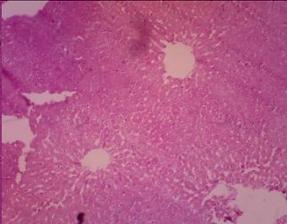
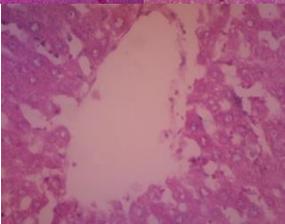
Nomor	Gambar	Berat	Skor
P01A1		7.24 gram	0
P01A2		6.64 gram	0
P01A3		6.61 gram	1
P01A4		8.28 gram	1

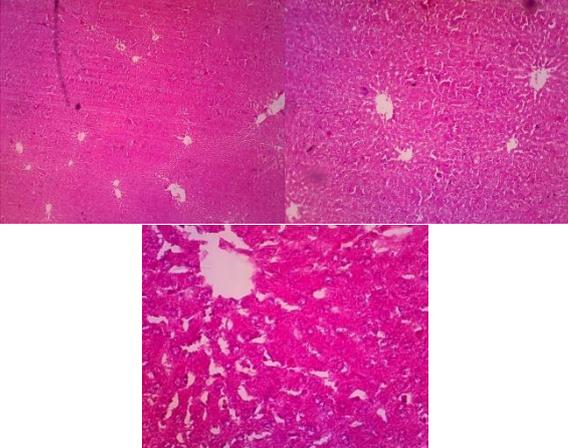
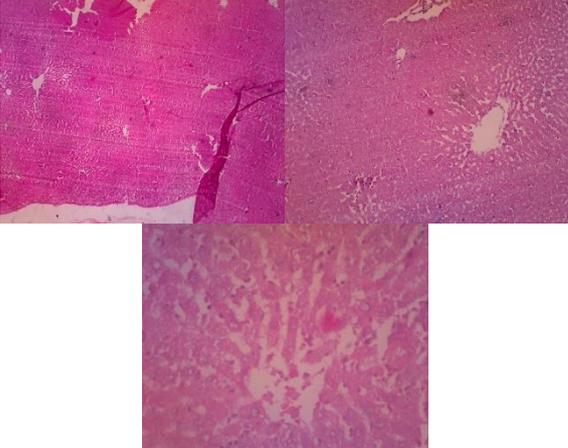
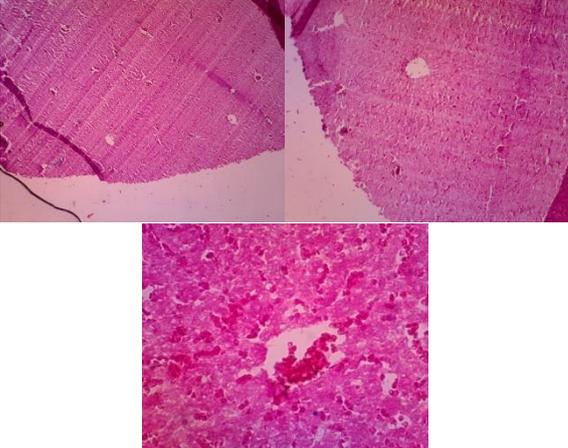
			
P01A5	  	7.94 gram	1
P01A6	  	7.38 gram	0
P1A1	  	7.75 gram	2

P1A2		7.83 gram	2
P1A3		8.36 gram	1
P1A4		8.19 gram	2
P1A5		8.13 gram	1

			
P1A6	  	9.48 gram	2
P02A1	  	6.64 gram	0
P02A2	  	7.32 gram	0

P02A3		6.32 gram	1
P02A4		7.24 gram	1
P02A5		8.11 gram	1
P02A6		6.87 gram	1

			
P2A1	 	7.20 gram	1
P2A2	  	8.02 gram	2
P2A3	  	8.64 gram	2

P2A4		7.39 gram	2
P2A5		8.60 gram	2
P2A6		7.32 gram	2

Lampiran 5. Hasil analisis data menggunakan SPSS

BETINA

Case Processing Summary

Kelompok perlakuan		Cases					
		Valid		Missing		Total	
		N	Percent	N	Percent	N	Percent
Derajat kerusakan	Kontrol betina	6	100.0%	0	.0%	6	100.0%
	Betina OH	6	100.0%	0	.0%	6	100.0%

Descriptives

Kelompok perlakuan			Statistic	Std. Error
Derajat kerusakan	Kontrol betina	Mean	.50	.224
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound - .07	
			Upper Bound 1.07	
		5% Trimmed Mean	.50	
		Median	.50	
		Variance	.300	
		Std. Deviation	.548	
		Minimum	0	
		Maximum	1	
		Range	1	
		Interquartile Range	1	
		Skewness	.000	.845
		Kurtosis	-3.333	1.741
		Betina OH	Betina OH	Mean
95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound 1.40			
	Upper Bound 2.26			
5% Trimmed Mean	1.87			
Median	2.00			
Variance	.167			
Std. Deviation	.408			
Minimum	1			
Maximum	2			
Range	1			
Interquartile Range	0			
Skewness	-2.449			.845
Kurtosis	6.000			1.741

Mann-Whitney

Ranks

Kelompok ...		N	Mean Rank	Sum of Ranks
Derajat kerusakan	Kontrol betina	6	4.00	24.00
	Betina OH	6	9.00	54.00
Total		12		

Test Statistics^b

	Derajat kerusakan
Mann-Whitney U	3.000
Wilcoxon W	24.000
Z	-2.559
Asymp. Sig. (2-tailed)	.011
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.015 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok perlakuan

JANTAN
Case Processing Summary

Kelompok perlakuan		Cases					
		Valid		Missing		Total	
		N	Percent	N	Percent	N	Percent
Derajat kerusakan	Kontrol jantan	6	100.0%	0	.0%	6	100.0%
	Jantan Orchiectomy	6	100.0%	0	.0%	6	100.0%

Descriptives

Kelompok perlakuan			Statistic	Std. Error
Derajat kerusakan	Kontrol jantan	Mean	.67	.211
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	.12
			Upper Bound	1.21
		5% Trimmed Mean	.69	
		Median	1.00	
		Variance	.267	
		Std. Deviation	.516	
		Minimum	0	
		Maximum	1	
		Range	1	
		Interquartile Range	1	
		Skewness	-.968	.845
		Kurtosis	-1.875	1.741
		Jantan Orchiectomy	Jantan Orchiectomy	Mean
95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound			1.12
	Upper Bound			2.21
5% Trimmed Mean	1.69			
Median	2.00			
Variance	.267			
Std. Deviation	.516			
Minimum	1			
Maximum	2			
Range	1			
Interquartile Range	1			
Skewness	-.968			.845
Kurtosis	-1.875			1.741

Mann-Whitney

Ranks

Kelompok ...		N	Mean Rank	Sum of Ranks
Derajat kerusakan	Kontrol jantan	6	3.83	23.00
	Jantan Orchiectomy	6	9.17	55.00
Total		12		

Test Statistics^b

	Derajat kerusakan
Mann-Whitney U	2.000
Wilcoxon W	23.000
Z	-2.768
Asymp. Sig. (2-tailed)	.006
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.009 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok perlakuan

Lampiran 5. Kode etik penelitian


KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN FAKULTAS KEDOKTERAN
KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN
RSPTN UNIVERSITAS HASANUDDIN
RSUP Dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR
 Sekretariat : Lantai 2 Gedung Laboratorium Terpadu
 JL.PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10 MAKASSAR 90245.
 Contact Person: dr. Agusallim Bukhari, M.Med,Ph.D., Sp.GK. TELP. 081241850658, 0411 5781013, Fax : 0411-581431

REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK
 Nomor : 80/UN4.6.4.5.31/ PP36/ 2021

Tanggal: 11 Februari 2021

Dengan ini Menyatakan bahwa Protokol dan Dokumen yang Berhubungan Dengan Protokol berikut ini telah mendapatkan Persetujuan Etik :

No Protokol	UH21010055		No Sponsor Protokol	
Peneliti Utama	drh. Dian Fatmawati		Sponsor	
Judul Peneliti	Pengaruh tindakan sterilisasi terhadap remodelling tulang dan kadar calcium darah			
No Versi Protokol	1	Tanggal Versi	28 Januari 2021	
No Versi PSP		Tanggal Versi		
Tempat Penelitian	Klinik Hewan Pendidikan Universitas Hasanuddin Makassar			
Jenis Review	<input checked="" type="checkbox"/> Exempted	Masa Berlaku	Frekuensi review lanjutan	
	<input type="checkbox"/> Expedited	11 Februari 2021 sampai 11 Februari 2022		
	<input type="checkbox"/> Fullboard Tanggal			
Ketua Komisi Etik Penelitian Kesehatan FKUH	Nama Prof.Dr.dr. Suryani As'ad, M.Sc.,Sp.GK (K)	Tanda tangan		
Sekretaris Komisi Etik Penelitian Kesehatan FKUH	Nama dr. Agusallim Bukhari, M.Med.,Ph.D.,Sp.GK (K)	Tanda tangan		

Kewajiban Peneliti Utama:

- Menyerahkan Amandemen Protokol untuk persetujuan sebelum di implementasikan
- Menyerahkan Laporan SAE ke Komisi Etik dalam 24 Jam dan dilengkapi dalam 7 hari dan Lapoe SUSAR dalam 72 Jam setelah Peneliti Utama menerima laporan
- Menyerahkan Laporan Kemajuan (progress report) setiap 6 bulan untuk penelitian resiko tinggi dan setiap setahun untuk penelitian resiko rendah
- Menyerahkan laporan akhir setelah Penelitian berakhir
- Melaporkan penyimpangan dari protokol yang disetujui (protocol deviation / violation)
- Mematuhi semua peraturan yang ditetapkan

RIWAYAT HIDUP



Penulis dengan nama lengkap Nur Afzah Zainuddin, lahir di Ujung Pandang pada tanggal 19 Agustus 1999 dari Ayahanda Zainuddin Said dan Ibunda (alm.) A. Mardiana R. Penulis merupakan anak kelima dari lima bersaudara dengan kakak Zaharia Syane Z., S.Kom., Mely Fatimah Z., S.E., (alm.) Masyita Nur Wahdah, dan Mirma Aisyah Z., S.H. Penulis menyelesaikan sekolah dasar di SD Inp. Tello Baru II Makassar dan lulus pada tahun 2011 kemudian melanjutkan studinya di SMPN 12 Makassar dan lulus pada tahun 2014, kemudian melanjutkannya lagi ke SMAN 5 Makassar dan lulus pada tahun 2017. Penulis diterima di Program Studi Kedokteran Hewan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tahun 2017 melalui jalur SBMPTN. Selama perkuliahan penulis aktif di organisasi internal kampus yaitu Himpunan Mahasiswa Kedokteran Hewan (HIMAKAHA) FK-UNHAS dan menjabat sebagai Sekretaris Umum Pengurus Harian Organisasi (PHO) HIMAKAHA FK-UNHAS Periode 2020-2021. Penulis juga aktif dalam kegiatan akademik dan pernah menjabat sebagai Asisten Laboratorium Anatomi Veteriner pada tahun 2019 serta Koordinator Asisten Laboratorium Anatomi Veteriner pada tahun 2020. Penulis merupakan mahasiswa penerima beasiswa prestasi Peningkatan Prestasi Akademik (PPA) pada tahun 2019. Penulis menyusun skripsi dengan judul penelitian “**Gambaran Histopatologi Hati pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan *Orchiectomy* dan Betina *Ovariohysterectomy*”**”.