

## **Viroterapi dengan Virus *Newcastle Disease* Memperbaiki Gambaran Histopatologi Paru-Paru Tikus Model Fibrosarkoma**

*(VIROTHERAPY WITH NEWCASTLE DISEASE VIRUS IMPROVES HISTOPATHOLOGICAL PICTURE OF RATS LUNGS WITH FIBROSARCOMA)*

**Ni Kadek Shita Amelia<sup>1</sup>, Anak Agung Ayu Mirah Adi<sup>2\*</sup>, Ida Bagus Oka Winaya<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Mahasiswi Sarjana Pendidikan Dokter Hewan, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Udayana, Jl. PB. Sudirman, Denpasar, Bali, Indonesia, 80234;

<sup>2</sup>Laboratorium Patologi Veteriner, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Udayana, Jl. PB. Sudirman, Denpasar, Bali, Indonesia, 80234.

\*Corresponding author email: [aaa\\_mirahadi@unud.ac.id](mailto:aaa_mirahadi@unud.ac.id)

### **Abstrak**

Fibrosarkoma merupakan tumor ganas yang berasal dari jaringan ikat fibrosa yang umumnya tumbuh pada jaringan lunak bagian dalam atau subkutan. Pengobatan umum kanker saat ini seperti kemoterapi memiliki efek samping terhadap sel-sel yang sehat. Salah satu alternatif terapi yang banyak diteliti saat ini yaitu viroterapi menggunakan virus *Newcastle Disease*. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh viroterapi dengan virus *Newcastle Disease* terhadap gambaran histopatologi paru tikus penderita fibrosarkoma. Penelitian ini menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) yang terdiri atas dua perlakuan. Kelompok perlakuan 0 (P<sub>0</sub>) adalah kelompok tikus yang diinjeksi dengan PBS sejumlah 0,5 mL dan kelompok perlakuan 1 (P<sub>1</sub>) adalah kelompok tikus yang diinjeksi dengan virus *Newcastle Disease* dengan dosis 0,5 mL/2<sup>8</sup> HA unit. Dua minggu pasca perlakuan dilakukan eutanasia. Sampel paru-paru kemudian dibuat preparat histopatologi dan diamat secara mikroskopis adanya lesi hemoragi, nekrosis, dan edema. Hasil pengamatan mikroskopis kedua kelompok ditemukan lesi nekrosis dan hemoragi, sedangkan lesi edema tidak ditemukan. Analisis data menggunakan uji *Mann-Whitney*. Pada analisis ditemukan perbedaan rerata lesi nekrosis dan hemoragi antar P<sub>0</sub> dengan P<sub>1</sub> (P=0,050) dimana jumlah lesi tersebut mengalami penurunan. Berdasarkan hasil yang diperoleh, dapat disimpulkan bahwa viroterapi dengan virus *Newcastle Disease* dapat memperbaiki gambaran histopatologi paru-paru. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian yang membandingkan efektivitas viroterapi dengan terapi konvensional dalam menekan fibrosarkoma.

Kata kunci: fibrosarkoma; paru-paru; tikus galur *Sprague Dawley*; virus *Newcastle Disease*

### **Abstract**

Fibrosarcoma is a malignant tumor that originates from fibrous connective tissue which generally grows in the soft tissue inside or subcutaneously. Common cancer treatments today, such as chemotherapy, have side effects on healthy cells. One of the alternative therapy that has been extensively researched today is virotherapy using the Newcastle Disease virus. This study aimed to determine the effect of virotherapy with Newcastle Disease virus on the histopathological appearance of the lungs of rats with fibrosarcoma. This study used a completely randomized design (CRD) which consisted of two treatments. Treatment group 0 (P<sub>0</sub>) was then injected with PBS in the amount of 0.5 mL and treatment group 1 (P<sub>1</sub>) was injected with the Newcastle Disease virus in a dose of 0.5 mL/2<sup>8</sup> HA units. Two weeks after treatment, euthanasia was performed. Lung samples were then made histopathological slides and observed microscopically for hemorrhagic lesions, necrosis, and edema. From the results of both treatments, were found necrosis and hemorrhage, with no edema lesions. Data analysis used the Mann-Whitney test. The analysis found a difference in the mean necrotic and hemorrhagic lesions between P<sub>0</sub> and P<sub>1</sub> (P=0.050) where the number of these lesions decreased. Based

on the results obtained, it can be concluded that virotherapy with Newcastle Disease virus can improve the histopathological picture of the lungs. Therefore, it is necessary to conduct research that compares the effectiveness of virotherapy with conventional therapy in suppressing fibrosarcoma.

Keywords: fibrosarcoma; lungs; *Newcastle Disease* virus; Sprague Dawley rats

## PENDAHULUAN

Fibrosarkoma merupakan tumor ganas yang berasal dari sel mesenkim yang terdiri dari fibroblas ganas dengan latar belakang kolagen. Tumor ini dapat terjadi sebagai massa jaringan lunak atau sebagai tumor tulang primer atau sekunder (Rengkung *et al.*, 2020). Pengobatan umum untuk kanker saat ini seperti kemoterapi memiliki efek samping dikarenakan berpengaruh terhadap sel-sel yang sehat (Effendi dan Anggun, 2019). Maka dari itu beberapa waktu terakhir, terdapat penemuan yang menjanjikan dalam upaya pengobatan kanker yaitu dengan viroterapi. Viroterapi merupakan pemanfaatan virus dengan aktivitas onkolitik sebagai terapi kanker. Dipilihnya virus onkolitik untuk pengembangan terapi kanker dikarenakan virus ini dapat secara selektif menginfeksi dan membunuh sel kanker tanpa merusak sel normal (Darma *et al.*, 2021).

Virus yang menunjukkan aktivitas onkolitik, salah satunya adalah virus *Newcastle Disease*. Virus *Newcastle Disease* atau yang disebut dengan *avian orthoavulavirus 1* (AOAV-1) diklasifikasikan sebagai famili *paramyxoviridae* genus *orthoavulavirus* (Amarasinghe *et al.*, 2019). Virus *Newcastle Disease* memiliki morfologi bulat, beramplop, tidak bersegmen, dan merupakan genom RNA untai tunggal yang mengkode enam protein (Lamb dan Parks, 2007). Beberapa waktu terakhir sebuah penelitian menyatakan bahwa selain menginduksi apoptosis dan memicu respon imun inang, virus *Newcastle Disease* juga dapat menekan proses angiogenesis dari kanker. Dalam penelitian tersebut dijelaskan bahwa virus strain AMHA1 berhasil menekan proses

angiogenesis dari tumor adenokarsinoma mammae (Al-Shammari *et al.*, 2020).

Virus *Newcastle Disease* bereplikasi lebih cepat pada sel kanker dibandingkan dengan sel normal lainnya (Volker Schirmacher dan Fournier, 2009). Virus *Newcastle Disease* juga mampu bereplikasi secara selektif pada sel kanker dan membunuh sel kanker tanpa merusak sel yang sehat. Sebagai agen viroterapi virus *Newcastle Disease* memiliki kemampuan dalam melakukan perlekatan dengan permukaan sel kanker melalui *glycoprotein* di permukaan virus, virus akan bereplikasi pada sel kanker, yang mengakibatkan peningkatan ekspresi antigen virus pada permukaan sel kanker, kemudian kemampuan virus untuk menginduksi sintesis sitokin, merangsang sistem imun, yang meningkatkan kemampuan sel imun, dan yang terpenting virus tidak bersifat patogen bagi manusia (Kalyanasundram *et al.*, 2018).

Paru-paru adalah organ yang berfungsi sebagai tempat pertukaran oksigen dan karbondioksida. Ada banyak kapiler darah di paru-paru yang memungkinkan zat beracun yang masuk ke aliran darah, terbawa dan menyebabkan gangguan pada paru-paru.

Latar belakang tersebut menjadi dasar dilakukannya penelitian ini. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui apakah viroterapi dengan virus *Newcastle Disease* isolat lokal Gianyar-1/AK/2014 strain virulen (Wijaya *et al.*, 2018) dapat memperbaiki gambaran histopatologi paru-paru tikus putih galur *Sprague Dawley* yang mengidap fibrosarkoma. Lesi yang ditemukan seperti hemoragi, nekrosis, dan edema pada histopatologi paru-paru tikus didalam setiap perlakuannya, dijadikan sebagai indikator penilaian.

## METODE PENELITIAN

### Sampel Penelitian

Penelitian ini menggunakan enam ekor tikus putih jantan model fibrosarkoma galur *Sprague Dawley* dengan bobot badan 100-150 gram. Tikus tersebut dipelihara dan diberikan perlakuan di Laboratorium Patologi Veteriner, Universitas Udayana.

### Rancangan Penelitian

Tikus model fibrosarkoma ini dibagi menjadi dua kelompok perlakuan yang terdiri dari tiga kali pengulangan yaitu kelompok perlakuan 0 ( $P_0$ ) yang diinjeksi dengan *phosphate buffer saline* (PBS) dan kelompok perlakuan 1 ( $P_1$ ) diinjeksi dengan virus *Newcastle Disease* isolat lokal Gianyar-1/AK/2014 strain virulen. Pemberian virus *Newcastle Disease* dilakukan secara intratumoral dan diberikan sekali sehari selama empat hari (Sewoyo et al., 2021; Yurchenko et al., 2018) dengan dosis 0,5 mL  $2^8$  HA unit. Dua minggu pasca perlakuan dilakukan eutanasia. Tikus di eutanasia dengan pemberian lima kali dosis normal (dosis normal: 50 mg/kg BB dan 5 mg/kg BB, masing-masing) secara intraperitoneal (Leary et al., 2020).

### Pembuatan Preparat Histologi

Sampel berupa organ paru-paru diambil lalu dimasukkan dalam pot plastik yang berisi larutan *neutral buffered formalin* (NBF) 10% sesegera mungkin. Selanjutnya didehidrasi dengan alkohol secara bertingkat dengan lama perendaman  $\pm 2$  jam pada masing-masing perendaman. Kemudian proses *clearing* dilakukan dengan merendam jaringan dalam larutan *xylene*. Setelah itu dilakukan *embedding* set dan *blocking* menggunakan parafin cair kemudian didinginkan. Blok parafin kemudian dipotong dengan *microtome* dengan ketebalan 4-5 mikron. Potongan organ tersebut kemudian diwarnai dengan pewarnaan *Harris Hematoksilin-Eosin*. Blok spesimen yang telah diwarnai kemudian diletakkan dalam *object glass*, direkatkan menggunakan media *mounting*,

dan ditutup menggunakan *cover glass*. Selanjutnya, sediaan dapat diamati dibawah mikroskop

### Parameter Penelitian

Selanjutnya dilakukan pengamatan gambaran histopatologi paru-paru pada preparat histopatologi tikus seluruh perlakuan. Pengamatan menilai derajat kerusakan histopatologi paru-paru dengan menilai hemoragi, nekrosis, dan edema. Lalu di *skoring* menggunakan metode dari Hansel dan Barnes, (2004) yaitu “Skor Penilaian Derajat Kerusakan Histopatologi Paru-paru”.

### Analisis Data

Data dikumpulkan berupa derajat kerusakan histopatologi yaitu lesi hemoragi, nekrosis, dan edema dari pengamatan secara mikroskopis. Kemudian dilakukan analisis dengan uji non parametrik *Mann-Whitney*.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Hasil

Pemeriksaan histopatologi pada organ paru-paru tikus perlakuan 0 ( $P_0$ ), ditemukan adanya hemoragi, dan nekrosis pada daerah septa alveoli. Pada tikus perlakuan 1 ( $P_1$ ), hemoragi dan nekrosis masih ditemukan namun jumlahnya mengalami penurunan. Sedangkan edema tidak ditemukan pada kedua kelompok perlakuan. Hasil pengamatan preparat histopatologi dikonversikan dalam bentuk *skoring* dan variabel yang diuji statistik yaitu hemoragi, nekrosis, dan edema. Data yang telah dikumpulkan diolah dengan uji *Mann-Whitney*. Hasil uji *Mann-Whitney* didapatkan hemoragi, pada tikus  $P_0$  dibandingkan dengan tikus  $P_1$  ( $P=0,050$ ) juga ada perbedaan rerata. Sama halnya dengan nekrosis pada tikus  $P_0$  dibandingkan dengan tikus  $P_1$  ( $P=0,050$ ) adanya perbedaan rerata. Sedangkan edema, pada tikus  $P_0$  dibandingkan dengan tikus  $P_1$  ( $P=1,000$ ) tidak ada perbedaan rerata.

## Pembahasan

Hasil interpretasi pengamatan preparat histopatologi paru-paru tikus perlakuan 0 ( $P_0$ ) ditemukan adanya hemoragi dan nekrosis. Hal yang sama ditunjukkan juga pada tikus perlakuan 1 ( $P_1$ ) dimana ditemukan hemoragi serta nekrosis pada gambaran histopatologi paru-paru tikus tersebut, namun tingkat keparahannya lebih rendah. Sedangkan edema tidak ditemukan pada kedua paru-paru kelompok perlakuan. Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan tersebut didapatkan bahwa terapi virus *Newcastle Disease* isolat lokal Gianyar-1/AK/2014 pada tikus penderita fibrosarkoma secara intratumoral tidak menimbulkan kerusakan yang bermakna pada paru-paru. Selain itu gambaran histopatologi paru-paru tikus pengidap fibrosarkoma yang diterapi dengan virus *Newcastle Disease* isolat lokal Gianyar-1/AK/2014 juga menunjukkan kondisi yang lebih baik dibandingkan dengan tikus yang tidak diterapi. Terapi virus *Newcastle Disease* pada tikus dengan fibrosarkoma tidak memberi pengaruh yang buruk terhadap gambaran histopatologi paru-paru karena ketidakmampuan virus *Newcastle Disease* bereplikasi pada sel normal paru-paru. Hal tersebut dikarenakan sel normal dapat memicu produksi interferon (IFN) tipe 1 sehingga sel normal tidak terdampak oleh injeksi virus *Newcastle Disease* (Yurchenko *et al.*, 2018). Interferon (IFN) merupakan sitokin yang memiliki peran penting sebagai pertahanan. Salah satunya adalah IFN tipe 1 (IFN- $\alpha$  dan IFN- $\beta$ ), yang berperan dalam infeksi virus. Sebagai obat antivirus, IFN- $\alpha$  dan  $\beta$  memiliki tiga fungsi. Yang pertama adalah menghambat replikasi virus dengan mengaktifkan gen seluler yang menyebabkan kerusakan mRNA dan penghambatan translasi protein. Keduanya mengaktifkan sel *natural killer* (NK), yang membunuh virus yang menginfeksi sel. Yang ketiga adalah induksi MHC (*major histocompatibility complex*) kelas 1 dan keberadaan antigen di semua sel (Mansjoer, 2005).

Sedangkan pada sel kanker virus *Newcastle Disease* dapat tumbuh dengan baik dan menginduksi onkolisis akibat respon IFN yang menyimpang sehingga menyebabkan lebih sensitif terhadap infeksi dan replikasi dapat ditingkatkan (Schwaiger *et al.*, 2017). Penyimpangan IFN diakibatkan karena adanya mutasi pada gen-gen seperti *retinoic acid inducible protein 1* (RIG-1), *interferon alpha receptor* (IFNAR), *interferon regulatory factor* (IRF)-3, IFN-B dan IRF-7. Mutasi pada gen-gen tersebut mengakibatkan efektivitas pada sistem respons interferon terganggu (Schirrmacher *et al.*, 2019). Setelah virus *Newcastle Disease* berhasil bereplikasi pada sel tumor, kemudian virus ini akan menginduksi onkolisis yang menekan pertumbuhan tumor.

Penurunan tingkat keparahan lesi pada gambaran histopatologi paru-paru tikus pengidap fibrosarkoma yang diterapi dengan virus *Newcastle Disease*, sejalan dengan penelitian sebelumnya oleh Darma *et al.*, (2021) bahwa lesi pada paru-paru tikus penderita fibrosarkoma yang diterapi menggunakan virus *Newcastle Disease* isolat Tabanan 1/ARP/2017 lebih ringan jika dibandingkan dengan tikus non terapi. Kondisi ini dapat terjadi selajian dengan penurunan volume fibrosarkoma secara signifikan akibat aktivitas virus *Newcastle Disease*. Dengan penurunan volume fibrosarkoma status kesehatan tikus menjadi lebih baik sehingga lesi di berbagai organ berkurang. Pada penelitian yang dilakukan oleh Sewoyo *et al.*, (2021), tikus penderita fibrosarkoma yang diterapi dengan virus *Newcastle Disease* mengalami penyusutan masa tumor yang signifikan. Penyusutan masa tumor erat kaitannya dengan keberhasilan virus *Newcastle Disease* bereplikasi pada sel tumor sehingga dapat menginduksi onkolisis yang menekan pertumbuhan kanker. Selain itu pada penelitian tersebut juga didapati bahwa terapi virus *Newcastle Disease* pada tikus penderita fibrosarkoma dapat menghambat proses angiogenesis

(Sewoyo *et al.*, 2021). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Al-Shammari *et al.*, (2020) yang menunjukkan virus *Newcastle Disease* strain AMHA1 dapat menghambat angiogenesis model adenokarsinoma mammae.

Mekanisme onkolisis virus *Newcastle Disease* memiliki beberapa aspek. Pertama virus secara selektif menginfeksi dan bereplikasi pada sel tumor. Kedua, efek tidak langsung respon imun bawaan dan adaptif dari sistem imun hospes, yang melibatkan sel *Natural Killer* (NK) dan limfosit T sitotoksik yang menargetkan antigen virus. Ketiga, protein dari amplop virus juga berpartisipasi dalam onkolisis. Keempat, jalur apoptosis mempromosikan efek onkolitik. Kelima, virus menginduksi kematian imunogenik, nekrosis, dan autofagi (Song *et al.*, 2019).

Pada penelitian yang dilakukan Pradnyandika *et al.*, (2022) juga menunjukkan viroterapi dengan virus *Newcastle Disease* terbukti secara signifikan dapat menurunkan ekspresi gen p53 mutan pada tikus model fibrosarkoma. Penurunan ekspresi gen p53 mutan dapat menyebabkan aktivitas *Gain of Function* (GOF) menjadi rendah pada fibrosarkoma. Aktivitas GOF yang rendah akan mengurangi proliferasi, migrasi, dan metastasis sel kanker, yang akan memengaruhi keganasan kanker. Secara tidak langsung, viroterapi dengan virus *Newcastle Disease* dapat menurunkan keganasan fibrosarkoma dengan menurunkan ekspresi gen p53 mutan.

Dari penelitian yang sudah dilakukan dapat dipastikan bahwa terapi virus *Newcastle Disease* isolat lokal Gianyar-1/AK/2014 pada tikus dengan fibrosarkoma tidak menimbulkan kerusakan yang bermakna dan memperbaiki gambaran histopatologi paru-paru sehingga penggunaan virus *Newcastle Disease* relatif aman digunakan sebagai agen viroterapi pada sel kanker. Yang mana virus *Newcastle Disease* ini tidak menimbulkan kerusakan yang bermakna

pada mamalia, sesuai dengan pernyataan para peneliti sebelumnya bahwa virus *Newcastle Disease* merupakan virus RNA beramplop dan memiliki sifat patogen terhadap unggas, namun tidak patogen terhadap mamalia (Motalleb, 2013; Yurchenko *et al.*, 2018).

## SIMPULAN DAN SARAN

### Simpulan

Penelitian ini menunjukkan bahwa viroterapi dengan virus *Newcastle Disease* isolat lokal Gianyar-1/AK/2014 pada tikus penderita fibrosarkoma dapat memperbaiki gambaran histopatologi paru-paru tikus.

### Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai perbandingan antara viroterapi dengan terapi konvensional seperti kemoterapi untuk membandingkan efektivitasnya dalam menekan fibrosarkoma.

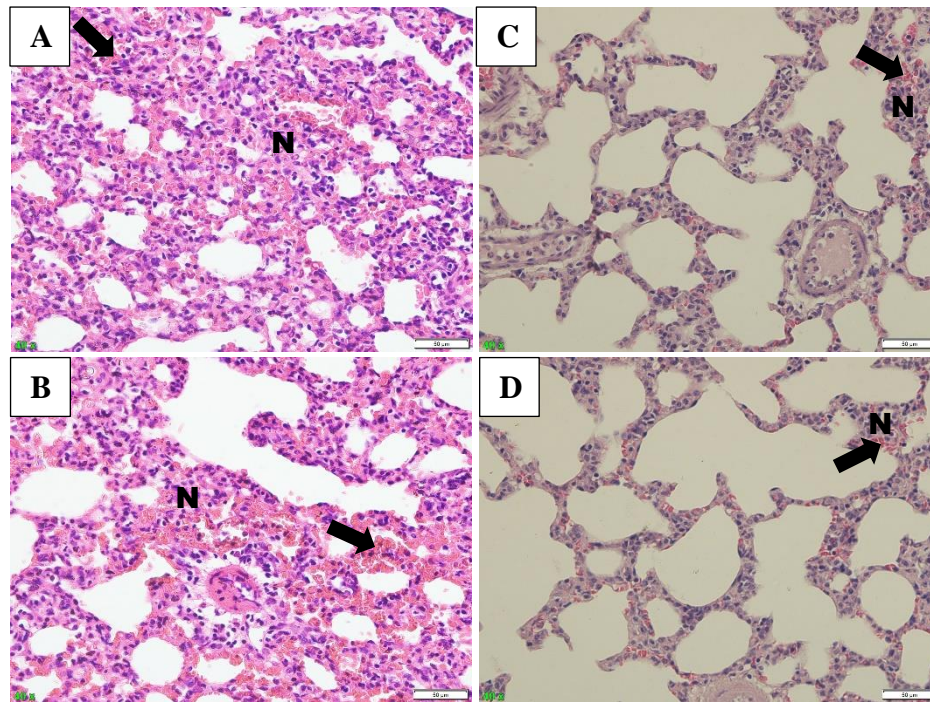
## UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terimakasih kepada staf Balai Besar Veteriner Denpasar, Laboratorium Patologi Veteriner, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Udayana dan semua pihak yang telah membantu menyelesaikan penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Al-Shammari AM, Al-Mudhafr MA, Al-Grawi EDC, Al-Hili ZA, Yaseen N. 2020. Newcastle disease virus suppresses angiogenesis in mammary adenocarcinoma models. *Bulgarian J. Vet. Med.* 25(1): 33-45.
- Amarasinghe GK, Ayllón MA, Bào Y, Basler CF, Bavari S, Blasdel KR, Briese T, Brown PA, Bukreyev A, Balkema-Buschmann A, Buchholz UJ, Chabi-Jesus C, Chandran K, Chiapponi C, Crozier I, Swart RL, Dietzgen RG, Dolnik O, Drexler JF, Kuhn JH. 2019. Taxonomy of the order Mononegavirales: update 2019. *Arc. Virol.* 164(7): 1967-1980.
- Darma NKNES, Adi AAAM, Winaya

- IBO. 2021. Efek viroterapi virus newcastle disease terhadap histopatologi paru-paru tikus penderita fibrosarkoma. *Indon. Med. Vet.* 10(3): 355-364.
- Effendi JAJ, Anggun N. 2019. Studi efek samping penggunaan obat kemoterapi pasien kanker payudara (carcinoma mammae) di RSUD Kraton Pekalongan. *Pena Medika J. Kes.* 9(2): 48-54.
- Hansel TT, Barnes PJ. 2004. *An atlas of chronic obstructive pulmonary disease*. 1<sup>st</sup> Ed. Parthenon Publishing Group. London. Pp. 298
- Kalyanasundram J, Hamid A, Yusoff K, Chia SL. 2018. Newcastle disease virus strain AF2240 as an oncolytic virus: A review. *Acta Trop.* 18: 1-35.
- Lamb RA, Parks GD. 2007. *Paramyxoviridae: the viruses and their replication*. In: Fields BN, Knipe DN, Howley PM (ed.) *Fields virology: Fifth Edition*. Lippincott, Williams, and Wilkins. Pp. 1449-1496.
- Leary S, Pharmaceuticals F, Ridge H, Underwood W, Anthony R, Cartner S, Grandin T, Collins F, Greenacre C, Gwaltney-brant S, Network I, Mccrackin MA, Meyer R, Miller D, Shearer J, State I, Turner T, Equine T, Medicine S, Mader D. 2020. *AVMA guidelines for the euthanasia of animals. 2020 Edition*. Schaumburg.
- Mansjoer S. 2005. *Klasifikasi, efek farmakologi dan indikasi interferon*. 1-7.
- Motalleb G. 2013. Virotherapy in cancer. *Iran J. Can. Prev.* 6(2): 101-107.
- Pradnyandika IPKA, Astawa INM, Adi AAAM. 2022. Newcastle disease virus as virotherapy agent targetin p53 in rat fibrosarcoma models. *J. Adv. Vet. Res.* 13(1): 65-69.
- Rengkung TG, Munir MA, Maelissa RD, Program MP, Humanities H, Surgery T, Hospita UG, Hospital UG. 2020. The recurrent of fibrosarcoma in deltoid sinistra of a man 61 year old. *J. Med. Prof.* 2(3): 212-216.
- Schirmmacher V, Gool S, Sturcker W. 2019. Breaking therapy resistance : an update on oncolytic newcastle disease virus for improvements of cancer therapy. *Biomedicines.* 7(3): 66.
- Schirmmacher V, Fournier P. 2009. Newcastle disease virus: a promising vector for viral therapy, immune therapy, and gene therapy of cancer. In *Methods in Molecular Biology. Humana Press*. Pp. 565-605
- Schwaiger T, Knittler M, Grund C, Oberdoefer R, Kapp J, Lerch M, Mettenleiter T, Mayerle J, Blohm U. 2017. Newcastle disease virus mediates pancreatic tumor rejection via NK cell activation and prevents cancer relapse by prompting adaptive immunity. *Int. J. Cancer.* 141: 2505-2516.
- Sewoyo PS, Adi AAAM, Winaya IBO, Sampurna IP, Bramardipa AAB. 2021. The potency of virulent newcastle disease virus Tabanan-1/ARP/2017 as virotherapy agents in rat fibrosarcoma models. *J. Adv. Vet. Res.* 11(2): 64-68.
- Song H, Zhong LP, He J, Huang Y, Zhao YX. 2019. Application of newcastle disease virus in the treatment of colorectal cancer. *World J. Clin. Cases.* 7(16): 2143-2154.
- Wijaya AAGO, Adi AAAM, Winaya IBO. 2018. Perubahan histopatologi embrio ayam pascainokulasi dengan avian paramyxovirus tipe-1 isolat G1/AK/2014. *Indon. Med. Vet.* 7(4): 335.
- Yurchenko KS, Zhou P, Kovner AV, Zavjalov EL, Shestopalova LV, Shestopalov AM. 2018. Oncolytic effect of wild-type Newcastle disease virus isolates in cancer cell lines in vitro and in vivo on xenograft model. *PLoS ONE.* 13(4): 1-19.



Gambar 1. (A, B) Gambaran histopatologi paru-paru tikus perlakuan 0 ( $P_0$ ) adanya hemoragi ( $\rightarrow$ ), dan nekrosis (N). (C, D) Gambar histopatologi paru-paru tikus perlakuan 1 ( $P_1$ ) adanya hemoragi ( $\rightarrow$ ), dan nekrosis (N) yang jumlahnya mengalami penurunan. Pembesaran 400x, pewarnaan *Hematoksilin-Eosin* (HE).

Tabel 1. Frekuensi lesi mikroskopik pada kelompok P<sub>0</sub> dan P<sub>1</sub>

Lesi	Kelompok Perlakuan	Kode Tikus	Mean	Keterangan	Hasil Uji Mann Whitney.
Hemoragi	P <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	2.4	Multifokal	0,050
		T <sub>2</sub>	2.8	Multifokal	
		T <sub>3</sub>	2.0	Multifokal	
	P <sub>1</sub>	TT <sub>1</sub>	0.8	Normal	
		TT <sub>2</sub>	1.4	Fokal	
		TT <sub>3</sub>	1.6	Fokal	
Nekrosis	P <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	2.4	Multifokal	0,050
		T <sub>2</sub>	2.8	Multifokal	
		T <sub>3</sub>	2.0	Multifokal	
	P <sub>1</sub>	TT <sub>1</sub>	0.8	Normal	
		TT <sub>2</sub>	1.4	Fokal	
		TT <sub>3</sub>	1.6	Fokal	
Edema	P <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	0.0	Normal	1,000
		T <sub>2</sub>	0.0	Normal	
		T <sub>3</sub>	0.0	Normal	
	P <sub>1</sub>	TT <sub>1</sub>	0.0	Normal	
		TT <sub>2</sub>	0.0	Normal	
		TT <sub>3</sub>	0.0	Normal	