

Histopatologi Paru-paru Tikus Putih Betina Akibat Pemberian Imbuhan Ragi Tape pada Pakan Tikus

(*HISTOPATHOLOGY LUNG OF WHITE FEMALE RATS
DUE TO SUPPLEMENTATION OF TAPE YEAST IN RAT FEED*)

Melati Pusparini Waskitha¹,
Ni Luh Eka Setiasih², Samsuri³, I Ketut Berata⁴

¹Mahasiswa Pendidikan Sarjana Kedokteran Hewan,
²Laboratorium Histologi Veteriner,
³Laboratorium Farmakologi dan Farmasi Veteriner,
⁴Laboratorium Patologi Veteriner,
Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Udayana,
Jl. Sudirman, Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia 80234;
Telp/Fax: (0361) 223791
e-mail: samsuri@unud.ac.id

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan gambaran histopatologi paru-paru tikus putih betina akibat pemberian ragi tape dengan dosis bertingkat. Sebanyak 24 tikus putih betina dikelompokkan menjadi empat perlakuan dan enam ulangan yaitu P0: kontrol; P1: pemberian pakan dicampur ragi tape dengan dosis 100 mg/kgBB; P2: pemberian pakan dicampur ragi tape dengan dosis 200 mg/kgBB; dan P3: pemberian pakan dicampur ragi tape dengan dosis 300 mg/kgBB. Perlakuan diberikan selama 21 hari, kemudian tikus putih betina pada semua kelompok dinekropsi di hari ke-22. Jaringan paru-paru diambil untuk pembuatan preparat dengan pewarnaan *Harris-Hematoxyline Eosin* (HE). Parameter yang diamati meliputi adanya kongesti, inflamasi, dan nekrosis. Data yang diperoleh dianalisis dengan menggunakan uji *Kruskal-Wallis* dan *Mann-Whitney*. Hasil penelitian menunjukkan terjadi perubahan histopatologi paru-paru tikus putih betina akibat pemberian ragi tape. Ragi tape menyebabkan perubahan histopatologi paru-paru tikus betina secara signifikan pada inflamasi dan nekrosis, sedangkan kongesti tidak berbeda nyata. Hal ini dapat disimpulkan pemberian ragi tape sebagai kontrasepsi alami dapat mengakibatkan perubahan histopatologi paru-paru tikus betina.

Kata-kata kunci: tikus putih; histopatologi paru; ragi tape

ABSTRACT

This study aims to determine the differences in the histopathological features of female white rats lungs due to yeast tape administration by grading doses. A total of 24 female white rats were grouped into 4 treatments and 6 replications namely P0: control; P1: feed mixed with yeast tape at dose 100 mg/kg body weight; P2: feed mixed with yeast tape at a dose 200 mg/kg body weight; and P3: feed mixed with yeast tape at a dose 300 mg/kg body weight. The treatment was given for 21 days, and female white rats in all groups were excised on 22nd day. Lung tissue is taken for make preparations by staining Hematoxyline Eosin (HE). The parameters observed included congestion, inflammation, and necrosis. The data obtained were analyzed using the *Kruskal-Wallis* and *Mann-Whitney* tests. The results showed a histopathological change in the lungs of female white rats due to yeast tape administration. Yeast tape caused histopathological changes in the lungs of female rats significantly in inflammation and necrosis, whereas congestion was not significantly different. It can be concluded that the administration of yeast tape as natural contraception can result in histopathological changes in the lungs of female rats.

Keywords: white rat; lung histopathology; tape yeast

PENDAHULUAN

Hewan peliharaan adalah hewan yang kehidupannya untuk sebagian atau seluruhnya bergantung pada manusia untuk maksud tertentu. Memelihara hewan peliharaan (*companion animal*) harus memerhatikan kesejahteraan hewan. Ketertarikan masyarakat untuk memelihara hewan kesayangan biasanya karena hewan dapat menjadi teman bahkan dianggap seperti keluarga. Diantara hewan yang banyak dijadikan sebagai hewan kesayangan adalah anjing dan kucing. Kejadian di lapangan yang tidak jarang ditemukan seperti beberapa masyarakat yang tidak bertanggung jawab dengan sengaja membuang hewan peliharaan sehingga meningkatkan populasi hewan liar. Akibat hal tersebut, pengendalian populasi menjadi penting untuk dilakukan. Tindakan yang kerap dilakukan adalah ovariohisterektomi, suatu operasi pemotongan dan pengambilan keseluruhan tanduk uterus dan ovarium bertujuan untuk mencegah estrus dan tidak menginginkan keturunan (Sudisma, 2017).

Metode pencegah bunting untuk mengurangi populasi hewan kesayangan seperti anjing dan kucing telah banyak berkembang dengan menggunakan bahan alami yang mudah diperoleh dalam kehidupan sehari-hari di masyarakat. Bahan alami yang dapat dipergunakan untuk kontrasepsi alami dilihat dari efektivitas dan perolehan bahan alami tersebut sehingga masyarakat mudah mendapatkannya dengan harga yang relatif terjangkau. Pengalaman di masyarakat menyatakan bahwa pemberian beberapa bahan alami untuk antifertilitas hewan seperti ragi tape dapat digunakan sebagai kontrasepsi natural.

Ragi tape adalah inokulan yang mengandung kapang aminolitik dan khamir yang mampu menghidrolisis pati. Ragi tape menurut Mujdalipah (2016) merupakan populasi campuran mikroba yang terdiri dari beberapa jenis yaitu kapang (*Aspergillus*, *Amylomyces rouxii*, *Mucor sp*, dan *Rhizopus sp.*), khamir (*Saccharomycopsis fibuligera*, *Saccharomycopsis malanga*, *Pichia burtonii*, *Saccharomyces cereviceae*, dan *Candida utilis*), dan bakteri (*Acetobacter*, *Pediococcus sp*, dan *Bacillus sp.*). Pemberian ragi tape pada dosis 100 – 300 mg/kgBB melalui campuran pakan menunjukkan pengaruh terhadap struktur histopatologi uterus tikus putih betina yaitu adanya nekrosis dan proliferasi sel epitel (Duwiri, 2019) dan perubahan struktur histopatologi ovarium tikus putih betina yaitu adanya nekrosis dan proliferasi sel epitel (Wulandari, 2019).

Untuk saat ini belum ada informasi yang menyeluruh tentang dampak pemberian ragi tape pada pakan tikus terhadap struktur histopatologi organ yang lain, salah satunya organ paru-paru. Seperti yang diketahui bahwa paru-paru adalah organ internal yang berfungsi pada pertukaran gas (oksigen dan karbondioksida). Oksigen lingkungan dibawa oleh aliran udara

menuju alveoli, kemudian oksigen masuk kedalam jaringan kapiler menuju darah, sedangkan karbondioksida yang merupakan sisa metabolisme dikeluarkan dari darah ke jaringan kemudian dilepaskan ke lingkungan. Apabila terjadi gangguan fungsi paru-paru, maka metabolisme dalam tubuh akan terganggu (Rahmad, 2015).

Penentuan farmakokinetik ragi tape ditentukan berdasarkan jejas yang tertinggal pada organ seperti dari segi makroskopis dan mikroskopis sebagai dasar tes deskriptif toksisitas pada hewan sehingga bisa ditentukan perjalanan farmakokinetika ragi tape pada tubuh. Masih terbatasnya informasi mengenai pengaruh ragi tape sebagai antifertilitas terhadap organ tubuh hewan khususnya pada paru-paru, maka tujuan penelitian ini adalah untuk melakukan pemeriksaan perubahan histopatologi paru-paru tikus putih betina akibat pengaruh pengimbuhan ragi tape yang dicampurkan pada pakan tikus.

METODE PENELITIAN

Objek penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah 24 ekor tikus putih betina galur *Wistar* berumur 4-5 bulan, dengan bobot 100-200 g. Penelitian ini menggunakan ragi tape (Ragi Tape Na Kok Liong®, Na Kak Liong, Surakarta, Indonesia) dengan dosis bertingkat dengan mencampurkan ragi tape pada pakan berupa *pellet* yang dihaluskan dan dicampurkan dengan minyak kelapa sawit, yang dibentuk bulatan kecil. Percobaan menggunakan 24 ekor tikus putih betina yang dibagi menjadi empat perlakuan yaitu, P0: pakan dan minum (kontrol negatif); P1: diberikan ragi tape dengan dosis 100 mg/kgBB; P2: diberikan ragi tape dengan dosis 200 mg/kgBB; dan P3: diberikan ragi tape dengan dosis 300 mg/kgBB. Sebelum diberikan perlakuan, tikus-tikus dipuaskan terlebih dahulu selama satu minggu. Perlakuan diberikan dua kali sehari selama 21 hari secara *ad libitum*. Kemudian pada hari ke-22 hewan coba dikorbankan nyawanya dengan euthanasia dan dinekropsi sesuai prosedur, dilakukan pengambilan organ paru-paru dan dimasukkan ke pot kecil berisi *neutral buffer formalin* (NBF) 10%.

Spesimen paru-paru tikus putih betina yang sudah difiksasi dengan NBF 10% diperkecil dengan irisan tipis untuk disimpan dalam *tissue cassette*, lalu difiksasi dalam larutan NBF selama 18-24 jam. Proses dehidrasi dan *clearing* dengan satu sesi larutan yang terdiri dari alkohol 70%, alkohol 80%, alkohol 90%, alkohol 96%, alkohol absolut, *toluene*, dan *paraffin* secara bertahap dalam waktu satu hari. Sampel yang sudah melalui proses *clearing* diblok dengan *embedding set* yang dituangkan *paraffin* cair lalu didinginkan. Blok yang sudah

dingin kemudian dipotong menggunakan mikrotom dengan ketebalan 4-5 mikron. Sampel kemudian diberi pewarnaan dengan metode *Haematoxillin Eosin* dan *mounting media*.

Preparat histopatologi diamati dibawah mikroskop cahaya dengan pembesaran 400 kali dengan lima lapang pandang dan diskoring berdasarkan variabel yang sudah ditentukan. Variabel yang diperiksa meliputi kongesti, inflamasi, dan nekrosis pada sel epitel paru-paru. Perubahan histopatologi sel epitel paru-paru masing-masing diperiksa pada lima lapang pandang mikroskopik. Preparat histopatologi paru-paru diperiksa tingkat patologisnya berdasarkan kategori berikut. Skor untuk kongesti yaitu skor 0: tidak ada kongesti; skor 1: ada kongesti fokal (ringan); skor 2: ada kongesti multifokal (sedang); skor 3: ada kongesti difusa (berat). Skor untuk inflamasi yaitu skor 0: tidak ada inflamasi; skor 1: ada inflamasi fokal (ringan); skor 2: ada inflamasi multifokal (sedang); skor 3: ada inflamasi difusa (berat). Skor untuk nekrosis yaitu skor 0: tidak ada nekrosis; skor 1: ada nekrosis fokal (ringan); skor 2: ada nekrosis multifokal (sedang); skor 3: ada nekrosis difusa (berat).

Data hasil pengamatan histopatologi paru-paru dikumpulkan, diberi skor, dan dianalisis. Untuk analisis komparasi dan efek perlakuan dilakukan dengan uji statistika non parametrik *Kruskal-Wallis*, perbedaan nyata ($P < 0,05$) pada data antar perlakuan dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney* untuk mengetahui perbedaan antar perlakuan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pengamatan dengan mikroskop terhadap paru-paru tikus putih betina menunjukkan adanya variasi perubahan histopatologi paru-paru. Hasil rerata pemeriksaan kuantitatif gambaran histopatologi paru-paru disajikan pada Tabel 1.

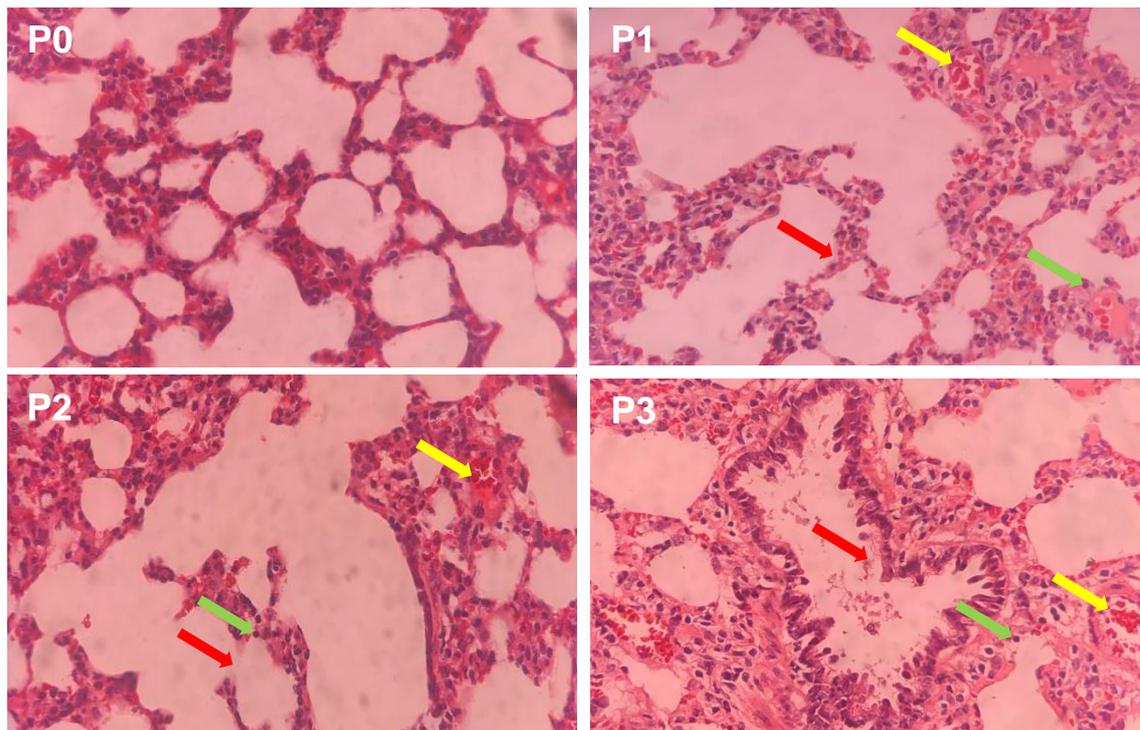
Tabel 1. Rata-rata skor kerusakan paru-paru tikus putih betina yang diberi ragi tape

Perlakuan	Rerata		
	Kongesti	Inflamasi	Nekrosis
P0	0,00 ± 0,00 ^a	0,00 ± 0,00 ^a	0,00 ± 0,00 ^a
P1	0,67 ± 0,516 ^a	1,00 ± 0,00 ^b	0,83 ± 0,408 ^b
P2	0,67 ± 0,516 ^a	1,33 ± 0,516 ^b	1,00 ± 0,00 ^{bc}
P3	0,67 ± 0,516 ^a	2,67 ± 0,516 ^c	1,67 ± 0,516 ^c

Keterangan : Huruf *superscript* yang sama pada kolom yang sama menunjukkan tidak berbeda nyata ($P > 0,05$), sebaliknya untuk huruf yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan berbeda nyata ($P < 0,05$); P0: pakan dan minum (kontrol negatif); P1: diberikan ragi tape dengan dosis 100 mg/kgBB; P2: diberikan ragi tape dengan dosis 200 mg/kgBB; dan P3: diberikan ragi tape dengan dosis 300 mg/kgBB.

Hasil uji *Kruskal-Wallis* menunjukkan bahwa perolehan setiap nilai perlakuan untuk kongesti adalah $P= 0,053$, nilai ini menunjukkan tidak berbeda nyata ($P>0,05$) antara kontrol dan perlakuan. Nilai setiap perlakuan untuk inflamasi adalah $P= 0,000$ dan nilai setiap perlakuan untuk nekrosis adalah $P= 0,000$. Nilai ini menunjukkan ada perbedaan sangat nyata ($P<0,01$) antara kontrol dan perlakuan lain. Nilai ini menunjukkan inflamasi dan nekrosis memiliki perbedaan yang sangat nyata antara kontrol dan perlakuan, maka dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney* untuk mengetahui perbedaan antar dosis ragi tape yang diberikan.

Uji *Mann-Whitney* menunjukkan bahwa inflamasi, kongesti, dan nekrosis paru-paru antara P0 dengan P1, P2 dan P3 berbeda nyata ($P<0,05$). Inflamasi pada P1 dengan P2 tidak berbeda nyata ($P>0,05$), tetapi berbeda nyata ($P<0,05$) dengan P3, sementara P2 dengan P3 tidak berbeda nyata ($P>0,05$). Kongesti dan nekrosis pada P1 dengan P2 dan P3 tidak berbeda nyata ($P>0,05$).



Gambar 1. Gambar histopatologi paru-paru tikus putih betina dengan pewarnaan HE dan perbesaran 400 kali kontrol (P0), dosis 100 mg/kgBB dalam pakan (P1), dosis 200 mg/kgBB dalam pakan (P2), dan dosis 300 mg/kgBB dalam pakan. Terlihat adanya kongesti (panah kuning), inflamasi (panah hijau), dan nekrosis (panah merah). (HE, 400x).

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, hasil penelitian menunjukkan bahwa bahwa pemberian imbuhan ragi tape yang dicampur dalam pakan memengaruhi gambaran histopatologi paru-paru tikus putih betina. Perubahan histopatologi (Gambar 1) yang dapat

dilihat pada pengamatan mikroskopik adalah kongesti, nekrosis, dan infiltrasi. Pada variabel nekrosis dan infiltrasi kerusakan paru menunjukkan terdapat perbedaan yang nyata ($P < 0,05$) antara kontrol dan perlakuan, dan variabel kongesti kerusakan paru-paru menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang nyata ($P > 0,05$) antara kontrol dan perlakuan.

Perubahan kongesti fokal dan kongesti multifokal terbesar adalah dengan menggunakan ragi tape dosis 100 mg/kgBB, dosis 200 mg/kgBB, dan dosis 300 mg/kgBB yang diberikan melalui pakan. Kongesti merupakan lesi yang menggambarkan gangguan sirkulasi dan dapat pula sebagai indikator perbaikan jaringan. Kongesti adalah penimbunan darah dalam vena akibat aliran darah melambat atau bahkan berhenti. Penyebab kongesti diantaranya adanya obstruksi dan stenosis (Meha, 2016).

Perubahan histopatologi paru-paru pada kelompok perlakuan bisa karena berbagai proses kompleks yang saling berkaitan yang diakibatkan oleh pemberian ragi tape dengan dosis yang beragam sehingga bersifat toksik, pengaruh dari alkohol yang merupakan hasil fermentasi dari ragi tape yang berpengaruh terhadap struktur histologi paru-paru, dan dapat pula disebabkan oleh suatu zat dalam mikroorganisme yang ada pada ragi tape sehingga dapat menimbulkan efek negatif pada tubuh. Efek hemolisis yang disebabkan toksin dari alkohol menyebabkan aktifnya sistem pembekuan darah (hemostasis) untuk mengatasi hemolisis tersebut. Sistem pembekuan darah yang telah aktif menyebabkan terjadinya *blood stasis* dan pembentukan thrombus. Disisi lain, eritrosit yang pecah dan mengeluarkan ion kalium menyebabkan hiperkalemia, menyebabkan gangguan pada jantung dan katup jantung yang meningkatkan risiko terjadinya stroke emboli. Hal ini mengakibatkan terjadinya peningkatan sirkulasi darah dalam paru-paru, berlanjut dengan peningkatan tekanan pada vena pulmonalis. Akibatnya, paru-paru mengalami kongesti (Aminy, 2014).

Perubahan lain yang ditemukan yaitu nekrosis ringan/fokal dan sedang/multifokal. Pada nekrosis terjadi perubahan nekrosis berbeda nyata ($P > 0,05$). Perubahan sel nekrosis terbesar adalah pada pemberian ragi tape pada dosis 200 mg/kgBB dan 300 mg/kgBB. Nekrosis adalah kematian sel yang disebabkan oleh kerusakan sel secara akut dan bersifat *irreversible* dan sel tidak dapat melangsungkan metabolisme, yang disebabkan oleh adanya zat toksin yang masuk bersama dengan aliran darah menuju ke organ (Susilowati, 2016). Secara mikroskopis pada sel yang nekrosis, batas-batas sel menjadi tidak jelas atau hilang. Ada tiga ciri-ciri utama dari sel atau jaringan yang mengalami nekrosis secara mikroskopik yaitu piknosis, karyoheksis, dan karyolisis. Nekrosis pada paru-paru bisa disebabkan oleh pengaruh langsung agen yang

bersifat toksik seperti zat kimia maupun toksin bakteri, ataupun karena kekurangan faktor-faktor yang sangat diperlukan sel seperti oksigen dan zat-zat makanan.

Selain kongesti dan nekrosis, juga ditemukan adanya inflamasi ringan, sedang, dan berat. Perubahan inflamasi fokal ditemukan pada pemberian dosis 100 mg/kgBB yang diberikan melalui pakan dan inflamasi difusa pada pemberian dosis 300 mg/kgBB yang diberikan melalui pakan. Inflamasi adalah usaha tubuh untuk menonaktifkan atau menghancurkan organisme penginfeksi, menghilangkan iritan, dan persiapan tahapan untuk perbaikan struktur dan gangguan fungsi jaringan yang diakibatkan oleh organisme penginfeksi (Dewi, 2018). Parameter kerusakan berupa infiltrasi sel radang ditimbulkan karena zat ragi tape memicu respons imun dengan adanya infiltrasi leukosit terutama neutrofil pada pembuluh darah paru-paru dinding alveolus. Penumpukan sel radang pada dinding alveolus menyebabkan terjadinya penebalan pada struktur dinding alveolus.

Ragi tape merupakan campuran dari beberapa organisme didominasi dari jenis fungi (kapang dan jamur) seperti *S. cerevisiae*, *R. oryzae*, *E. burtonii*, *Mucor sp.*, *C. utilis*, *S. fibuligera*, dan *Pediococcus sp.* Akan tetapi bisa saja ada beberapa jenis lain juga yang kemungkinan ada di dalamnya. Hasil fermentasi dari tape yang didominasi *S. cerevisiae* akan berbentuk semi cair, lunak, dengan rasa sedikit masam, mengandung alkohol, dan sedikit lengket (Gandjar, 2003).

Saccharomyces, *Candida* dan *Hansenula* dapat merombak gula menjadi alkohol. Alkohol yang merupakan hasil produksi dari fermentasi mikroorganisme seperti ragi memecah gula-gula sederhana (seperti gula atau maltosa) menjadi alkohol, karbondioksida, dan air tanpa bantuan oksigen. Alkohol juga berdampak buruk pada sistem hematopoetik (*blood system*). Konsumsi alkohol berlebihan mengakibatkan efek toksin pada sumsum tulang sehingga mengurangi jumlah precursor sel darah merah, dan mempengaruhi kematangan sel darah merah sehingga akibatnya dapat menyebabkan anemia (Laili, 2018). Alkohol juga dapat mengganggu aktivitas enzim yang memediasi langkah penting dalam pembentukan hemoglobin (Ballard, 1997).

Paru-paru merupakan organ dalam tubuh yang berhubungan langsung dengan udara luar, sehingga paru-paru mempunyai kemungkinan terpajan bahan yang berbahaya (partikel, gas toksik, mikroorganisme patogen). Partikel yang masuk dalam paru-paru ukurannya sangat beragam dan memiliki mekanisme pertahanan untuk melindungi diri dari bahan yang mengenyainya (Herdiani, 2018). Partikel yang terdisposisi akan mengaktifasi makrofag alveoler untuk melakukan proses fagositosis. Makrofag alveoler berasal dari monosit darah

dan termasuk dalam fungsi pertahanan leukosit. Makrofag alveoler merupakan pertahanan yang paling akhir dan paling penting terhadap invasi benda asing ke dalam paru-paru (Guyton, 2006).

Partikel asing pada alveolus mengakibatkan respons peradangan. Inflamasi atau peradangan adalah suatu reaksi kompleks terhadap agen atau bahan yang merugikan. Respons peradangan berkaitan erat dengan proses perbaikan. Peradangan berfungsi untuk menghancurkan, mengencerkan, atau membatasi agen yang merugikan, dan memicu terjadinya serangkaian proses yang mencoba untuk memulihkan dan mengganti jaringan yang rusak. Saat terjadi peradangan, proses aktivasi dan fagositosis sel leukosit membebaskan juga *Reactive Oxygen Species* (ROS) tidak hanya dalam fagolisosom melainkan ke dalam ruang ekstrasel. Produk tersebut mampu menimbulkan cedera endotel dan kerusakan jaringan sehingga dapat memperkuat cedera awal. Serangkaian proses tersebut menyebabkan terjadi akumulasi makrofag dan neutrofil di alveolus (Herdiani, 2018).

Perubahan yang terjadi pada gambaran histopatologi paru-paru tikus putih betina dalam perlakuan dapat dipicu oleh beberapa hal, bisa karena adanya respons imun yang berlebihan sehingga menyebabkan efek toksin, karena adanya respons imun sehingga terjadi perubahan histopatologi dalam bentuk nekrosis dan inflamasi, serta adanya perubahan metabolisme akibat meningkatnya kadar hematologi berupa peningkatan kadar glukosa, asam urat, dan kolesterol yang dapat memicu terjadi perubahan kekentalan pada cairan darah yang dapat menyebabkan kongesti sehingga mengganggu tingkat tekanan onkotik dan hidrostatik yang merupakan salah satu penyebab kerusakan sel paru. Kerusakan sel dapat disebabkan karena bahan kimia, reaksi imunologi, agen infeksius, nutrisi tidak seimbang, dan genetik. Berbagai zat dapat menimbulkan kerusakan pada sel, bahkan zat yang tidak bersifat toksik sekalipun seperti glukosa atau garam. Zat tersebut jika diberikan secara berlebihan akan merusak keseimbangan osmotik sehingga dapat mencederai atau menyebabkan kematian sel (Kumar, 2007).

Respons imun timbul karena adanya reaksi yang dikoordinasikan sel-sel, molekul-molekul terhadap mikroba dan bahan lainnya. Bagi patogen ekstraseluler sistem imun ditujukan untuk menghancurkan patogen dan menetralkan produknya, sedangkan dalam merespons patogen intraseluler terdapat dua pilihan, sel T dapat bersifat sitotoksik menghancurkan sel yang terinfeksi, atau dapat mengaktifkan sel untuk menghadapi patogen tersebut, sebagai contoh adalah sel T helper melepaskan sitokin untuk mengaktifkan makrofag untuk menghancurkan organisme yang mengalami endositosis. Bakteri dapat menimbulkan penyakit dalam beberapa mekanisme salah satunya produksi toksin berupa endotoksin dan eksotoksin

yang menghasilkan berbagai efek patologik. Respons imun spesifik terhadap bakteri diperankan oleh *cell mediated immunity* (CMI). Mekanisme imunitas ini diperankan oleh sel limfosit T sehingga bisa mengaktivasi makrofag termasuk makrofag yang terinfeksi untuk membunuh bakteri. Beberapa bakteri ada yang resisten sehingga menimbulkan stimulasi antigen kronik sehingga menimbulkan pengumpulan lokal makrofag yang teraktivasi membentuk granuloma di sekeliling mikroorganisme untuk mencegah penyebarannya. Reaksi inflamasi seperti ini berhubungan dengan nekrosis jaringan yang menyebabkan gangguan fungsi yang berat (Munasir, 2001).

SIMPULAN

Pada penelitian ini didapatkan hasil pemberian imbuhan ragi tape pada pakan terhadap paru-paru tikus putih betina tidak mengalami perubahan yang signifikan dari masing-masing dosis 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB, dan 300 mg/kgBB.

SARAN

Disarankan tidak menggunakan ragi tape sebagai alternatif kontrasepsi alami pada anjing dan kucing yang umum dilakukan oleh masyarakat. Juga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui mikroorganisme-mikroorganisme pada ragi tape yang berpotensi memiliki sifat patogenik.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih saya berikan kepada Kepala Laboratorium Fisiologi, Farmakologi dan Farmasi Veteriner, Laboratorium Histologi Veteriner, dan Laboratorium Patologi Veteriner Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana atas izin penggunaan fasilitas untuk penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Aminy SA, Munawir A, Efendi E. 2014. Pengaruh induksi toksin ubur-ubur (*Physalia physalis*) terhadap gambaran histopatologi paru-paru tikus wistar. *E-Jurnal Pustaka Kesehatan*. 2 (3): 392-397.
- Ballard HS. 1997. The Hematological complications of alcoholism. *Alcohol, Health & Research*. 21 (1): 42-47.
- Dewi STR, Wahyuni S. 2018. Uji efek anti inflamasi rebusan daun jambang (*Syzygium cumini*) pada mencit (*Mus musculus*). *Media Farmasi XIV*. (1): 53-59.

- Duwiri CV, Samsuri, Berata IK. 2019. Perubahan histopatologi uterus pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) akibat pemberian ragi tape. *Indonesia Medicus Veterinus*. 8 (3): 338-346.
- Gandjar I. 2003. Tapai from Cassava and Cereals. Dalam: First International Symposium and Workshop on Insight into the World of Indigenous Fermented Foods for Technology Development and Food Safety, Kasetsart University. Bangkok, 13 – 17 April 2003. Hlm. 1-10.
- Guyton AC, Hall JE. 2006. *Textbook of Medical Pathology*. Philadelphia: WB Saunders. Hlm. 78-80.
- Herdiani N, Putri EBP. 2018. Gambaran histopatologi paru-paru tikus wistar setelah diberi paparan asap rokok. *Medical and Health Science Journal*. 2 (2): 7-14.
- Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. 2007. *Buku Ajar Patologi 7th ed*. Vol. 1. Jakarta: EGC. Hlm. 4-7.
- Laili SN, Mayangsari E, Rahayu ID. 2018. Pengaruh pemberian air tape ketan putih terhadap kadar hemoglobin pada tikus *Rattus norvegicus* bunting. *Journal of Issues in Midwifery*. 2 (2): 12-19.
- Meha HKM, Berata IK, Kardena IM. 2016. Derajat keparahan patologi usus dan paru-paru babi penderita kolibasilosis. *Indonesia Medicus Veterinus*. 5 (1): 12-22.
- Mujdalipah S. 2016. Pengaruh ragi tradisional indonesia dalam proses fermentasi santan terhadap karakteristik rendemen, kadar air, dan kadar asam lemak bebas *Virgin Coconut Oil* (VCO). *Fortech*. 1 (1): 10-15.
- Munasir Z. 2001. Respon imun terhadap infeksi bakteri. *Sari Pediatri*. 2 (4): 193-197.
- Rahmad L, Millah NU, Kusumawardani A, Herliyani N, Sarwendah K, Sutrisno B, Wuryastuti H, Wasito R. 2015. Pengaruh pemberian ekstrak rimpang kunyit (*curcuma domestica val.*) terhadap gambaran histopatologis paru-paru yang diinduksi asap rokok pada tikus putih wistar. *Jurnal Sain Veteriner*. 33 (1): 75-84.
- Sudisma IGN, Pemayun IGAGP, Wardita AAGJ, Dada IKA, dan Gorda IW. 2017. Penyuluhan dan pelayanan kesehatan anjing jalanan untuk mendukung percepatan program bali bebas rabies di desa sedang kecamatan abiansemal kabupaten badung. *Buletin Udayana Mengabdi*. 16 (3): 205-211.
- Susilowati S, Hardijanto, Triana IN. 2016. Protein kasar plasma seminalis sapi menurunkan kejadian nekrosis spermatozoa kambing yang disimpan pada suhu dingin. *Jurnal Veteriner*. 17(1): 57-63.
- Wulandari MA, Samsuri, Berata IK. 2019. Perubahan histopatologi ovarium pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) akibat pemberian ragi tape. *Indonesia Medicus Veterinus*. 9 (1): 80-88.