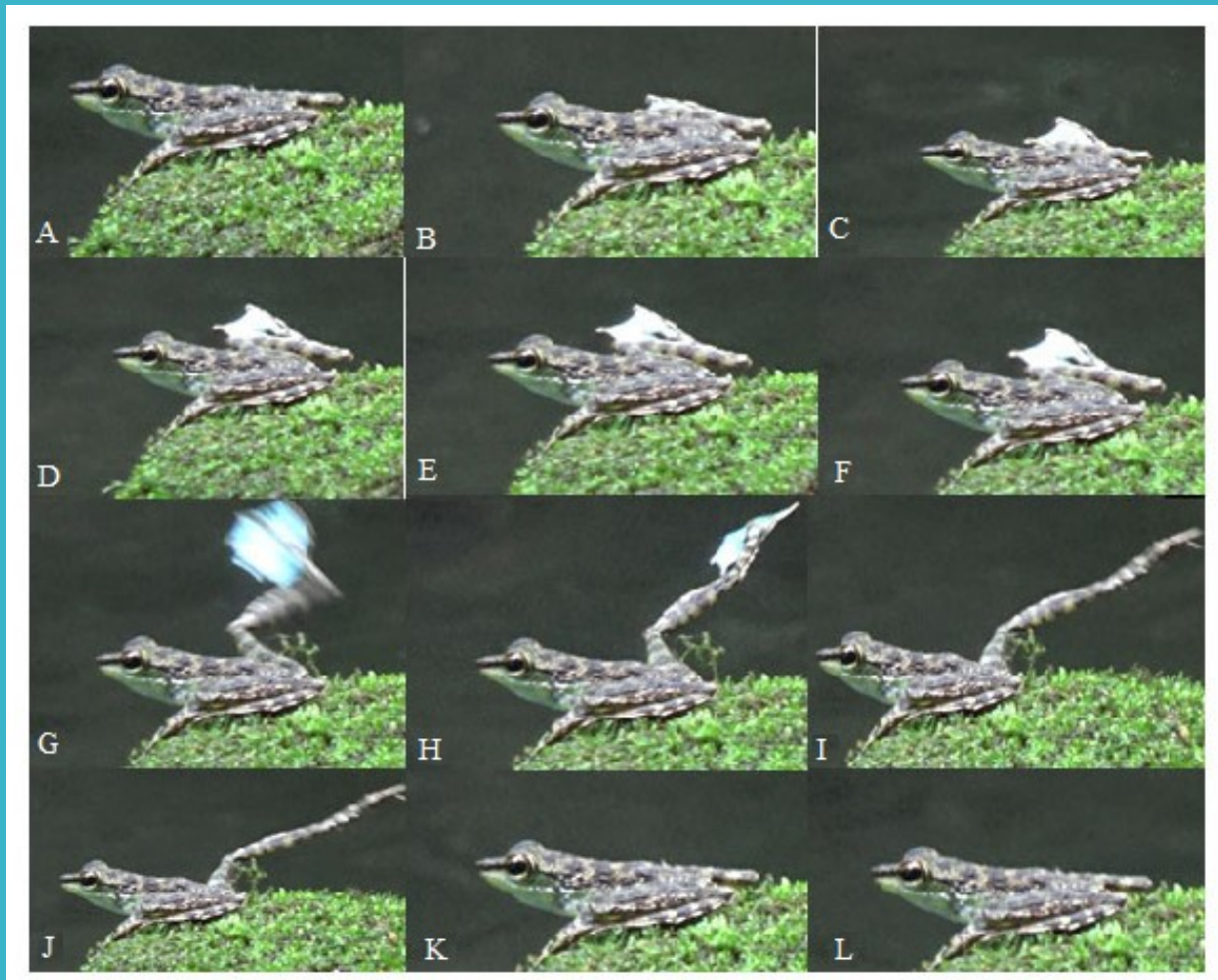


Berita Biologi

Jurnal Ilmu-ilmu Hayati



BERITA BIOLOGI

Vol. 19 No. 3B Desember 2020

Terakreditasi Berdasarkan Keputusan Direktur Jendral Penguatan Riset dan Pengembangan, Kemenristekdikti RI
No. 21/E/KPT/2018

Tim Redaksi (*Editorial Team*)

Andria Agusta (Pemimpin Redaksi, *Editor in Chief*)
(Kimia Bahan Alam, Pusat Penelitian Kimia - LIPI)

Kusumadewi Sri Yulita (Redaksi Pelaksana, *Managing Editor*)
(Sistematika Molekuler Tumbuhan, Pusat Penelitian Biologi - LIPI)

Gono Semiadi
(Mammalogi, Pusat Penelitian Biologi - LIPI)

Atit Kanti
(Mikrobiologi, Pusat Penelitian Biologi - LIPI)

Siti Sundari
(Ekologi Lingkungan, Pusat Penelitian Biologi - LIPI)

Arif Nurkanto
(Mikrobiologi, Pusat Penelitian Biologi - LIPI)

Kartika Dewi
(Taksonomi Nematoda, Pusat Penelitian Biologi - LIPI)

Dwi Setyo Rini
(Biologi Molekuler Tumbuhan, Pusat Penelitian Biologi - LIPI)

Desain dan Layout (*Design and Layout*)

Liana Astuti

Kesekretariatan (*Secretary*)

Nira Ariasari, Budiarjo

Alamat (*Address*)

Pusat Penelitian Biologi-LIPI
Kompleks Cibinong Science Center (CSC-LIPI)
Jalan Raya Jakarta-Bogor KM 46,
Cibinong 16911, Bogor-Indonesia
Telepon (021) 8765066 - 8765067
Faksimili (021) 8765059
Email: berita.biologi@mail.lipi.go.id
jurnalberitabiologi@yahoo.co.id
jurnalberitabiologi@gmail.com

Keterangan foto cover depan: *Sequence* gerakan yang ditunjukkan selama *foot-flagging* pada katak jantan (*S. gutattus*); (A) saat istirahat; (B) angkat kaki; (C-F) ekstensi kaki parsial; (G-J) ekstensi kaki penuh; (K-L) istirahat, sesuai dengan halaman 385

(Notes of cover picture): (*Sequence of movements shown during foot-flagging in male frogs (S. gutattus); (A) at rest; (B) leg lift; (C-F) partial leg extension; (G-J) full leg extension; (K-L) rest*), as in page 385)



LIPI

Berita Biologi

Jurnal Ilmu-ilmu Hayati

P-ISSN 0126-1754
E-ISSN 2337-8751
Terakreditasi Peringkat 2
21/E/KPT/2018
Volume 19 Nomor 3B, Desember 2020

Berita Biologi	Vol. 19	No. 3B	Hlm. 361 – 489	Bogor, Desember 2020	ISSN 0126-1754
----------------	---------	--------	----------------	----------------------	----------------

Pusat Penelitian Biologi - LIPI

Ucapan terima kasih kepada
Mitra Bebestari nomor ini
19(3B) – Desember 2020

Dr. Satya Nugroho
(Biologi Molekuler/Rekayasa Genetika Tanaman, Pusat Penelitian Bioteknologi - LIPI)

Dr. Surono, S.P., M.Agr.
(Microbial Ecology/Dark septate endophytic fungi, Balai Penelitian Tanah - Badan Litbang
Pertanian)

Dr. Mirza Dikari Kusri, M.Si.
(Herpetologi, Ekologi Satwaliar, Fakultas Kehutanan, Institut Pertanian Bogor)

Prof. Dr. Dewi Malia Prawiradilaga
(Ekologi Burung, Pusat Penelitian Biologi - LIPI)

Mohammad Irham M.Sc.
(Ekologi & Taksonomi Burung, Pusat Penelitian Biologi - LIPI)

Dr. Adi Santoso
(Bioteknologi, Pusat Penelitian Bioteknologi - LIPI)

Ir. Endang Purwaningsih
(Taksonomi Nematode pada vertebrata liar, Pusat Penelitian Biologi - LIPI)

Gloria Animalesto S.Si.
(Taksonomi Trematoda pada vertebrata liar, Pusat Penelitian Biologi - LIPI)

Arif Nurkanto, M.Si.
(Mikrobiologi, Pusat Penelitian Biologi - LIPI)

Dr. Bambang Sunarko
(Mikrobiologi, Pusat Penelitian Biologi - LIPI)

Dr.rer.nat.Dwi Setyo Rini M.Si.
(Biologi Molekuler Tumbuhan, Pusat Penelitian Biologi - LIPI)

Dr. Novik Nurhidayat
(Mikrobiologi, Pusat Penelitian Biologi - LIPI)

Dr. Achmad Dinoto M.Sc.
(Mikrobiologi, Pusat Penelitian Biologi - LIPI)

Prof. Dr. Mulyadi
(Biosistemika Copepoda, Pusat Penelitian Biologi - LIPI)

Dr. Conni Margaretha Sidabalok M. App. Sc.
(Biosistemika Isopoda, Pusat Penelitian Biologi - LIPI)

EFEKTIVITAS DOSIS KARBON TETRAKLORIDA (CCl₄) TERHADAP TIKUS (*Rattus norvegicus* L.) SEBAGAI HEWAN MODEL FIBROSIS HATI

[The Effectiveness of Carbon Tetrachloride (CCl₄) Dosage On Rats As Animal Model Liver Fibrosis]

Fahri Fahrudin^{1*}, Sri Ningsih^{2*}, Hajar Indra Wardhana¹, Dinda Rama Haribowo³, dan Fathin Hamida⁴

¹ Prodi Biologi – Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri (UIN) Syarif Hidayatullah Jakarta, Jl. Ir H. Juanda No. 95 Ciputat 15412.

² Pusat Teknologi Farmasi dan Medika (PTFM) - Badan Pengkajian dan Penerapan Teknologi (BPPT), Gedung LAPTIAB, Gedung 610-611, Kawasan Puspiptek - Serpong.

³ PLP Biologi, Pusat Laboratorium Terpadu – FST, Universitas Islam Negeri (UIN) Syarif Hidayatullah Jakarta, Jl. Ir H. Juanda No. 95 Ciputat 15412.

⁴ Prodi Farmasi, Fakultas Farmasi – Institut Sains dan Teknologi Nasional (ISTN), Jl. M. Kahfi II Srengseng Sawah Jagakarsa – Jakarta selatan 12640.
email: fahri.fahrudin@uinjkt.ac.id

ABSTRACT

Liver damage can produce fibrosis condition both acute and chronic. Development of liver fibrosis in animal models is valuable information in order to gain new entities for treatment. The aim of this study is to get an optimal condition of CCl₄ induction for achieving animal models of liver fibrosis. CCl₄ diluted in coconut oil was administrated orally for 6 consecutive weeks. Total 25 male rats were divided into 5 treatment groups, namely, P1 was a normal group (without CCl₄). P2 (CCl₄ 40%), 1 ml/kg bw 3 times a week. P3 (CCl₄ 40%), 0.5 ml/kg bw 3 times a week, P4 (CCl₄ 10%) 1 ml/kg bw 3 times a week, and P5 (CCl₄ 10%) 1 ml/kg bw twice a week. The analyzed parameters were the activity of liver enzymes, macro and microscopic liver damage, and the percentage of rat deaths. The results of this study indicated an increase in liver enzymes in all treatments which was higher than P1 (P<0.05). Analysis of liver histopathology exhibited the same result. However, if viewed the percentage of rat deaths, P5 demonstrated the lowest compared to all treatment groups. It could be concluded that the administration of CCl₄ (10%) was able to create an animal model of liver fibrosis optimally.

Key words: animal model, liver fibrosis, liver enzymes, rat, CCl₄

ABSTRAK

Kerusakan hati secara akut maupun kronis dapat berdampak pada fibrosis hati. Pembuatan hewan model fibrosis hati yang tepat bermanfaat untuk pencarian bahan obat fibrosis hati. Tujuan penelitian ini adalah mendapatkan kondisi optimal hewan model fibrosis hati dengan induksi CCl₄. CCl₄ diberikan secara peroral selama 6 minggu. Sebanyak 25 ekor tikus jantan dibagi lima kelompok perlakuan, yaitu P1 sebagai kelompok normal mendapat minyak kelapa 1 ml/kg BB, P2 mendapat CCl₄ (40%) 1 ml/kg BB 3 kali seminggu, P3 mendapat CCl₄ (40%) 0,5 ml/kg BB 3 kali seminggu, P4 mendapat CCl₄ (10%) 1 ml/kg BB 3 kali seminggu, dan P5 mendapat CCl₄ (10%) 1 ml/kg BB 2 kali seminggu. Parameter yang dianalisis meliputi aktivitas enzim hati (ALAT, ASAT, dan ALP), gambaran makro dan mikroskopis anatomi hati, serta persentase kematian tikus. Hasil penelitian menunjukkan semua kelompok perlakuan memiliki aktivitas enzim hati meningkat secara berarti (P<0.05) dibanding kontrol (P1), demikian juga dengan gambaran histopatologi hati. Namun jika dilihat persentase tingkat kematian, P5 memiliki persentase kematian lebih rendah (20%) dibanding kelompok perlakuan lain. Sehingga boleh dikatakan bahwa pemberian CCl₄ pada dosis 10% sebanyak 1 ml/kg BB 2 kali seminggu selama 6 minggu mampu menciptakan kondisi hewan model fibrosis hati yang optimal dengan tingkat kematian rendah.

Kata kunci: hewan model, fibrosis hati, enzim hati, tikus, CCl₄

PENDAHULUAN

Hati berperan dalam memelihara keseimbangan metabolik di dalam tubuh, seperti metabolisme protein, karbohidrat, lipid, vitamin, sintesis protein, sekresi empedu serta detoksifikasi. Hati merupakan organ tubuh yang berkaitan erat dengan metabolisme nutrisi dan xenobiotik. Senyawa xenobiotik yang masuk ke dalam tubuh dan tidak dibutuhkan oleh tubuh merupakan senyawa yang bersifat toksik bagi tubuh, sehingga hati menjadi rentan terhadap kerusakan (Panjaitan, 2008). Kerusakan pada hati

baik secara akut (Maiti *et al.*, 2007) maupun kronis (Jeon *et al.*, 2003; Tang *et al.*, 2012) akan berdampak pada fibrosis hati. Fibrosis hati ditandai dengan meningkatnya sel *myofibroblast* dan *ekstracellular matrix*, serta dapat dilihat dari gejala histologi dan fisiologi. Tang *et al.* (2012) melaporkan bahwa fibrosis hati adalah penyebab utama gagal hati atau sirosis hati.

Tubuh manusia sering terpapar kemudian terakumulasi beragam senyawa xenobiotik maupun radikal bebas lain yang menyebabkan fibrosis hati.

*Kontributor Utama

*Diterima: 6 September 2020 - Diperbaiki: 9 November 2020 - Disetujui: 21 Desember 2020

Hati mempunyai antioksidan sebagai sistem protektor untuk melindungi diri dari kelebihan radikal bebas (Edward, 2012). Apabila terjadi ketidakseimbangan antara radikal bebas dengan antioksidan, maka akan terjadi stres oksidatif, dimana kelebihan radikal bebas akan sangat merusak sel-sel hati (Zainuri dan Wanandi, 2012) dan dapat menimbulkan dampak negatif pada membran sel (Edward, 2012). Menurut Tang *et al.* (2012) pengobatan terhadap kerusakan hati atau fibrosis hati belum efektif, karena obat fibrosis hati yang kurang aktif maupun pembuatan hewan model dalam kondisi fibrosis hati yang kurang efektif atau kurang optimal.

Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian untuk membentuk hewan model fibrosis hati. Hewan yang digunakan adalah tikus jantan galur *Sprague Dawley* (SD). Penggunaan tikus jantan pada penelitian ini untuk menghindari siklus hormonal pada saat penelitian, sehingga diharapkan hasil yang seragam diakhir penelitian. Senyawa yang sering digunakan sebagai agen perusak hati dalam penelitian fibrosis hati adalah karbon tetraklorida (CCl₄) (Jeon *et al.*, 2003; Panjaitan, 2008; Ko *et al.*, 2010; Edward, 2012). CCl₄ merupakan senyawa yang terbukti hepatotoksik (Venkumar dan Latha, 2002; Panjaitan, 2008; Ko *et al.*, 2010) dan dapat menimbulkan kerusakan pada sel-sel hati (Edward, 2012). Tujuan penelitian ini adalah mendapatkan dosis karbon tetraklorida yang tepat dengan kondisi hewan model fibrosis hati yang optimal.

BAHAN DAN CARA KERJA

Pengelompokkan hewan model

Penelitian ini telah mendapat surat pernyataan kelayakan (*Ethical Clearance*) dengan nomor: 614/H2.F1/ETIK/2013 dari komite etik penelitian kesehatan FKUI. Hewan model yang digunakan adalah tikus jantan *strain* Sprague Dawley (SD) usia 6-8 minggu dengan bobot badan (bb) ±180-200 gram berjumlah 25 ekor yang diperoleh dari BP POM Jakarta. Tikus diaklimatisasi selama ± 7 hari di dalam ruangan dengan siklus 12 jam (terang/gelap), kelembaban 60% ± 2%, suhu 22 °C ± 2 °C, serta mendapatkan pakan/minum secara *ad libitum*. Tikus dibagi ke dalam lima kelompok perlakuan, tiap

kelompok terdiri atas lima ekor. Pemberian CCl₄ (Sigma) dan pembawa (minyak kelapa) dilakukan secara *peroral* (p.o). Metode modifikasi dari Ko *et al.* (2010) dan Edward (2012).

1. Kelompok perlakuan 1 (P1) merupakan kelompok kontrol (mendapatkan minyak kelapa tanpa CCl₄).
2. Kelompok P2, mendapatkan CCl₄ 1 ml/kg BB (40% dalam minyak kelapa) tiga kali seminggu selama enam minggu.
3. Kelompok P3, mendapat CCl₄ 0.5 ml/kg BB (40% dalam minyak kelapa) tiga kali seminggu selama enam minggu.
4. Kelompok P4, mendapat CCl₄ 1 ml/kg BB (10% dalam minyak kelapa) diberikan tiga kali seminggu selama enam minggu.
5. Kelompok P5, mendapat CCl₄ 1 ml/kg BB (10% dalam minyak kelapa) diberikan dua kali seminggu selama enam minggu.

Analisis biokimia darah (enzim hati)

Darah tikus diambil melalui *vena orbitalis* menggunakan pipa kapiler (Marienfeld) untuk dilakukan analisis enzim hati. Darah ditampung pada tabung *ependorf*, kemudian disentrifugasi (Hettich zentrifugen mikro 22R) pada kecepatan 1000 rpm selama 10 menit pada suhu 4 °C untuk mendapatkan serum darah. Analisis enzim hati dilakukan pada minggu ke-0 (sebelum pemberian CCl₄), minggu ke-2, minggu ke-4 dan minggu ke-6 (setelah pemberian CCl₄). Aktivitas enzim hati yang diamati adalah *alanine aminotransferase* (ALT/ALAT), *aspartate aminotransferase* (AST/ASAT) dan *alkaline phosphatase* (ALP) yang direaksikan dengan reagen-kit (DiaSys®) dan diukur dengan spektrofotometer UV-Vis (Genesis 10uv). Prosedur pengukuran enzim hati mengacu pada prosedur kerja dari DiaSys® dengan menggabungkan dua reagen (monoreagen).

Persentase kematian hewan model

Ditentukan persentase kematian dari masing-masing kelompok perlakuan dengan menggunakan rumus $(nt0/nt1) \times 100\%$. nt0 merupakan jumlah hewan yang mati dan nt1 adalah jumlah hewan pada awal penelitian. Dilakukan pencatatan pada semua

hewan uji yang mengalami kematian. Dibuat tabel daftar kematian hewan uji setiap minggu selama enam minggu pengamatan.

Analisis makro anatomi hati

Pada akhir penelitian tikus dikorbankan dengan cara dislokasi *cervical*. Tikus yang mati (dalam keadaan masih utuh) saat penelitian masih berlangsung dilakukan pembedahan untuk dianalisis kondisi anatomi organ hatinya. Pengambilan gambar organ hati dilakukan ketika masih menempel pada tubuh hewan uji (setelah pembedahan).

Analisis histopatologi hati

Organ hati (sampel) difiksasi (maksimal 24 jam) dengan larutan *buffer neutral formalin* (BNF) 10%. Setelah 24 jam, sampel dipindahkan ke dalam wadah yang berisi alkohol 70% sebagai *stop point*. Tahap pembuatan histopatologi dibuat secara berurutan berdasarkan protokol dari Kiernan (2008) untuk pewarnaan hematoksilin-eosin (HE) dan Humason (1972) untuk pewarnaan mallory. Tahap pembuatan histologi dimulai dari koleksi sampel organ hati kemudian dilakukan fiksasi, *washing*, *dehidration*, *blocking*, *infiltrasi*, *clearing*, *sectioning*, *affiksing*, *deparafinisasi*, *staining*, *mounting*, dan *labeling*.

Pewarnaan (*staining*) Hematoksilin-Eosin (HE)

Sayatan (*Slide*) dimasukkan dalam hematoksilin selama 30 detik kemudian dicelupkan beberapa saat dalam aquades. Sayatan dimasukkan kembali dalam alkohol (30, 50, 70)% kemudian dimasukkan dalam eosin selama 15 menit dan dicelupkan kembali beberapa kali dalam aquades. Selanjutnya dilakukan deparafinisasi pada *slide* menggunakan alkohol berseri dari konsentrasi tinggi ke konsentrasi rendah. Proses pewarnaan HE dilakukan pada suhu ruang.

Pewarnaan (*staining*) Mallory (Humason 1972; Presnell dan Schreiber, 1997)

Bahan yang dibutuhkan untuk pewarnaan khusus mallory adalah *acid fuchsin* dan *phosphomolybdic acid* (larutan mallory 1), *aniline blue* dan *orange G* (larutan mallory 2). Sayatan yang telah diproses deparafinisasi dimasukkan kedalam larutan mallory 1 selama 15 detik, kemudian dicuci

dengan aquades selama 10 detik. Selanjutnya sayatan dimasukkan kedalam larutan mallory 2 selama 2 menit dan dicelupkan kembali beberapa kali dalam aquades. Proses deparafinisasi dan pewarnaan dilakukan pada suhu ruang. Mallory merupakan pewarnaan khusus, dimana bahan kimia pada larutan pewarna akan berikatan dengan protein khusus yaitu protein kolagen yang menyerupai serabut-serabut kolagen. Serabut kolagen akan terwarnai dengan baik jika warnanya terlihat merah pekat.

Analisis histopatologi hati

Gambar histopatologi diamati dengan mikroskop dan dilakukan skoring mengikuti kriteria publikasi Gerling *et al.* (1996), Gagne *et al.* (1996) dan Merat *et al.* (2010). Setiap *slide* diambil foto sebanyak lima medan pandang (perbesaran 100x) disekitar *vena sentralis*. Setiap medan pandang, dibagi menjadi sembilan kuadran. Dilakukan skoring jumlah sel yang mengalami steatosis, *balloning*, sel radang dan kolagen pada kuadran 2, 4, 6, 8. Skoring setiap medan pandang adalah rata-rata dari ke-4 kuadran. Skoring setiap ekor adalah rata-rata dari kelima medan pandang.

Analisis kadar Malondialdehyde (MDA) dan Gluthathion (GSH) hati

Analisis kadar MDA dan GSH dilakukan pada akhir penelitian dengan mengisolasi beberapa bagian lobus hati. Organ hati dihaluskan hingga homogen menggunakan *mikropastel* dalam keadaan steril dan kondisi dingin (Zainuri dan Wanandi, 2012). Kadar MDA dianalisis untuk melihat hasil reaksi radikal bebas yang menyebabkan kerusakan organ hati, sedangkan analisis kadar GSH adalah untuk mengetahui kadar antioksidan endogen setelah terjadi paparan radikal bebas penyebab kerusakan organ hati. Analisis MDA menggunakan metode n-MPI (n-metil-2-fenil-indol) dengan pembanding senyawa larutan 1.1.3.3-tetrametoxipropene (TOMP) diukur pada panjang gelombang 586 nm (Inoue *et al.* 1998). Analisis kadar GSH menggunakan metode Ellman dengan pembanding senyawa *reduced* GSH (Mansour *et al.* 2006). Kadar MDA dan GSH ditentukan dengan membuat persamaan garis linear dari masing-masing persamaan kurva kalibrasi.

Analisis Data

Penelitian ini menggunakan Rancang Acak Lengkap (RAL). Data yang diperoleh dianalisis dengan uji ANOVA, kemudian digunakan uji lanjut dengan DUNNETT ($p < 0.05$). Analisis data menggunakan *statistical software* minitab16.

HASIL

Pengaruh induksi CCl_4 terhadap kadar enzim hati (ALAT, ASAT/AST, dan ALP)

Enzim hati merupakan enzim sitosol serta terlibat dalam glukoneogenesis. Enzim hati dapat dijadikan parameter biokimia untuk menandai atau mengetahui tingkat kerusakan hati (Khan *et al.*, 2012). Kadar enzim hati dapat terdeteksi dan mengalami peningkatan aktivitas dalam darah disebabkan telah terjadi kerusakan sel hati dan sel otot rangka, kemudian diikuti dengan kematian sel (Panjaitan, 2008). Aktivitas enzim hati kelompok perlakuan CCl_4 (P2-P5) diukur dan dibandingkan dengan P1 sebagai kelompok kontrol.

Aktivitas enzim hati *alanin transaminase* (ALT) pada minggu kedua (M-2) dari kelompok perlakuan CCl_4 (kecuali P3) meningkat secara nyata ($p < 0.05$) dibandingkan dengan P1 (Tabel 1). Pada pengukuran M-4 kadar ALT kelompok P2, P3, P4, dan P5 berbeda nyata ($p < 0.05$) dibandingkan dengan P1.

Kadar ALT dari kelompok P2 dan P3 berbeda nyata ($p < 0.05$) dibandingkan P4 dan P5. Kadar ALT P3 pada pengukuran M-6 mengalami penurunan dan tidak berbeda nyata ($p > 0.05$) dengan P1, sedangkan pada P2 tidak ada sisa tikus yang hidup sehingga tidak dilakukan pengukuran kadar ALT. Hal ini terjadi karena banyak tikus yang mati pada kelompok P3, sehingga sel hati menghasilkan rataan ALT lebih sedikit. Hasil sebaliknya terjadi pada P4 dan P5 dari pengukuran M-6 dimana kadar ALT berbeda nyata ($p < 0.05$) dibandingkan P1.

Aktivitas kadar *aspartat transaminase* (AST) pada kelompok P4 dan P5 menunjukkan kenaikan yang konsisten dan berbeda nyata ($p < 0.05$) dengan kelompok normal (P1) sampai dengan pengukuran M-6 (Tabel 2). Pada pengukuran enzim hati M-6 nilai AST kelompok P3 tidak berbeda nyata ($p > 0.05$) dibandingkan dengan P1, sedangkan pada kelompok P2 tidak ada tikus yang hidup pada M-6, sehingga kadar AST dari kelompok P2 tidak dapat diukur.

Kadar enzim hati *alkalin phosphatase* (ALP) semua kelompok perlakuan pada pengukuran M-2 mengalami peningkatan (Tabel 3), walaupun secara statistik hanya kelompok P4 yang berbeda nyata ($P < 0.05$). Pada M-4 semua kelompok perlakuan CCl_4 , kadar ALT meningkat dan berbeda nyata ($p < 0.05$) dibandingkan kelompok normal (P1). Pada akhir penelitian (M-6), kenaikan kadar ALP pada

Tabel 1. Rata-rata nilai ALT (U/L) selama enam minggu perlakuan (*Average values of ALT (U/L) for six weeks of treatment*)

Kelompok Perlakuan	Waktu Pengukuran			
	M-0	M-2	M-4	M-6
P1	26 ± 1.9 (n=5)	27 ± 2.4 ^a (n=5)	28 ± 4.0 ^a (n=5)	27 ± 2.9 ^a (n=5)
P2	30 ± 3.7 (n=5)	142 ± 1.7 ^b (n=4)	133 ± 6.4 ^b (n=2)	0 ± 0.0 (n=0)
P3	27 ± 4.1 (n=5)	92 ± 14.4 ^a (n=4)	134 ± 9.9 ^b (n=3)	60 ± 0.0 ^a (n=1)
P4	29 ± 3.7 (n=5)	200 ± 63.5 ^b (n=5)	282 ± 2.8 ^c (n=3)	417 ± 33.9 ^c (n=2)
P5	29 ± 3.7 (n=5)	152 ± 62.1 ^b (n=5)	260 ± 21.4 ^c (n=4)	272 ± 25.4 ^b (n=4)

Keterangan : Nilai pada kolom yang sama dan diikuti *superscript* yang sama menunjukkan tidak terdapat beda nyata signifikan pada uji Duncan ($p = 0.05$).

M-0 (minggu ke-0), M-2 (minggu ke-2), M-4 (minggu ke-4), m-6 (minggu ke-6), n (jumlah hewan model), P1 (kontrol normal), P2 (0.4 ml CCl_4 /kg bb 3x seminggu), P3 (0.2 ml CCl_4 /kg bb 3x seminggu), P4 (0.1 ml CCl_4 /kg bb 3x seminggu), P5 (0.1 ml CCl_4 /kg bb 2x seminggu).

Note: The value in the same column followed by the same superscript shows no significant difference in Duncan's test ($p = 0.05$).

M-0 (week 0), M-2 (2nd week), M-4 (4th week), m-6 (6th week), n (number of model animals), P1 (control normal), P2 (0.4 ml CCl_4 / kg BW 3 times a week), P3 (0.2 ml CCl_4 / kg BW 3 times a week), P4 (0.1 ml CCl_4 / kg BW 3 times a week), P5 (0.1 ml CCl_4 / kg BW twice a week).

Tabel 2. Rata-rata nilai AST (U/L) selama enam minggu perlakuan (*Average values of AST (U/L) for six weeks of treatment*)

Kelompok Perlakuan	Waktu Pengukuran			
	M-0	M-2	M-4	M-6
P1	36 ± 0.9 (n=5)	35 ± 1.9 ^a (n=5)	36 ± 2.7 ^a (n=5)	65 ± 2.0 ^a (n=5)
P2	35 ± 3.0 (n=5)	72 ± 2.9 ^a (n=4)	218 ± 0.0 ^b (n=2)	0 ± 0.0 (n=0)
P3	39 ± 7.0 (n=5)	94 ± 5.0 ^a (n=4)	185 ± 46.3 ^b (n=3)	114 ± 0.0 ^a (n=1)
P4	34 ± 4.9 (n=5)	401 ± 61.3 ^c (n=5)	382 ± 4.2 ^c (n=3)	285 ± 0.0 ^b (n=2)
P5	37 ± 2.1 (n=5)	133 ± 28.6 ^b (n=5)	395 ± 47.7 ^c (n=4)	392 ± 60.3 ^b (n=4)

Keterangan : Nilai pada kolom yang sama dan diikuti *superscript* yang sama menunjukkan tidak terdapat beda nyata signifikan pada uji Duncan (p=0.05). M-0 (minggu ke-0), M-2 (minggu ke-2), M-4 (minggu ke-4), m-6 (minggu ke-6), n (jumlah hewan model), P1 (kontrol normal), P2 (0.4 ml CCl₄/kg bb 3x seminggu), P3 (0.2 ml CCl₄/kg bb 3x seminggu), P4 (0.1 ml CCl₄/kg bb 3x seminggu), P5 (0.1 ml CCl₄/kg bb 2x seminggu).

Note: The value in the same column followed by the same superscript shows no significant difference in Duncan's test (p = 0.05). M-0 (week 0), M-2 (2nd week), M-4 (4th week), m-6 (6th week), n (number of model animals), P1 (control normal), P2 (0.4 ml CCl₄ / kg BW 3 times a week), P3 (0.2 ml CCl₄ / kg BW 3 times a week), P4 (0.1 ml CCl₄ / kg BW 3 times a week), P5 (0.1 ml CCl₄ / kg BW twice a week).

Tabel 3. Rata-rata nilai ALP (U/L) selama enam minggu perlakuan (*Average values of ALP (U/L) for six weeks of treatment*)

Kelompok Perlakuan	Waktu Pengukuran			
	M-0	M-2	M-4	M-6
P1	283 ± 21.3 (n=5)	294 ± 20.3 ^a (n=5)	163 ± 8.0 ^a (n=5)	193 ± 25.4 ^a (n=5)
P2	289 ± 45.8 (n=5)	314 ± 88.8 ^a (n=4)	363 ± 29.0 ^b (n=2)	0 ± 0.0 (n=0)
P3	280 ± 31.6 (n=5)	317 ± 103.5 ^a (n=4)	327 ± 85.3 ^b (n=3)	96 ± 0.0 ^a (n=1)
P4	293 ± 36.2 (n=5)	711 ± 161.2 ^b (n=5)	639 ± 151.3 ^c (n=3)	465 ± 33.9 ^b (n=2)
P5	300 ± 12.9 (n=5)	415 ± 54.0 ^a (n=5)	613 ± 55.1 ^c (n=4)	493 ± 48.6 ^b (n=4)

Keterangan : Nilai pada kolom yang sama dan diikuti *superscript* yang sama menunjukkan tidak terdapat beda nyata signifikan pada uji Duncan (p=0.05)

M-0 (minggu ke-0), M-2 (minggu ke-2), M-4 (minggu ke-4), m-6 (minggu ke-6), n (jumlah hewan model), P1 (kontrol normal), P2 (0.4 ml CCl₄/kg bb 3x seminggu), P3 (0.2 ml CCl₄/kg bb 3x seminggu), P4 (0.1 ml CCl₄/kg bb 3x seminggu), P5 (0.1 ml CCl₄/kg bb 2x seminggu).

Note: The value in the same column followed by the same superscript shows no significant difference in Duncan's test (p = 0.05).

M-0 (week 0), M-2 (2nd week), M-4 (4th week), m-6 (6th week), n (number of model animals), P1 (control normal), P2 (0.4 ml CCl₄ / kg BW 3 times a week), P3 (0.2 ml CCl₄ / kg BW 3 times a week), P4 (0.1 ml CCl₄ / kg BW 3 times a week), P5 (0.1 ml CCl₄ / kg BW twice a week).

kelompok P4 dan P5 berbeda nyata (p<0.05), sedangkan kenaikan kadar ALP pada kelompok P3 tidak berbeda nyata (p>0.05) dibandingkan P1. Hasil dari pengukuran ALP selama enam minggu perlakuan dapat dinyatakan bahwa, induksi 0.1ml CCl₄/kg bb (konsentrasi CCl₄ 10%) dapat mempercepat proses kerusakan fungsi hati secara optimal.

Pengaruh induksi CCl₄ terhadap kadar Malondialdehyde (MDA) dan Gluthathion (GSH)

MDA merupakan hasil proses peroksidasi lipid akibat reaksi akumulasi radikal bebas, sedangkan GSH adalah enzim antioksidan alami yang berada dalam tubuh (antioksidan endogen). Hasil pengukuran kadar MDA dan GSH hati (Tabel 4)

Tabel 4. Rata-rata kadar MDA dan GSH hewan model fibrosis hati (*Average levels of MDA and GSH in animal models of liver fibrosis*)

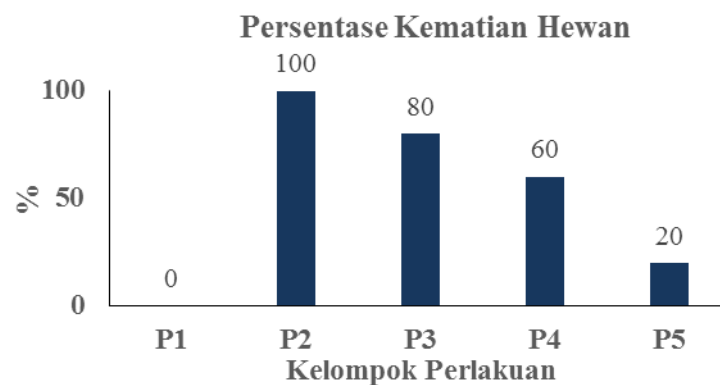
Kelompok Perlakuan	Malondialdehyde (MDA)	Gluthation (GSH)
P1	2,02 ± 0,27 ^a	2,38 ± 0,30 ^a
P2	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
P3	1,66 ± 0,40 ^a	2,48 ± 0,10 ^a
P4	2,85 ± 0,64 ^a	2,09 ± 0,02 ^a
P5	3,25 ± 0,19 ^b	0,81 ± 0,27 ^b

Keterangan : Nilai pada kolom yang sama dan diikuti *superscript* yang sama menunjukkan tidak terdapat beda nyata signifikan pada uji Duncan ($p=0.05$).

P1 (kontrol normal), P2 (0.4 ml CCl₄/kg bb 3x seminggu), P3 (0.2 ml CCl₄/kg bb 3x seminggu), P4 (0.1 ml CCl₄/kg bb 3x seminggu), P5 (0.1 ml CCl₄/kg bb 2x seminggu).

Note: The value in the same column followed by the same superscript shows no significant difference in Duncan's test ($p = 0.05$).

P1 (control normal), P2 (0.4 ml CCl₄ / kg BW 3 times a week), P3 (0.2 ml CCl₄ / kg BW 3 times a week), P4 (0.1 ml CCl₄ / kg BW 3 times a week), P5 (0.1 ml CCl₄ / kg BW twice a week).



Gambar 1. Grafik persentase kematian hewan model fibrosis hati (*Graph of mortality in animal model of liver fibrosis*)

Keterangan : P1 (kontrol normal), P2 (0.4 ml CCl₄/kg bb 3x seminggu), P3 (0.2 ml CCl₄/kg bb 3x seminggu), P4 (0.1 ml CCl₄/kg bb 3x seminggu), P5 (0.1 ml CCl₄/kg bb 2x seminggu).

Note: P1 (control normal), P2 (0.4 ml CCl₄ / kg BW 3 times a week), P3 (0.2 ml CCl₄ / kg BW 3 times a week), P4 (0.1 ml CCl₄ / kg BW 3 times a week), P5 (0.1 ml CCl₄ / kg BW twice a week).

menunjukkan kelompok P5 memiliki nilai MDA dan GSH yang berbeda nyata ($P<0.05$) dibandingkan dengan kelompok perlakuan lain.

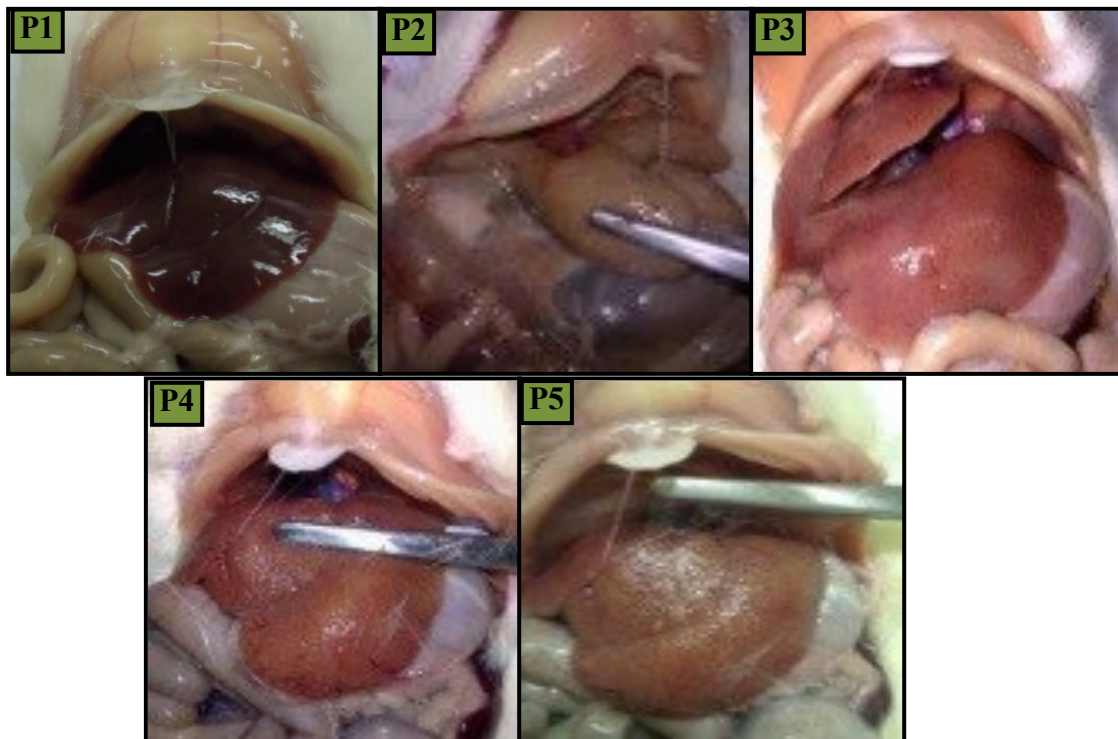
Pengaruh induksi CCl₄ terhadap persentase Kematian Hewan Model (tikus)

Tingkat kematian dalam pembentukan hewan model ditentukan beberapa faktor penting diantaranya usia hewan, *handling*, konsentrasi senyawa yang diberikan, dan volume pemberian dosis. Pada penelitian ini persentase kematian terendah dari kelompok perlakuan CCl₄ adalah

kelompok P5 (20%) dan yang tertinggi adalah kelompok P2 mencapai 100% (Gambar 1).

Pengaruh induksi CCl₄ terhadap gambaran makroanatomi organ hati

Gambar makroanatomi hati diamati untuk mendukung analisis aktivitas enzim hati. Gambar makroanatomi hati (Gambar 2) menunjukkan perbedaan cukup nyata diantara kelompok perlakuan. Perbedaan sesuai dengan tingkat dosis CCl₄ yang diberikan. Kelompok P1, organ hati terlihat dalam keadaan normal berwarna merah



Gambar 2. Kondisi organ hati hewan model setelah dilakukan pembedahan, Nampak perbedaan pada tekstur permukaan dan warna organ hati (The liver condition of the animal models after surgery, appear difference in surface texture and color of the liver)

Keterangan : Nilai pada kolom yang sama dan diikuti *superscript* yang sama menunjukkan tidak terdapat beda nyata signifikan pada uji Duncan ($p=0.05$).

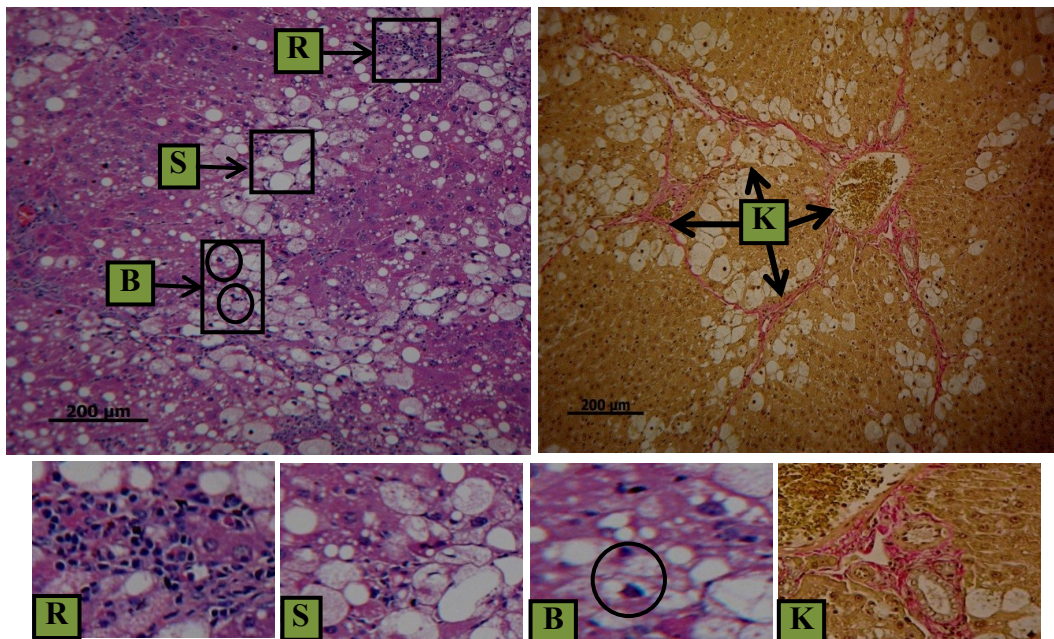
P1 (kontrol normal), P2 (0.4 ml CCl₄/kg bb 3x seminggu), P3 (0.2 ml CCl₄/kg bb 3x seminggu), P4 (0.1 ml CCl₄/kg bb 3x seminggu), P5 (0.1 ml CCl₄/kg bb 2x seminggu).

Note: P1 (control normal), P2 (0.4 ml CCl₄ / kg BW 3 times a week), P3 (0.2 ml CCl₄ / kg BW 3 times a week), P4 (0.1 ml CCl₄ / kg BW 3 times a week), P5 (0.1 ml CCl₄ / kg BW twice a week).

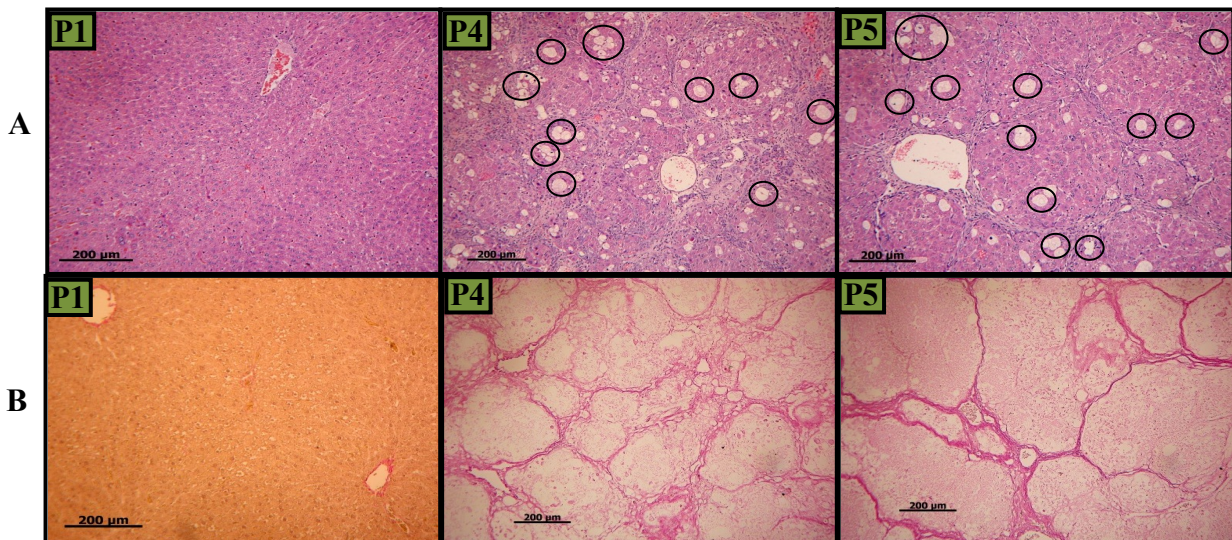
dengan tekstur permukaan halus. P2, organ hati berwarna abu-abu pucat dengan tekstur permukaan berbintik (hewan mati minggu ke-6 sebelum pengambilan darah terakhir). P3, organ hati berwarna merah pucat dengan tekstur permukaan kasar, kering, dan banyak pembuluh darah yang keluar di permukaan lobus hati. P4, organ hati berwarna merah sedikit pucat dengan tekstur permukaan hati dipenuhi bintik-bintik kasar dan terdapat banyak pembuluh darah di bagian sisi lobus. P5 menunjukkan gambar organ hati berwarna merah tua dengan tekstur permukaan kasar dan berbintik.

Pengaruh induksi CCl₄ terhadap histopatologi hati

Berdasarkan data aktivitas enzim hati dan persentase kematian tikus, maka evaluasi histopatologi hati hanya dilakukan pada tiga kelompok perlakuan (P1, P4 dan P5). Karbon tetraklorida (CCl₄) merupakan penyebab kerusakan hati yang ditandai dengan adanya steatosis (perlemakan) pada bagian sentral lobulus (Venukumar dan Latha, 2002). Histologi dari ketiga kelompok dilakukan dengan pewarnaan haematoksilin-eosin (HE) dan mallory-heidenhain. Terdapat empat jenis patologi sel hati yang dilakukan evaluasi yaitu steatosis, sel radang, sel ballooning, dan kolagen (Gambar 3).



Gambar 3. Patologi sel hati. A. Pewarnaan HE(100x); B. Pewarnaan Mallory (100x). (B: sel balloning; S: steatosis; R: sel radang; K: kolagen) [Pathology of liver cells. A. HE staining (100x); B. Mallory staining (100x). (B: balloning cells; S: steatosis; R: inflammatory cells; K: collagen fibers)]



Gambar 4. Histopatologi hati (perbesaran 100x); (A) bercak putih merupakan stosis hasil pewarnaan HE, (B) pita-pita tebal berwarna merah merupakan serabut kolagen hasil pewarnaan Mallory. P1 (Normal), P4 (0.1 ml CCl₄/kg bb 3x seminggu), P5 (0.1 ml CCl₄/kg bb 2x seminggu) [Liver histopathology (100x); (A) white spots are steatosis resulting from HE staining, (B) thick red bands are collagen fibers resulting from Mallory staining. P1 (Normal), P4 (0.1 ml CCl₄/kg BW 3 times a week), P5 (0.1 ml CCl₄/kg BW twice a week)]

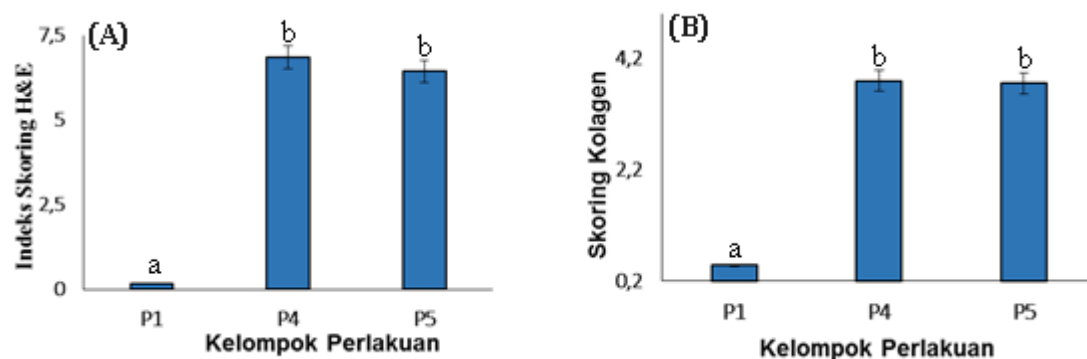
Histopatologi pewarnaan HE (Gambar 4A), kelompok P1 tidak ada gejala kerusakan hati, sedangkan P4 dan P5 dengan pemberian 0.1 ml CCl₄/kg bb terlihat ada gejala kerusakan hati. Kerusakan sel hati yang ditimbulkan meliputi sel *balloning*, *steatosis*, dan akumulasi sel radang. Indeks skoring kerusakan sel hati pada P4 dan P5 berbeda nyata signifikan ($p < 0.05$) dibandingkan dengan P1 (Gambar 5A). Gambar 4B merupakan histopatologi hati hasil pewarnaan mallory yang secara khas dapat mendeteksi atau mewarnai kolagen. Kelompok P1 tanpa pemberian CCl₄ gambaran sel hati terdapat kolagen, namun sangat tipis dan hanya ada pada vena sentralis. Kelompok P4 dan P5 kolagen terbentuk dengan septa yang jelas dan saling berhubungan. Hasil skoring akumulasi kolagen pada P4 tidak berbeda nyata ($p > 0.05$) dengan P5, sedangkan akumulasi kolagen pada P1 berbeda nyata ($p < 0.05$) dengan P4 dan P5 (Gambar 5B).

PEMBAHASAN

Pengaruh induksi CCl₄ terhadap kadar enzim hati

CCl₄ dengan konsentrasi tinggi dapat memberikan gangguan fungsi hati luas namun tidak

optimal dalam pembentukan model kerusakan hati. Kerusakan hati yang luas berpengaruh pada produksi enzim hati (Panjaitan 2008). Kelompok dengan kematian tikus lebih banyak, maka nilai rata-rata enzim hati menurun karena jumlah sel hati sangat sedikit. Panjaitan (2008) menyatakan bahwa ALT dan AST tinggi dalam darah disebabkan kerusakan sel hati dan sel otot rangka. Kadar ALP tinggi dalam darah indikasi dari kolestasis dan kerusakan membran plasma sel hati (Jeon *et al.*, 2003). Kolestasis menyebabkan aliran empedu terganggu, sehingga penyerapan kalsium dan vitamin tidak optimal. Konsentrasi CCl₄, volume pemberian dan intensitas pemberian berpengaruh pada respon sel hati. Berdasarkan nilai kadar enzim hati dalam darah, maka CCl₄ yang diberikan sebanyak 0.1 ml/kg bb dua kali seminggu dapat dijadikan sebagai dosis efektif dalam pembentukan hewan model fibrosis hati. Dosis efektif dalam pembentukan hewan model fibrosis hati merupakan dosis yang menghasilkan konsistensi dalam meningkatkan kadar enzim hati dalam darah dan juga dapat mempercepat proses kerusakan fungsi hati secara optimal. Dosis efektif dalam pembentukan hewan model fibrosis hati terlihat pada kelompok P5. Hal ini terlihat dari hasil



Gambar 5. Indeks skoring patologi hati (A) pewarnaan HE dan (B) pewarnaan Mallory. P1 (Normal), P4 (0.1 ml CCl₄/kg bb 3x seminggu), P5 (0.1 ml CCl₄/kg bb 2x seminggu) [*Liver pathology scoring index (A) HE staining and (B) Mallory staining. P1 (Normal), P4 (0.1 ml CCl₄/kg BW 3 times a week), P5 (0.1 ml CCl₄/kg BW twice a week)*]

Keterangan: Grafik dengan *superscript* yang sama menunjukkan tidak terdapat beda nyata signifikan pada uji Duncan ($p = 0.05$).

Note: The graph with the same *superscript* shows no significant difference in the Duncan test ($p = 0.05$).

pengukuran enzim hati pada kelompok P5 yang meningkat secara konsisten selama enam minggu perlakuan.

Kerusakan membran sel hati dapat menyebabkan keluarnya enzim-enzim dari sel hati (hepatosit) kemudian masuk ke dalam aliran darah. Enzim hati meningkat dalam darah diakibatkan telah terjadinya kerusakan hati yang parah sehingga enzim keluar dari sel hati (Devi *et al.*, 2010). Kadar enzim hati merupakan indeks sensitif dalam evaluasi kerusakan sel-sel hati pada tikus yang diberi CCl₄. Venukumar dan Latha (2002) pada penelitiannya dengan tikus yang diberi CCl₄ 1 ml/kg bb menghasilkan peningkatan terhadap nilai aktivitas enzim hati dalam darah dibandingkan dengan kontrol normalnya. Enzim hati dapat dijadikan penanda yang cukup optimal dalam kerusakan hati akibat toksin yang masuk ke dalam tubuh seperti CCl₄ (Jeon *et al.*, 2003; Khan *et al.*, 2012). Selain itu, terdapat korelasi positif antara peningkatan aktivitas kadar enzim hati dengan gangguan fungsi hati yang dapat dievaluasi dengan gambaran histopatologi.

Kadar Malondialdehyde (MDA) dan Gluthathion (GSH) Hati

MDA merupakan hasil dari proses peroksidasi lipid akibat terjadi ketidakseimbangan antara radikal bebas dengan antioksidan dalam tubuh. Ketika kadar MDA meningkat, maka salah satu antioksidan endogen seperti GSH akan menurun. Ketika terjadi ketidak seimbangan antara antioksidan dan radikal bebas dalam tubuh, maka metabolisme tubuh terganggu dan dapat dijadikan tanda telah terjadi kerusakan sel hati (Devi *et al.*, 2010).

Daya proteksi suatu senyawa terhadap radikal bebas dapat dinilai dalam menghambat atau meredam peroksidasi lipid dan meningkatkan antioksidan endogen. Peroksidasi lipid dapat menghasilkan sejumlah senyawa turunan terutama golongan aldehyd yang bersifat toksik (Arafah 2005; Zainuri dan Wanandi 2012). Hasil pengukuran kadar MDA dan GSH hati (Tabel 4) menunjukkan kelompok P5 memiliki nilai MDA yang berbeda nyata ($P < 0.05$) dibandingkan dengan kelompok perlakuan lain. Hal ini terjadi karena

proses peroksidasi lipid pada tikus kelompok P5 yang diberi CCl₄ terus berlanjut dan tidak ada antioksidan eksogen masuk ketika antioksidan endogen menurun. Khan *et al.* (2012) dan Maiti *et al.* (2007) menyatakan ketika GSH dalam sel menurun, maka detoksifikasi sel terhadap radikal bebas mengalami penurunan.

Persentase kematian hewan model

Faktor utama penyebab tingginya persentase kematian hewan adalah tingkat konsentrasi CCl₄ dan intensitas pemberian CCl₄. Konsentrasi CCl₄ yang tinggi dengan persentase kematian yang besar terhadap hewan uji terjadi pada kelompok P2 dan P3. Intensitas pemberian yang cukup banyak (tiga kali seminggu) pada P4 berdampak sangat toksik bagi hewan model. Dilihat dari persentase kematian hewan model, maka dosis dan intensitas pemberian CCl₄ yang optimal adalah pada kelompok P5 dengan persentase kematian yang kecil.

Pada penelitian ini data persentase kematian tikus akan dijadikan dasar pembuatan histopatologi hati. Tingkat konsentrasi agen perusak hati (Venukumar dan Latha 2002; Khan *et al.*, 2012) dan intensitas pemberian (Jeon *et al.*, 2002) dapat mempercepat kerusakan sel hati dan berdampak pada kematian. Pembuatan hewan model fibrosis hati dengan kondisi kerusakan sel hati yang cepat dan persentase kematian yang tinggi merupakan kegagalan dalam pembentukan permodelan fibrosis hati secara *in vivo*.

Makroanatomi hati

Induksi CCl₄ pada tikus dapat mempengaruhi tekstur atau struktur lobus organ hati (Khan *et al.*, 2012). Terjadinya perbedaan warna dan tekstur hati dari kelompok perlakuan CCl₄ dibandingkan dengan kelompok normal (P1) disebabkan adanya biotransformasi CCl₄ di dalam sel hati. CCl₄ dapat bereaksi membentuk radikal triklorometil (CCl₃·) dan radikal triklorometil peroksil (CCl₃O₂·) yang bersifat lebih reaktif (sebagai radikal bebas). Radikal bebas yang sangat reaktif di dalam tubuh dapat menyebabkan gangguan terhadap homeostasis sehingga dapat merusak sel hati (Panjaitan, 2008). Kerusakan sel hati yang terus menerus akan berdampak pada kematian sel (Boll *et al.*, 2001; Weber *et al.*, 2003;

Battaer *et al.*, 2003). Adanya kelainan atau perubahan pada struktur lobus hati merupakan awal terjadinya kerusakan organ hati yang akan berlanjut menuju fibrosis kemudian yang terparah adalah dapat menyebabkan sirosis hati (Battaer *et al.*, 2003; Battaller dan Brenner 2005). Induksi CCl₄ sebanyak 0,1 ml/kg bb (P4 dan P5) berdasarkan gambaran makroanatomi hati (dibandingkan dengan P1) dapat menyebabkan lobus-lobus hati mengalami kerusakan, namun kerusakan tidak seluas seperti kelompok perlakuan P2 dan P3.

Evaluasi histopatologi hati

CCl₄ merupakan penyebab terjadinya patologi sel hati (Gambar 3) yang meliputi sel *balloning* (Merat *et al.*, 2010), *steatosis* (Venukumar dan Latha 2002;), akumulasi sel radang (Gagne *et al.*, 1996) dan penumpukan kolagen (Gerling *et al.*, 1996; Ghatak *et al.*, 2011). *Steatosis* dicirikan pada gambaran mikroskopis sel hati yang membentuk rongga-rongga putih bulat atau oval dengan dinding yang jelas (Hubscher, 2006; Merat *et al.*, 2010). Sel *ballooning* digambarkan seperti sel yang mengalami perbesaran dengan inti yang masih ada, namun terkadang inti sudah dalam keadaan piknotik atau mengalami pengecilan maupun pembengkakan (Merat *et al.*, 2010). Sel inflamasi atau sel radang merupakan sel dengan banyak atau poli dan mononukleus, digambarkan seperti bulatan hitam pekat (Gagne *et al.*, 1996).

Steatosis, sel *balloning*, dan sel radang merupakan gambaran patologi pada sel hati yang disebabkan adanya gangguan pada metabolisme lipid hati akibat CCl₄ (Venukumar dan Latha 2002; Panjaitan 2008). Di Sario *et al.* (2004) menyebutkan bahwa sel radang akan bermigrasi pada jaringan yang mengalami kerusakan. Selain tiga patologi sel hati tersebut, terdapat patologi yang khas pada fibrosis hati yaitu adanya kolagen. Kolagen merupakan salah satu *extracellular matrix* (ECM) yang timbul akibat kerusakan jaringan hati. Akumulasi kolagen pada hati mengindikasikan telah terjadi kerusakan fungsi hati dan merupakan salah satu penyebab dari fibrosis hati (Gerling *et al.*, 1996; Tang *et al.*, 2012). Fibrosis hati merupakan gangguan fungsi hati akibat sel

parenkim hati rusak dan diganti dengan kolagen (Betaller dan Brenner 2005). Kolagen terakumulasi akibat dari kerusakan sel hati dan merupakan karakterisasi dari sebagian besar penyakit hati kronis (Betaller *et al.*, 2003).

Hasil pengamatan histologi dengan pewarnaan HE menunjukkan bahwa P1 sebagai kelompok normal tidak terdapat gejala *steatosis*, sedangkan P4 dan P5 dengan pemberian CCl₄ 10% sebanyak 1 ml/kg bb menunjukkan adanya *steatosis* (Gambar 3). *Steatosis* merupakan gambaran patologi berupa akumulasi lemak di dalam sel hati yang disebabkan adanya gangguan pada metabolisme lipid di hati akibat CCl₄ (Panjaitan, 2008). Histologi P4 menunjukkan *steatosis* yang cukup banyak dibandingkan dengan P5, hal ini dikarenakan P4 mendapatkan CCl₄ lebih sering dari pada P5, yaitu tiga kali seminggu selama enam minggu perlakuan.

Pewarnaan histologi dengan mallory dilakukan untuk melihat jaringan kolagen yang terbentuk sebagai tanda telah terjadinya fibrosis hati. Hasil evaluasi dengan pewarnaan mallory menunjukkan P1 tidak terdapat jaringan kolagen (normal), sedangkan P4 dan P5 sel hati dikelilingi oleh formasi jaringan kolagen yang terlihat jelas (Gambar 4). Berdasarkan evaluasi Garling *et al.* (1996) jaringan kolagen P4 berada pada tahap empat, yaitu hati mendekati sirosis lengkap (pembentukan kolagen dengan septa yang tebal dan bernodul), sedangkan P5 berada pada tahap tiga, yaitu peningkatan jaringan kolagen dengan septa lengkap yang tipis. Terlihat banyaknya serabut kolagen pada sel hati hasil pewarnaan mallory menunjukkan telah terjadi fibrosis hati. Fibrosis hati dengan kondisi sel hati yang dipenuhi oleh kolagen dapat disebabkan karena ketidakseimbangan antara radikal bebas (oksidan) dan antioksidan dalam tubuh (Devi *et al.*, 2010; Foo *et al.*, 2011).

KESIMPULAN

Pemberian CCl₄ pada dosis 10% sebanyak 1 ml/kg bb dua kali seminggu selama enam minggu, mampu menciptakan kondisi model hewan fibrosis hati yang optimal dengan tingkat kematian yang rendah.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kami ucapkan kepada Pusat Penelitian dan Penerbitan (Puslitpen) – LPPM, UIN Syarif Hidayatullah Jakarta atas kepercayaannya dalam memberikan pendanaan penelitian dengan nomor SK: B-044/LP2M-PUSLITPEN/TL.03/07/2019. Terima kasih juga kepada Direktur Pusat Teknologi Farmasi dan Medika (PTFM) – BPPT, telah mengizinkan dalam penggunaan sarana laboratorium.

DAFTAR PUSTAKA

- Arafah, E., 2005. Perlindungan dan efek penyembuhan sediaan bangle (*Zingiber cassumunor* Roxb.) terhadap peradangan hati tikus serta mekanismenya pada sel makrofag dan limfosit. *Disertasi*. Bogor (ID): Institut Pertanian Bogor.
- Bataller, R., North, K.E. and Brenner, D.A., 2003. Genetic polymorphisms and the progreeion of liver fibrosis: a critical appraisal. *Hepatology*, 37, pp. 493–503. doi:10.1053/jhep.2003.50127.
- Bataller, R. and Brenner D.A., 2005. Liver Fibrosis. *Journal of Clinical Investigation*, 115, pp. 209–218. doi:10.1172/JCI200524282.
- Boll, M., Weber, L.W.D., Becker, E. and Stampfl, A., 2001. Mechanism of Carbon Tetrachloride-Induced Hepatotoxicity: Hepatocellular Damage by Reactive Carbon Tetrachloride Metabolites. *Naturforsch*, 56, pp. 649–659.
- Devi, S.L., Viswanathan, P. and Anuradha, C.V., 2010. Regression of liver fibrosis by taurine in rats fed alcohol: effects on collagen accumulation, selected cytokines and stellate cell activation. *European Journal of Pharmacology*, 647, pp. 161–170. doi:10.1016/j.ejphar.2010.08.011.
- Di Sario, A., Bendia, E., Macarri, G., Candelaresi, C., Taffetani, S., Marzioni, M., Omenetti, A., De Minicis, S., Trozzi, L. and Benedetti, A., 2004. The anti-fibrotic effect of pirfenidone in rat liver fibrosis is mediated by downregulation of procollagen $\alpha 1(I)$, TIMP-1 and MMP-2. *Digestive and liver Disease*. 36, pp. 744–751. doi:10.1016/j.dld.2004.05.012.
- Edward, Z., 2009. The function utilization of gambier (*Uncaria gambir*) as the hepatoprotector. *J. Rts.Kim*. 2(2), pp. 1–7.
- Foo, N.P., Lin, S.H., Lee, Y.H., Wu, M.J. and Wang, Y.J., 2011. A-Lipoic acid inhibits liver fibrosis through the attenuation of ROS-triggered signaling in hepatic stellate cells activated by PDGF and TGF- β . *Toxicology*. 282, pp. 39–46. doi:10.1016/j.tox.2011.01.009.
- Gagne, J.M., Weiss, D.J. and Armstrong, P.J., 1996. Histopatologic evaluation of feline inflammatory liver disease. *Veterinary Pathology*, 33, pp. 521–526.
- Gerling, B., Becker, M., Waldschmidt, J., Rehmann, M. and Schuppan, D., 1996. Elevated serum aminoterminal procollagen type-III-peptide parallels collagen accumulation in rats with secondary biliary fibrosis. *Journal of Hepatology*, 25, pp. 79–84.
- Ghatak, S., Biswas, A., Dhali, G.K., Chowdhury, A., Boyer, J.L. and Santra, A., 2011. Oxidative stress and hepatic stellate cell activation are key events in arsenic induced liver fibrosis in mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 251, pp. 59–69.
- Hubscher, S.G., 2006. Histological assessment of non-alcoholic fatty liver disease. *Histopathology*, 49, pp. 450–456. doi:10.1111/j.1365-2559-2006.0241.6.x.
- Humason, G.L., 1972. *Animal Tissue Techniques*. 3rd Edition. San Fransisco: W. H. Freeman and Company. pp. 173–177.
- Inoue, T., Ando, K. and Kikugawa, K., 1998. Specific determination of malonaldehyde by n-methyl-2-phenylindole or thiobarbituric acid. *JAOCS*, 75(5), pp. 597–600.
- Jeon, T.I., Hwang, S.G., Park, N.G., Jung, Y.R., Shin, S.I., Choi, S.D. and Park, D.K., 2003. Antioxidative effect of chitosan on chronic carbon tetrachloride induced hepatic injury in rats. *Toxicology*, 187, pp. 67–73. doi:10.1016/S0300-483X(03)00003-9.
- Khan R.A., Khan M.R., Ahmed M., Sahreen S., Shah N.A., Shah M.S., Bokhari J., Rashid U., Ahmad B. and Jan S. 2012. Hepatoprotection with a chloroform extract of *Launaea procumbens* against CCl4-induced injuries in rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 12, p. 114.
- Kiernan, J.A., 2008. *Histological and Histochemical Methods. Theory and Practice*. 4th Edition. Canada: Pergamon Press. pp. 90–97.
- Ko, W.S., Hsu, S.L., Chyau, C.C., Chen, K.C. and Peng, R.Y., 2010. Compound cordyceps TCM-700C exhibits potent hepatoprotective capability in animal model. *Fitoterapia*, 81, pp. 1–7. doi:10.1016/j.fitote.2009.06.018.
- Maiti, K., Mukherjee, K., Gantait, A., Saha, B.P. and Mukherjee, P.K., 2006. Curcumin-phospholipid complex: preparation, therapeutic ecaluation and pharmacokinetic study in rats. *International Journal of Pharmaceutics*, 330, pp. 155–163. doi:10.1016/j.ijpharm.2006.09.025.
- Mansour, H.H., Hafez, H.H. and Fahmy, N.M., 2006. Silymarin modulates cisplatin-induced oxidative stress and hepatotoxicity in rats. *Journal of Biochemistry and Molecular Biology*. 39(6), pp. 656–661.
- Merat, S., Sameni, F.K., Nourai, M., Derakhsan, M.H., Tavangar, S.M. and Mossaffa, S., 2010. A modification of the brunt system for scoring liver histology of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Archives of Iranian Medicine*, 13(1), pp. 38–44.
- Panjaitan, R.G.P., 2008. Pengujian aktivitas hepatoprotektor akar pasak bumi (*Eurycoma longifolia* Jack.) *Disertasi*. Bogor (ID): Institut Pertanian Bogor.
- Presnell, M.J. and Schreibman, M.P., 1997. *Humason's Animal Tissue Techniques*. 5th Edition. Canada: Johns Hopkins University Press. pp. 173–177.
- Tang, L.X., He, R.H., Yang, G., Tan, J.J., Zhou, L., Meng, X.M., Huang, X.R. and Lan, H.Y., 2012. Asiatic acid inhibits liver fibrosis by blocking TGF- β /smad signaling in vivo and in vitro. *PlosONE*, 7(2), p.e31350. doi:10.1371/journal.pone.0031350.
- Venukumar, M.R. and Latha, M.S., 2002. Hepatoprotective effect of the methanolic of *Curculigo orchoides* in CCl4-treated male rats. *Indian Journal of Pharmacology*, 34, pp. 269–275.
- Weber, L.W.D., Boll, M. and Stampfl, A., 2003. Hepatotoxicity and Mechanism of Action of Haloalkanes: Carbon Tetrachloride as A Toxicological model. *Toxicology*, 33(2), pp. 105–1036.
- Zainuri, M. dan Wanandi, S.I., 2012. Aktivitas spesifik manganese superoxide dismutase (MnSOD) dan katalase pada hati tikus yang diinduksi hipoksia sistemik: hubungannya dengan kerusakan oksidatif. *Media Litbang Kesehatan*, 22(2), pp. 87–92.

Pedoman Penulisan Naskah Berita Biologi

Berita Biologi adalah jurnal yang menerbitkan artikel kemajuan penelitian di bidang biologi dan ilmu-ilmu terkait di Indonesia. Berita Biologi memuat karya tulis ilmiah asli berupa makalah hasil penelitian, komunikasi pendek dan tinjauan kembali yang belum pernah diterbitkan atau tidak sedang dikirim ke media lain. Masalah yang diliput harus menampilkan aspek atau informasi baru.

Tipe naskah

- 1. Makalah lengkap hasil penelitian (*original paper*)**
Naskah merupakan hasil penelitian sendiri yang mengangkat topik yang *up to date*. Tidak lebih dari 15 halaman termasuk tabel dan gambar. Pencantuman lampiran seperlunya, namun redaksi berhak mengurangi atau meniadakan lampiran.
- 2. Komunikasi pendek (*short communication*)**
Komunikasi pendek merupakan makalah hasil penelitian yang ingin dipublikasikan secara cepat karena hasil temuan yang menarik, spesifik dan atau baru, agar dapat segera diketahui oleh umum. Hasil dan pembahasan dapat digabung.
- 3. Tinjauan kembali (*review*)**
Tinjauan kembali merupakan rangkuman tinjauan ilmiah yang sistematis-kritis secara ringkas namun mendalam terhadap topik penelitian tertentu. Hal yang ditinjau meliputi segala sesuatu yang relevan terhadap topik tinjauan yang memberikan gambaran '*state of the art*', meliputi temuan awal, kemajuan hingga issue terkini, termasuk perdebatan dan kesenjangan yang ada dalam topik yang dibahas. Tinjauan ulang ini harus merangkum minimal 30 artikel.

Struktur naskah

- 1. Bahasa**
Bahasa yang digunakan adalah Bahasa Indonesia atau Inggris yang baik dan benar.
- 2. Judul**
Judul diberikan dalam bahasa Indonesia dan Inggris. Judul ditulis dalam huruf tegak kecuali untuk nama ilmiah yang menggunakan bahasa latin. Judul harus singkat, jelas dan mencerminkan isi naskah dengan diikuti oleh nama serta alamat surat menyurat penulis dan alamat email. Nama penulis untuk korespondensi diberi tanda amplop cetak atas (*superscript*). Jika penulis lebih dari satu orang bagi pejabat fungsional penelitian, pengembangan agar menentukan status sebagai kontributor utama melalui penandaan simbol dan keterangan sebagai kontributor utama dicatatkan kaki di halaman pertama artikel.
- 3. Abstrak**
Abstrak dibuat dalam dua bahasa, bahasa Indonesia dan Inggris. Abstrak memuat secara singkat tentang latar belakang, tujuan, metode, hasil yang signifikan, kesimpulan dan implikasi hasil penelitian. Abstrak berisi maksimum 200 kata, spasi tunggal. Di bawah abstrak dicantumkan kata kunci yang terdiri atas maksimum enam kata, dimana kata pertama adalah yang terpenting. Abstrak dalam Bahasa Inggris merupakan terjemahan dari Bahasa Indonesia. Editor berhak untuk mengedit abstrak demi alasan kejelasan isi abstrak.
- 4. Pendahuluan**
Pendahuluan berisi latar belakang, permasalahan dan tujuan penelitian. Perlu disebutkan juga studi terdahulu yang pernah dilakukan terkait dengan penelitian yang dilakukan.
- 5. Bahan dan cara kerja**
Bahan dan cara kerja berisi informasi mengenai metode yang digunakan dalam penelitian. Pada bagian ini boleh dibuat sub-judul yang sesuai dengan tahapan penelitian. Metode harus dipaparkan dengan jelas sesuai dengan standar topik penelitian dan dapat diulang oleh peneliti lain. Apabila metoda yang digunakan adalah metoda yang sudah baku cukup ditulis sitasinya dan apabila ada modifikasi maka harus dituliskan dengan jelas bagian mana dan hal apa yang dimodifikasi.
- 6. Hasil**
Hasil memuat data ataupun informasi utama yang diperoleh berdasarkan metoda yang digunakan. Apabila ingin mengacu pada suatu tabel/grafik/diagram atau gambar, maka hasil yang terdapat pada bagian tersebut dapat diuraikan dengan jelas dengan tidak menggunakan kalimat 'Lihat Tabel 1'. Apabila menggunakan nilai rata-rata maka harus menyertakan pula standar deviasinya.
- 7. Pembahasan**
Pembahasan bukan merupakan pengulangan dari hasil. Pembahasan mengungkap alasan didapatkannya hasil dan arti atau makna dari hasil yang didapat tersebut. Bila memungkinkan, hasil penelitian ini dapat dibandingkan dengan studi terdahulu.
- 8. Kesimpulan**
Kesimpulan berisi informasi yang menyimpulkan hasil penelitian, sesuai dengan tujuan penelitian, implikasi dari hasil penelitian dan penelitian berikutnya yang bisa dilakukan.
- 9. Ucapan terima kasih**
Bagian ini berisi ucapan terima kasih kepada suatu instansi jika penelitian ini didanai atau didukung oleh instansi tersebut, ataupun kepada pihak yang membantu langsung penelitian atau penulisan artikel ini.
- 10. Daftar pustaka**
Tidak diperkenankan untuk mensitasi artikel yang tidak melalui proses *peer review*. Apabila harus menyitir dari "laporan" atau "komunikasi personal" dituliskan '*unpublished*' dan tidak perlu ditampilkan di daftar pustaka. Daftar pustaka harus berisi informasi yang *up to date* yang sebagian besar berasal dari *original papers* dan penulisan terbitan berkala ilmiah (nama jurnal) tidak disingkat.

Format naskah

- Naskah diketik dengan menggunakan program Microsoft Word, huruf New Times Roman ukuran 12, spasi ganda kecuali Abstrak spasi tunggal. Batas kiri-kanan atas-bawah masing-masing 2,5 cm. Maksimum isi naskah 15 halaman termasuk ilustrasi dan tabel.
- Penulisan bilangan pecahan dengan koma mengikuti bahasa yang ditulis menggunakan dua angka desimal di belakang koma. Apabila menggunakan Bahasa Indonesia, angka desimal ditulis dengan menggunakan koma (,) dan ditulis dengan menggunakan titik (.) bila menggunakan bahasa Inggris. Contoh: Panjang buku adalah 2,5 cm. Length of the book is 2.5 cm. Penulisan angka 1-9 ditulis dalam kata kecuali bila bilangan satuan ukur, sedangkan angka 10 dan seterusnya ditulis dengan angka. Contoh lima orang siswa, panjang buku 5 cm.
- Penulisan satuan mengikuti aturan *international system of units*.
- Nama takson dan kategori taksonomi ditulis dengan merujuk kepada aturan standar yang diakui. Untuk tumbuhan menggunakan *International Code of Botanical Nomenclature* (ICBN), untuk hewan menggunakan *International Code of Zoological Nomenclature* (ICZN), untuk jamur *International Code of Nomenclature for Algae, Fungi and Plant* (ICFAFP), *International Code of Nomenclature of Bacteria* (ICNB), dan untuk organisme yang lain merujuk pada kesepakatan Internasional. Penulisan nama takson lengkap dengan nama author hanya dilakukan pada bagian deskripsi takson, misalnya pada naskah taksonomi. Penulisan nama takson untuk bidang lainnya tidak perlu menggunakan nama author.
- Tata nama di bidang genetika dan kimia merujuk kepada aturan baku terbaru yang berlaku.
- Untuk range angka menggunakan en dash (–), contohnya pp.1565–1569, jumlah anak-anak berkisar 7–8 ekor. Untuk penggabungan kata menggunakan hyphen (-), contohnya: masing-masing.
- Ilustrasi dapat berupa foto (hitam putih atau berwarna) atau gambar tangan (*line drawing*).
- Tabel
Tabel diberi judul yang singkat dan jelas, spasi tunggal dalam bahasa Indonesia dan Inggris, sehingga Tabel dapat berdiri sendiri. Tabel diberi nomor urut sesuai dengan keterangan dalam teks. Keterangan Tabel diletakkan di bawah Tabel. Tabel tidak dibuat tertutup dengan garis vertikal, hanya menggunakan garis horisontal yang memisahkan judul dan batas bawah.

8. Gambar
Gambar bisa berupa foto, grafik, diagram dan peta. Judul gambar ditulis secara singkat dan jelas, spasi tunggal. Keterangan yang menyertai gambar harus dapat berdiri sendiri, ditulis dalam bahasa Indonesia dan Inggris. Gambar dikirim dalam bentuk .jpeg dengan resolusi minimal 300 dpi, untuk *line drawing* minimal 600dpi.
9. Daftar Pustaka
Sitasi dalam naskah adalah nama penulis dan tahun. Bila penulis lebih dari satu menggunakan kata 'dan' atau *et al.* Contoh: (Kramer, 1983), (Hamzah dan Yusuf, 1995), (Premachandra *et al.*, 1992). Bila naskah ditulis dalam bahasa Inggris yang menggunakan sitasi 2 orang penulis maka digunakan kata 'and'. Contoh: (Hamzah and Yusuf, 1995). Jika sitasi beruntun maka dimulai dari tahun yang paling tua, jika tahun sama maka dari nama penulis sesuai urutan abjad. Contoh: (Anderson, 2000; Agusta *et al.*, 2005; Danar, 2005). Penulisan daftar pustaka, sebagai berikut:
 - a. **Jurnal**
Nama jurnal ditulis lengkap.
Agusta, A., Maehara, S., Ohashi, K., Simanjuntak, P. and Shibuya, H., 2005. Stereoselective oxidation at C-4 of flavans by the endophytic fungus *Diaporthe* sp. isolated from a tea plant. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 53(12), pp.1565–1569.
 - b. **Buku**
Anderson, R.C. 2000. *Nematode Parasites of Vertebrates, Their Development and Transmission*. 2nd ed. CABI Publishing, New York. pp. 650.
 - c. **Prosiding atau hasil Simposium/Seminar/Lokakarya.**
Kurata, H., El-Samad, H., Yi, T.M., Khammash, M. and Doyle, J., 2001. Feedback Regulation of the Heat Shock Response in *Eschericia coli*. *Proceedings of the 40th IEEE Conference on Decision and Control*. Orlando, USA. pp. 837–842.
 - d. **Makalah sebagai bagian dari buku**
Sausan, D., 2014. Keanekaragaman Jamur di Hutan Kabungolor, Tau Lumbis Kabupaten Nunukan, Kalimantan Utara. Dalam: Irham, M. & Dewi, K. eds. *Keanekaragaman Hayati di Beranda Negeri*. pp. 47–58. PT. Eaststar Adhi Citra. Jakarta.
 - e. **Thesis, skripsi dan disertasi**
Sundari, S., 2012. Soil Respiration and Dissolved Organic Carbon Efflux in Tropical Peatlands. *Dissertation*. Graduate School of Agriculture. Hokkaido University. Sapporo. Japan.
 - f. **Artikel online.**
Artikel yang diunduh secara online ditulis dengan mengikuti format yang berlaku untuk jurnal, buku ataupun thesis dengan dilengkapi alamat situs dan waktu mengunduh. Tidak diperkenankan untuk mensitasi artikel yang tidak melalui proses peer review misalnya laporan perjalanan maupun artikel dari laman web yang tidak bisa dipertanggung jawabkan kebenarannya seperti wikipedia.
Himman, L.M., 2002. A Moral Change: Business Ethics After Enron. San Diego University Publication. <http://ethics.sandiego.edu/LMH/oped/Enron/index.asp>. (accessed 27 Januari 2008) bila naskah ditulis dalam bahasa inggris atau (diakses 27 Januari 2008) bila naskah ditulis dalam bahasa indonesia

Formulir persetujuan hak alih terbit dan keaslian naskah

Setiap penulis yang mengajukan naskahnya ke redaksi Berita Biologi akan diminta untuk menandatangani lembar persetujuan yang berisi hak alih terbit naskah termasuk hak untuk memperbanyak artikel dalam berbagai bentuk kepada penerbit Berita Biologi. Sedangkan penulis tetap berhak untuk menyebarkan edisi cetak dan elektronik untuk kepentingan penelitian dan pendidikan. Formulir itu juga berisi pernyataan keaslian naskah yang menyebutkan bahwa naskah adalah hasil penelitian asli, belum pernah dan tidak sedang diterbitkan di tempat lain serta bebas dari konflik kepentingan.

Penelitian yang melibatkan hewan dan manusia

Setiap naskah yang penelitiannya melibatkan hewan (terutama mamalia) dan manusia sebagai obyek percobaan/penelitian, wajib menyertakan '*ethical clearance approval*': yang dikeluarkan oleh badan atau pihak berwenang.

Lembar ilustrasi sampul

Gambar ilustrasi yang terdapat di sampul jurnal Berita Biologi berasal dari salah satu naskah yang dipublikasi pada edisi tersebut. Oleh karena itu, setiap naskah yang ada ilustrasinya diharapkan dapat mengirimkan ilustrasi atau foto dengan kualitas gambar yang baik dengan disertai keterangan singkat ilustrasi atau foto dan nama pembuat ilustrasi atau pembuat foto.

Proofs

Naskah *proofs* akan dikirim ke penulis dan penulis diwajibkan untuk membaca dan memeriksa kembali isi naskah dengan teliti. Naskah proofs harus dikirim kembali ke redaksi dalam waktu tiga hari kerja.

Pengiriman naskah

Naskah dikirim secara online ke website berita biologi: http://e-journal.biologi.lipi.go.id/index.php/berita_biologi

Alamat kontak

Redaksi Jurnal Berita Biologi, Pusat Penelitian Biologi-LIPI
Cibinong Science Centre, Jl. Raya Bogor Km. 46 Cibinong 16911
Telp: +61-21-8765067, Fax: +62-21-87907612, 8765063, 8765066,
Email: berita.biologi@mail.lipi.go.id
jurnalberitabiologi@yahoo.co.id atau
jurnalberitabiologi@gmail.com

BERITA BIOLOGI

Vol. 19(3B)

Isi (*Content*)

Desember 2020

P-ISSN 0126-1754
E-ISSN 2337-8751

TINJAUAN ULANG (*REVIEW*)

TEKNOLOGI PIRAMIDA GEN TANAMAN PADI DALAM MENGHADAPI PERUBAHAN IKLIM GLOBAL [Pyramiding Gene Technology in Rice to Anticipate the Impact of Global Climate Change]

Fatimah, Joko Prasetyono, dan Sustiprijatno 361 – 371

MEKANISME RESPON TANAMAN TERHADAP CEKAMAN KEKERINGAN

[The Mechanism of Plant Response to Drought Stress]

Dwi Setyo Rini, Budiarmo, Indra Gunawan, Radi Hidayat Agung, dan Rina Munazar 373 – 384

MAKALAH HASIL RISET (*ORIGINAL PAPERS*)

PERILAKU SINYAL AKUSTIK DAN VISUAL DARI KATAK JANTAN *Staurois gutattus* DI GUNUNG POTENG KALIMANTAN BARAT

[Behavior of Acoustic and Visual Signals From the Male Frog *Staurois gutattus* at Mountain Poteng West Kalimantan]

Mohamad Jakaria, Junardi, dan Riyandi 385 – 391

MONITORING KEANEKARAGAMAN JENIS BURUNG PADA BERBAGAI TUTUPAN LAHAN DI *CIBINONG SCIENCE CENTER (CSC)*, JAWA BARAT

[Monitoring of Bird Diversity in Various Land Cover in Cibinong Science Center (CSC), West Java]

Yohanna 393 – 409

Efektivitas Dosis Karbon Tetraklorida (CCl_4) Terhadap Tikus (*Rattus norvegicus* L.) Sebagai Hewan Model Fibrosis Hati

[The Effectiveness Of Carbon Tetrachloride (CCl_4) Dosage On Rats As Animal Model Liver Fibrosis]

Fahri Fahrudin, Sri Ningsih, Hajar Indra Wardhana, Dinda Rama Haribowo, dan Fathin Hamida 411– 422

LARVA TREMATODA PADA SIPUT AIR TAWAR DI AREAL PERSAWAHAN DAERAH ISTIMEWA YOGYAKARTA

[Trematode Larvae in Freshwater Snail on Rice Fields Area in Special Region of Yogyakarta]

Soenarwan Hery Poerwanto, Dian Antika Kusuma Dewi, dan Giyantolin 423 – 431

THE FUNCTIONAL CHARACTER OF *Auricularia auricula* CRUDE POLYSACCHARIDES: ANTIOXIDANT AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY

[Karakter Fungsional dari Ekstrak Kasar Polisakarida *Auricularia auricula*: Aktivitas Antioksidan dan Antibakteri]

Rizki Rabeca Elfirta dan Iwan Saskiawan 433 – 440

ISOLASI DAN KARAKTERISASI ISOLAT BAKTERI RESISTEN TEMBAGA DARI SUNGAI CISADANE [Isolation and Characterization of Copper Resistant Bacteria from Cisadane River]

Wahyu Irawati dan Candra Yulius Tahya 441 – 450

ANALISIS KERAGAMAN GENETIK AKSESI KEDELAI INTRODUKSI DARI WILAYAH SUBTROPIS BERBASIS MORFOLOGI DAN MOLEKULER

[Morphological and Molecular Based Genetic Diversity Assessment Among Soybean Accessions Introduced from Subtropical Areas]

Rerenstradika Tizar Terryana, Nickita Dewi Safina, Suryani, Kristianto Nugroho, dan Puji Lestari 451 – 465

EFEK SELENIUM OKSIKLORIDA TERHADAP AKTIVITAS IMUNOMODULATOR DARI EKSPOLI- SAKARIDA *Lactobacillus plantarum*

[Effect of Selenium Chloride on Immunomodulatory Activity of Exopolysaccharide by *Lactobacillus plantarum*]

Fifi Afiati, D.C. Agustina, S. Wiryowidagdo, Kusmiati, dan Atit Kanti 467 – 475

FLUKTUASI KEPADATAN MEGABENTOS DI PERAIRAN KENDARI, SULAWESI TENGGARA

[Density Fluctuation of Megabenthic Fauna in Kendari Waters, South-East Sulawesi]

Ucu Yanu Arbi, Paiga Hanurin Sawonua, dan Hendrik A.W. Cappenberg 477 – 489