



**PENGARUH INDUKSI RACUN UBUR-UBUR (*Physalia utriculus*)  
TERHADAP PERUBAHAN GAMBARAN MORFOLOGI ERITROSIT TIKUS  
WISTAR (*in vivo*) dan ERITROSIT MANUSIA (*in vitro*)**

**SKRIPSI**

Oleh

**Dewi Mukti Larasati  
NIM 102010101024**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS JEMBER  
2015**



**PENGARUH INDUKSI RACUN UBUR-UBUR (*Physalia utriculus*)  
TERHADAP PERUBAHAN GAMBARAN MORFOLOGI ERITROSIT TIKUS  
WISTAR (*in vivo*) dan ERITROSIT MANUSIA (*in vitro*)**

**SKRIPSI**

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat  
untuk menyelesaikan Program Studi Pendidikan Kedokteran (S1)  
dan mencapai gelar Sarjana Kedokteran

Oleh

**Dewi Mukti Larasati  
NIM 102010101024**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS JEMBER  
2015**

## PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Allah SWT, yang telah memberi limpahan rahmat dan hidayah-Nya sehingga saya mendapat kesempatan untuk hidup dan menuntut ilmu, beserta Nabi Muhammad SAW yang selalu menjadi tauladan saya;
2. Orang tua tercinta, Ayahanda Soegeng dan Ibunda Sudjiliswati, yang senantiasa telah membesarkan, mendidik, mendukung, serta memberikan kasih sayang dan do'a sehingga membantu saya menjadi manusia yang lebih baik dan kuat dalam menghadapi segala sesuatu. Senyum dan kebahagiaan mereka adalah harapan terbesarku;
3. Guru-guru tercinta mulai dari Taman Kanak-kanak hingga Perguruan Tinggi, yang telah mendidik dengan penuh kesabaran dan memberikan ilmu serta mencurahkan segala kemampuannya untuk membimbing saya;
4. Almamater Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

## MOTO

“Boleh jadi kamu membenci sesuatu, padahal ia amat baik bagimu, dan boleh jadi (pula) kamu menyukai sesuatu, padahal ia amat buruk bagimu; Allah mengetahui, sedang kamu tidak mengetahui”

(QS Al Baqarah ayat 216)<sup>1</sup>

“Keikhlasan dalam diri kalian muncul saat kalian tak tergoyahkan oleh pujian dan celaan orang lain, serta tak pernah mengharapkan sesuatu dari orang lain”

(Syekh ‘Abd al-Qadir al-Jaylani)<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Yayasan Penyelenggara Penerjemah/ Penafsir Al Qur’an. 1971. *Al Qur’an dan Terjemahan*. Saudi Arabia.

**PERNYATAAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Dewi Mukti Larasati

NIM : 102010101024

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Pengaruh Induksi Racun Ubur-Ubur (*Physalia utriculus*) Terhadap Perubahan Gambaran Morfologi Eritrosit Tikus Wistar (*in vivo*) dan Eritrosit Manusia (*in vitro*)” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali jika dalam pengutipan substansi disebutkan sumbernya, dan belum pernah diajukan pada institusi manapun, serta bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa adanya tekanan dan paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 10 Juli 2015  
Yang menyatakan,

Dewi Mukti Larasati  
NIM 102010101024

**SKRIPSI**

**PENGARUH INDUKSI RACUN UBUR-UBUR (*Physalia utriculus*)  
TERHADAP PERUBAHAN GAMBARAN MORFOLOGI ERITROSIT TIKUS  
WISTAR (*in vivo*) dan ERITROSIT MANUSIA (*in vitro*)**

Oleh

Dewi Mukti Larasati  
NIM 102010101024

Pembimbing :

Dosen Pembimbing Utama : dr. Al Munawir, M.Kes, Ph.D

Dosen Pembimbing Anggota : dr. Roni Prasetyo

**PENGESAHAN**

Skripsi berjudul “Pengaruh Induksi Racun Ubur-ubur (*Physalia utriculus*) Terhadap Perubahan Gambaran Morfologi Eritrosit Tikus Wistar (*in vivo*) dan Eritrosit Manusia (*in vitro*)” telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : Jumat, 10 Juli 2015

tempat : Fakultas Kedokteran Umum Universitas Jember

Tim Penguji:

Penguji I

Penguji II

dr. Rini Riyanti, Sp.PK  
NIP 19720328 199903 2 001

dr. Yudha Nurdian, M.Kes  
NIP 19711019 199903 1 001

Penguji III

Penguji IV

dr. Al Munawir, M.Kes, Ph.D  
NIP 19690901 199903 1 003

dr. Roni Prasetyo  
NIP 19680927 200501 1 001

Mengesahkan,  
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember

dr. Enny Suswati, M. Kes  
NIP 19700214 199903 2 001

## RINGKASAN

**Pengaruh Induksi Racun Ubur-ubur (*Physalia utriculus*) Terhadap Perubahan Gambaran Morfologi Eritrosit Tikus Wistar (*in vivo*) dan Eritrosit Manusia (*in vitro*)** : Dewi Mukti larasati: 102010101024; 55 halaman; Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Ubur-ubur merupakan salah satu jenis hewan air yang mematikan yang dapat ditemui hampir di setiap samudera di dunia. Siklus hidup ubur-ubur terdiri dari polip dan medusa. Ubur-ubur melindungi diri dan memakan mangsanya dengan menggunakan racun yang terdapat dalam tubuhnya. Salah satu jenis ubur-ubur penyengat yang menjadi penyebab tersering kematian di Indonesia adalah spesies *Physalia utriculus* yang dikenal dengan nama *Portuguese man-of-war* (King *et al.*, 2003). *Physalia utriculus* yang berukuran besar banyak ditemukan di Samudra Atlantik dan Laut Caribbean sedangkan *Physalia utriculus* yang berukuran kecil banyak ditemukan di Samudra Pasifik dan Samudra Hindia.

Racun *Physalia utriculus* diketahui dapat menyebabkan pelepasan kalium dari eritrosit dalam lima menit dilanjutkan dengan pecahnya eritrosit dalam dua puluh menit setelah masuknya racun ke dalam pembuluh darah (Yanagihara *et al.*, 2012). Racun *Physalia utriculus* menyebabkan berbagai gejala dari gejala local sampai gejala sistemik. Gejala local berupa lesi pada kulit yang muncul kurang dari lima menit setelah sengatan ubur-ubur. Lesi berupa eritema, pruritus, nyeri, bengkak, dan parastesi. Lesi juga dapat timbul terlambat, muncul beberapa hari setelah sengatan ubur-ubur berupa papul yang gatal. Gejala sistemik dapat muncul ketika terpapar racun ubur-ubur *Physalia utriculus* dalam dosis besar, berupa nyeri kepala, mual, lakrimasi, *nasal discharge*, vertigo, dan bisa mengarah ke syok anafilaktik (Alam dan Qasim, 1991).

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh induksi racun ubur-ubur (*physalia utriculus*) terhadap perubahan gambaran morfologi eritrosit tikus wistar (*in vivo*) dan eritrosit manusia (*in vitro*). Jenis peneltian ini adalah eksperimen dengan

pendekatan deskriptif. Penelitian ini dibagi menjadi 2 yaitu *in vivo* dan *in vitro*. Sampel penelitian adalah eritrosit tikus wistar (*in vivo*) dan eritrosit manusia (*in vitro*) dan protein bovin serum sebagai kontrol (*in vitro*). Jumlah kelompok pada penelitian ini adalah 6 kelompok, yaitu 2 kelompok *in vivo* dan 4 kelompok *in vitro*. Kelompok K (*in vivo*) kontrol (tanpa pemberian racun *Physalia utriculus*, tikus wistar diinjeksi dengan larutan PZ). Kelompok P (*in vivo*) perlakuan dengan pemberian racun *Physalia utriculus* pada tikus wistar dengan dosis 30 mg/kgBB secara intraperitoneal. Kemudian kelompok K1 (*in vitro*) eritrosit tanpa pengenceran dipapar dengan protein bovin serum 300µg/mL, kelompok K2 (*in vitro*) eritrosit dengan pengenceran dipapar dengan protein bovin serum 300µg/mL. Kelompok P1 (*in vitro*) eritrosit tanpa pengenceran dipapar dengan racun *Physalia utriculus* 300µg/mL. Kelompok P2 (*in vitro*) eritrosit dengan pengenceran dipapar dengan racun *Physalia utriculus* 300µg/mL. Pengamatan dilakukan menggunakan *Inverted Microscope*.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa induksi racun ubur-ubur (*Physalia utriculus*) memiliki pengaruh terhadap perubahan gambaran morfologi eritrosit tikus wistar (*in vivo*) dan eritrosit manusia (*in vitro*) namun perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap paparan racun terhadap perubahan morfologi bagian internal eritrosit dengan menggunakan TEM (*transmission electron microscope*). Selain itu juga belum diketahui tentang dampak perubahan morfologi eritrosit terhadap fungsi eritrosit. Sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut.

## PRAKATA

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Pengaruh Induksi Racun Ubur-ubur (*Physalia utriculus*) Terhadap Perubahan Gambaran Morfologi Eritrosit Tikus Wistar (*in vivo*) dan Eritrosit Manusia (*in vitro*)”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak, oleh karena itu penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. dr. Enny Suswati, M.Kes., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember atas segala fasilitas dan kesempatan yang diberikan selama menempuh pendidikan kedokteran di Universitas Jember;
2. dr. Al Munawir, M.Kes., Ph.D., selaku Dosen Pembimbing Utama dan dr. Roni Prasetyo., selaku Dosen Pembimbing Anggota yang telah banyak membantu dan meluangkan waktu, pikiran serta perhatiannya mulai dari awal pemilihan judul hingga akhir dalam penyusunan skripsi ini;
3. dr. Heni Fatmawati, M.Kes, dan dr. Wiwien Sugih Utami, M.Sc, selaku Dosen Pembimbing Akademik yang selalu mendampingi dan memberikan solusi serta motivasi agar saya senantiasa kuat dalam menjalankan berbagai kewajiban saya di Fakultas Kedokteran Universitas Jember;
4. dr. Sugiyanta, M.Ked, dr. Ancah Chaesarina, Ph.D., selaku koordinator KTI yang telah menyetujui penyusunan skripsi ini;
5. dr. Rini Riyanti, Sp.PK., selaku dosen penguji pertama dan dr. Yudha Nurdian, M.Kes., selaku dosen penguji kedua yang telah meluangkan waktu untuk memberikan kritik dan saran yang membangun dalam penyusunan skripsi ini;
6. Orang tua saya, Ayahanda Soegeng dan Ibunda Sudjiliswati serta kakak saya Jati Auliyaa dan Arief Auliyaa, keluarga besar saya, yang selalu memberikan kasih sayang, waktu, tenaga dan pikirannya untuk mendampingi saya dalam berbagai

kondisi. Terima kasih atas segala do'a dan kesabarannya dalam mendampingi saya;

7. Eko Arif Wicaksono yang selalu memberikan nasehat serta motivasi selama ini. Terima kasih atas kesabaran, kasih sayang, dan do'a yang telah diberikan.
8. Rekan penelitian saya, Vita Alfiatul Hasanah yang selalu memberikan semangat, kasih sayang, serta kesabarannya mulai dari awal pemilihan judul skripsi hingga akhir dari penyusunan skripsi. Terima kasih atas do'a dan kesetiiaannya dalam mendampingi saya;
9. Teman-teman seperjuangan Arif Dwi Cahyono, Devita Tuty Anggraini, Ika Sriwinarti, ibu kos dan teman-teman kos yang selalu memberikan semangat hingga akhir perjuangan;
10. Teman-teman angkatan 2010 yang selalu saling mendukung dan menjadi teman seperjuangan demi mendapat gelar sarjana kedokteran;
11. Kakak dan adik tingkat angkatan lain Fakultas Kedokteran Universitas Jember yang telah memberikan semangat tiada henti;
12. Kepada seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu atas bantuannya dalam menyelesaikan penelitian ini dan telah mendo'akan hingga akhir perjuangan penulisan skripsi ini.

Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmat-Nya, dan mampu membalas setiap butir kebbaikannya.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis menerima kritik dan saran dari pembaca sekalian. Akhirnya penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan.

Jember, 10 Juli 2015

Penulis

DAFTAR ISI

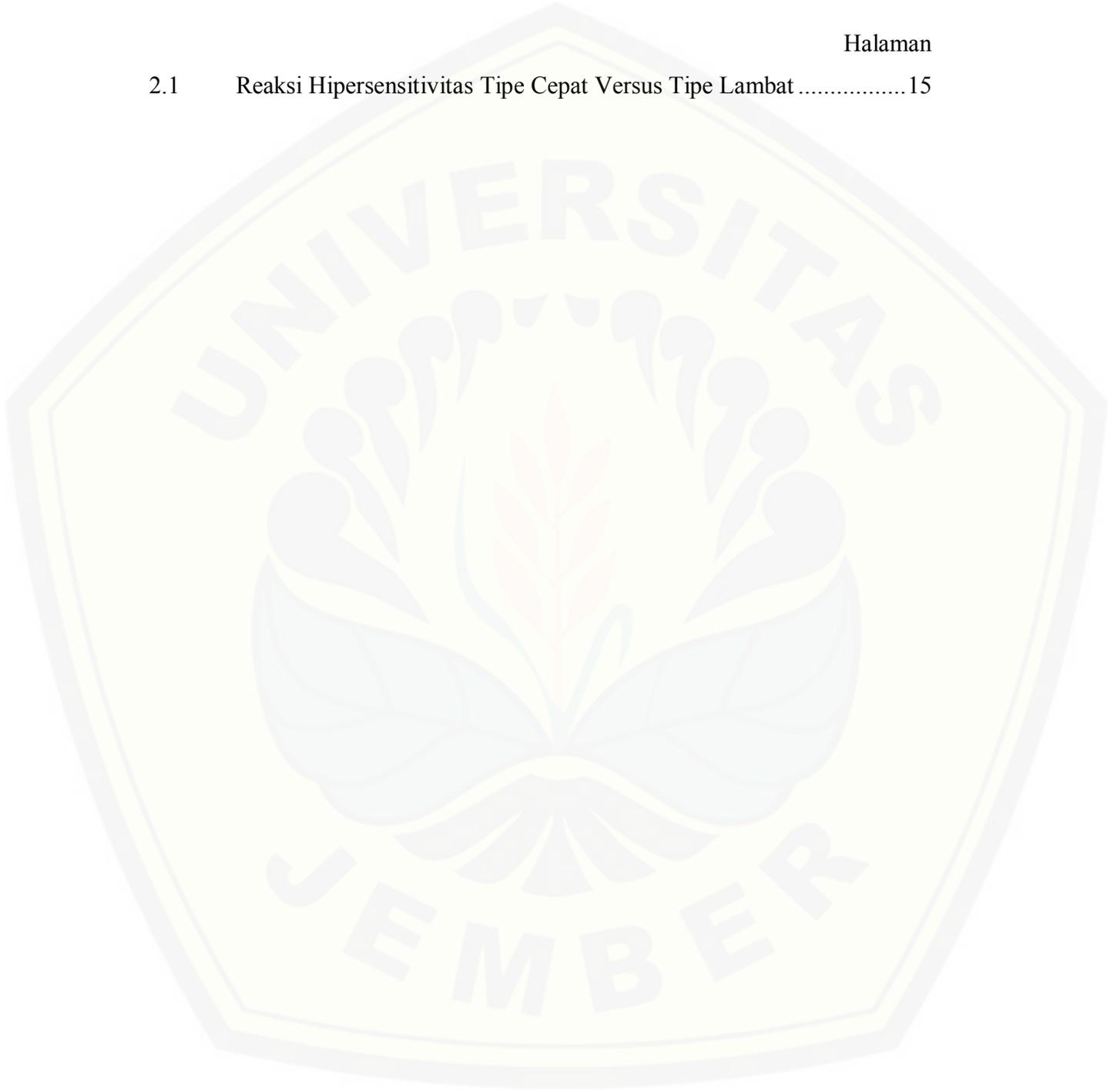
HALAMAN SAMPUL .....	i
HALAMAN JUDUL .....	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN .....	iii
HALAMAN MOTTO .....	iv
HALAMAN PERNYATAAN .....	v
HALAMAN PEMBIMBINGAN .....	vi
HALAMAN PENGESAHAN .....	vii
RINGKASAN .....	viii
PRAKATA .....	x
DAFTAR ISI .....	xiii
DAFTAR TABEL .....	xvi
DAFTAR GAMBAR .....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xviii
<b>BAB 1. PENDAHULUAN</b> .....	1
<b>1.1. Latar Belakang</b> .....	1
<b>1.2. Rumusan Masalah</b> .....	3
<b>1.3. Tujuan Penelitian</b> .....	3
<b>1.4. Manfaat Penelitian</b> .....	3
<b>BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	5
<b>2.1 Ubur-ubur</b> .....	5
2.1.1. Klasifikasi dan Morfologi .....	5
2.1.2. Siklus Hidup.....	7
2.1.3. Mekanisme Sengatan Ubur-ubur.....	8
<b>2.2 Ubur-ubur <i>Physalia utriculus</i></b> .....	9
2.2.1 Taksonomi dan Morfologi .....	9
2.2.2 Kandungan Racun dan Efek sengatan <i>Physalia utriculus</i> .....	11
2.2.3 Reaksi Imunologi .....	13

<b>2.3 Hematopoesis</b> .....	16
2.3.1. Eritrosit .....	19
2.3.2. Eritropoesis .....	19
<b>2.4 Darah</b> .....	21
2.4.1 Eritrosit .....	22
2.4.2 Hemolisis Eritrosit .....	24
<b>2.5 Degenerasi dan Kematian Sel</b> .....	24
<b>2.6 Kerangka Konseptual Penelitian</b> .....	27
<b>2.7 Hipotesis Penelitian</b> .....	28
<b>BAB 3. METODE PENELITIAN</b> .....	<b>29</b>
<b>3.1 Jenis Penelitian</b> .....	<b>29</b>
<b>3.2 Tempat Penelitian</b> .....	<b>29</b>
<b>3.3 Waktu Penelitian</b> .....	<b>29</b>
<b>3.4 Sampel</b> .....	<b>29</b>
<b>3.5 Variabel Penelitian</b> .....	<b>30</b>
3.5.1 Variabel Penelitian ( <i>in vivo</i> ) .....	30
3.5.2 Variabel Penelitian ( <i>in vitro</i> ) .....	31
<b>3.6 Definisi Operasional</b> .....	<b>31</b>
3.6.1 Definisi Operasional ( <i>in vivo</i> ) .....	31
3.6.2 Definisi Operasional ( <i>in vitro</i> ) .....	31
<b>3.7 Alat dan Bahan Uji yang Digunakan</b> .....	<b>32</b>
3.7.1 Alat .....	32
3.7.2 Bahan .....	32
<b>3.8 Prosedur Penelitian</b> .....	<b>32</b>
3.8.1 Persiapan Ubur-Ubur ( <i>Physalia utriculus</i> ) .....	33
3.8.2 Proses Isolasi Racun Ubur-Ubur ( <i>Physalia utriculus</i> ) .....	33
3.8.3 Preparasi Racun <u>Ubur-ubur</u> ( <i>Physalia utriculus</i> ) .....	34
3.8.4 Pengukuran Kadar Protein Ubur-Ubur ( <i>Physalia utriculus</i> )	34
3.8.5 Induksi Racun Ubur-ubur ( <i>Physalia utriculus</i> ) Tikus Wistar	

<i>(in vivo)</i> .....	35
3.8.6 Induksi Protein Bovin Serum (tidak beracun) ( <i>in vitro</i> ).....	35
3.8.7 Induksi Racun Ubur-ubur ( <i>Physalia utriculus</i> ) ( <i>in vitro</i> ).....	35
3.8.8 Pengamatan Histopatologi Hepar Tikus Wistar ( <i>in vivo</i> ).....	36
3.8.9 Pengamatan Morfologi Eritrosit Manusia ( <i>in vitro</i> ).....	36
<b>3.9 Alur Penelitian .....</b>	<b>37</b>
3.9.1 Skema Pengisolasian Racun Ubur-ubur ( <i>Physalia utriculus</i> )	37
3.9.2 Skema Pemberian Racun <i>Physalia utriculus</i> Tikus Wistar <i>(in vivo)</i> .....	39
3.9.3 Skema Pemberian Racun <i>Physalia utriculus</i> ( <i>in vitro</i> ) .....	40
<b>3.10 Uji Kelayakan Etik.....</b>	<b>41</b>
<b>BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>42</b>
<b>4.1 Hasil Penelitian .....</b>	<b>42</b>
4.1.1 Hasil Pengamatan Mikroskopik Eritrosit Tikus Wistar <i>(in vivo)</i> .....	42
4.1.2 Hasil Pengamatan Mikroskopik Eritrosit Manusia ( <i>in vitro</i> )	44
<b>4.2 Pembahasan .....</b>	<b>46</b>
<b>BAB 5. PENUTUP .....</b>	<b>49</b>
<b>5.1 Kesimpulan .....</b>	<b>49</b>
<b>5.2 Saran .....</b>	<b>49</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>50</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>53</b>

**DAFTAR TABEL**

	Halaman
2.1 Reaksi Hipersensitivitas Tipe Cepat Versus Tipe Lambat .....	15

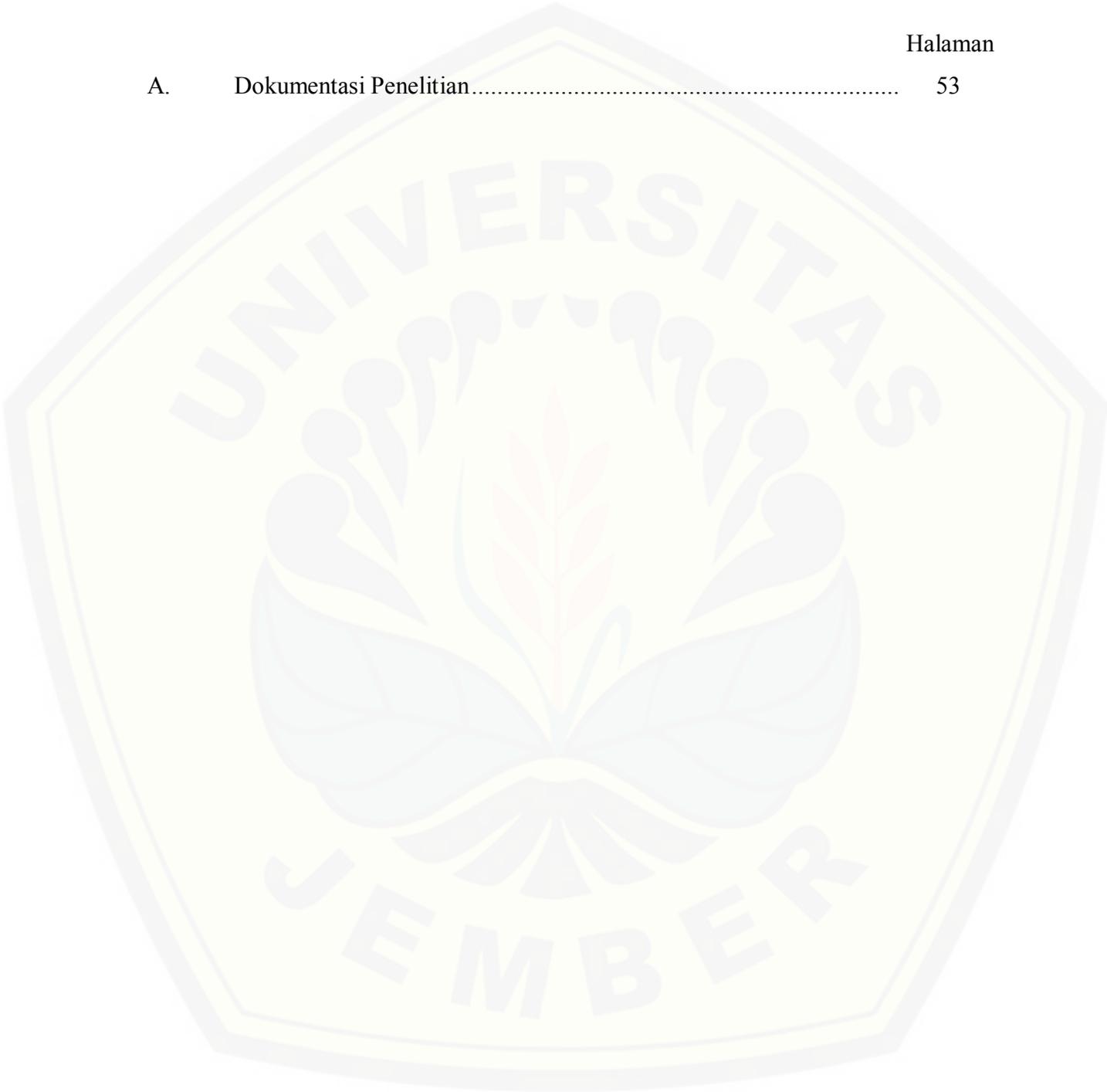


DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Siklus Hidup Ubur-ubur .....	8
2.2 Mekanisme Sengatan Ubur-ubur .....	9
2.3 <i>Physalia Utriculus</i> .....	10
2.4 <i>Pneumotophore</i> .....	11
2.5 <i>Dactylozoid, Gastrozoid, dan Gonozoid</i> .....	11
2.6 Sel-sel dalam Hematopoiesis .....	20
2.7 Gambaran Eritrosit Normal ( <i>Inverted Microscope</i> ) .....	23
2.8 Gambaran Eritrosit Normal (Mikroskop Elektron) .....	23
2.9 Skema Kerangka Konseptual .....	27
3.1 Skema Rancangan Penelitian ( <i>in vivo</i> ) .....	29
3.2 Skema Rancangan Penelitian ( <i>in vitro</i> ) .....	30
3.3 Skema Pengisolasian Racun Ubur-ubur <i>Physalia Utriculus</i> .....	37
3.4 Skema Pemberian Racun <i>Physalia Utriculus</i> pada Tikus Wistar ( <i>in vivo</i> ) .....	39
3.5 Skema Pemberian Racun <i>Physalia Utriculus</i> ( <i>in vitro</i> ) .....	40
4.1 Eritrosit normal dalam Pembuluh Darah Tikus Wistar .....	42
4.2 Eritrosit rusak dalam Pembuluh Darah Tikus Wistar .....	43
4.3 Eritrosit rusak dalam Pembuluh Darah Tikus Wistar .....	43
4.4 Macam-macam Gambaran Eritrosit Selama Pengamatan .....	45

**DAFTAR LAMPIRAN**

	Halaman
A. Dokumentasi Penelitian.....	53



## BAB 1. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Ubur-ubur (jellyfish) merupakan salah satu hewan laut filum *Cnidaria* atau *Coelenterata* yang mempunyai sel penyengat yang disebut cnidoblast. Di dalam alat pertahanan diri dari serangan musuh maupun untuk melumpuhkan calon mangsanya agar mudah ditangkap dan ditangani dalam proses pencernaan makanan. *Nematocyst* ini terletak pada permukaan tentakel atau dekat mulut. Salah satu jenis ubur-ubur penyengat yang menjadi penyebab tersering kematian di Indonesia adalah spesies *Physalia Utriculus* yang dikenal dengan nama *Portuguese man-of-war* (King, 2003). *Physalia Utriculus* yang berukuran besar banyak ditemukan di Samudra Atlantik dan Laut Caribbean sedangkan *Physalia Utriculus* yang berukuran kecil banyak ditemukan di Samudra Pasifik dan Samudra Hindia. Pelepasan tentakel *Physalia Utriculus* ke pantai itu sangat berbahaya karena tentakel ini mengandung *cnidoblast* yang berisi nematokista. Nematokista mengandung denticle dan mampu melakukan penetrasi pada dermis manusia.

Ubur-ubur *Physalia Utriculus* mempunyai racun yang berbahaya. Racun adalah zat yang dibuat oleh organisme hidup (tanaman, hewan dan bakteri tertentu) yang beracun atau berbahaya bagi manusia. Toksoid adalah sebuah racun bakteri yang dimodifikasi agar tidak beracun (umumnya dengan formaldehida), tetapi tetap memiliki kemampuan untuk merangsang pembentukan antiracun (antibodi) sehingga menghasilkan kekebalan aktif. Contohnya termasuk toksoid botulinum, tetanus, dan difteri. Beberapa racun dapat menjadi obat yang bermanfaat bila diambil dalam dosis yang tepat, tetapi beracun bila digunakan dalam jumlah berlebih. Kebanyakan racun yang menyebabkan masalah pada manusia dikeluarkan oleh bakteri. Racun *Physalia Utriculus* ini bersifat kardiotoxik, neurotoksik, muskulotoksik, menyebabkan nyeri kutaneus, dan membuat transport ion melewati membran plasma menjadi abnormal. Racun *Physalia Utriculus* juga memiliki efek local yaitu dengan mempengaruhi sistem integument. Pada kasus fatal, sengatan dapat menimbulkan gangguan jantung

dan paru, serta menimbulkan syok anafilaktik (Hoover, 2004). Menurut data-data di atas dapat disimpulkan bahwa racun *Physalia Utriculus* ini sangat mematikan karena menimbulkan efek toksik hampir di semua sistem tubuh.

Letak Indonesia yang berada di antara Samudra Hindia dan Samudra Pasifik menyebabkan populasi ubur-ubur di Indonesia cukup tinggi (Alam dan Qasim, 1991). Gelombang tinggi dan angin kencang yang terjadi saat musim kemarau menyebabkan ubur-ubur mendekati pantai sehingga kasus sengatan ubur-ubur mengalami peningkatan (Mujiono, 2011). Dalam kurun waktu 2005-2009, tiga belas kasus sengatan ubur-ubur dilaporkan terjadi di daerah Jawa, Bali, dan Bangka, tiga orang meninggal akibat sengatan ubur-ubur tersebut (Mujiono, 2011). Pada tanggal 8 sampai 16 agustus 2013, dilaporkan 617 orang tersengat ubur-ubur saat berekreasi di sepanjang pantai pesisir selatan Pulau Jawa, yaitu Pantai Papuma, Watu Ulo, dan Payangan, Jember, Pantai Tempusari, Lumajang, Pantai Balekambang, Malang, Pantai Teleng Ria, Pacitan, Pantai Suwuk, Kebumen, Pantai Parangtritis, Bantul, Jogjakarta, Pantai Pulang Syawal, Gunung Kidul, Jogjakarta, pantai selatan Sukabumi, dan Pantai Pangandaran. Gejala yang dirasakan korban, yaitu panas, gatal, nyeri hingga timbul seperti bekas luka bakar pada bagian tubuh yang tersengat ubur-ubur. Sembilan puluh lima orang dilaporkan mengalami pingsan, demam tinggi, kejang ataupun sesak nafas setelah terkena sengatan ubur-ubur. Di Amerika Serikat, kematian yang diakibatkan envenomasi racun *Physalia Utriculus* dilaporkan berjumlah tiga orang (Daubert, 2008). Di Jepang, envenomasi racun *Physalia Utriculus* terjadi setiap tahun pada musim panas saat jumlah populasi yang pergi untuk berenang di laut meningkat.

Menurut data-data di atas dapat disimpulkan bahwa racun *Physalia Utriculus* ini sangat mematikan karena menimbulkan efek toksik hampir di semua sistem tubuh. Oleh karena itu, penulis ingin mengetahui “Pengaruh Induksi Racun Ubur-ubur (*Physalia utriculus*) Terhadap Gambaran Morfologi Eritrosit Manusia dan Eritrosit Tikus Wistar”.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, maka permasalahan yang muncul adalah bagaimana pengaruh induksi racun ubur-ubur terhadap gambaran morfologi eritrosit tikus wistar (*in vivo*) dan eritrosit manusia (*in vitro*)?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan uraian di atas, maka tujuan yang ingin dicapai dalam penelitian ini adalah mengetahui pengaruh induksi racun ubur-ubur (*Physalia utriculus*) terhadap gambaran morfologi eritrosit tikus wistar (*in vivo*) dan eritrosit manusia (*in vitro*).

## 1.4 Manfaat Penelitian

### a. Bagi Penulis

Penelitian ini menambah wawasan dan pengetahuan penulis mengenai pengaruh induksi racun ubur-ubur (*Physalia utriculus*) terhadap gambaran morfologi eritrosit tikus wistar (*in vivo*) dan eritrosit manusia (*in vitro*).

### b. Bagi Institusi

Dengan adanya penelitian ini diharapkan kualitas dan eksistensi dari Fakultas Kedokteran Universitas Jember dapat ditingkatkan dalam dunia pendidikan di Indonesia.

### c. Bagi Perkembangan IPTEK

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi baru mengenai pengaruh induksi racun ubur-ubur (*Physalia utriculus*) terhadap gambaran morfologi eritrosit tikus wistar (*in vivo*) dan eritrosit manusia (*in vitro*) dan memberikan sumbangan pengembangan terhadap Ilmu Pengetahuan dan Teknologi Kedokteran khususnya di bidang toksikologi yang dapat digunakan sebagai dasar penelitian lebih lanjut.

### d. Bagi Masyarakat

Penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan masyarakat mengenai pengaruh induksi racun ubur-ubur (*Physalia utriculus*) terhadap gambaran morfologi eritrosit tikus wistar (*in vivo*) dan eritrosit manusia (*in vitro*).



## BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Ubur-ubur

Ubur-ubur merupakan salah satu jenis hewan air yang mematikan yang dapat ditemui hampir di setiap samudera di dunia. Siklus hidup ubur-ubur terdiri dari polip dan medusa. Ubur-ubur melindungi diri dan memakan mangsanya dengan menggunakan racun yang terdapat dalam tubuhnya.

#### 2.1.1 Klasifikasi dan Morfologi

Ubur-ubur atau scyphozoa merupakan *Coelenterata* yang hidup di laut baik dalam bentuk polip yang melekat didasar ataupun yang berenang bebas dalam bentuk medusa. Tubuhnya lunak seperti gelatin, transparan dan mengandung banyak air. Ubur-ubur dapat ditemukan di seluruh lautan dunia. Hal ini disebabkan karena kemampuan ubur-ubur yang dapat bertahan dalam berbagai macam suhu dan salinitas. Kebanyakan ubur-ubur hidup di daerah pantai terutama perairan tropis dan subtropics seperti Australia, China, Filipina, Malaysia, dan Indonesia karena di perairan tersebut banyak terdapat zooplankton yang merupakan makanan ubur-ubur (Whitaker *et al.*, 2005). Ubur-ubur yang beracun ini sebagian besar hidup di lautan Australia dan Indo-pasifik, sehingga sebagian besar korban sengatan ubur-ubur ini berasal dari daerah lautan sekitarnya seperti Australia, China, Filipina, Malaysia, dan Indonesia.

Ubur-ubur termasuk dalam filum *Coelenterata*. Kelas dari *Coelenterata* adalah:

#### a. *Hydrozoa*

Yaitu merupakan *Coelenterata* dengan ukuran kecil yang tidak mencolok, dapat hidup soliter (sendiri-sendiri) yang pada umumnya berbentuk polip, dan berkoloni dengan bentuk polip dan medusa. Contoh dari hydrozoa adalah *Hydra*, *obelia*, dan *Physalia*.

- 1) *Hydra* merupakan *hydrozoa* yang hidup di air tawar, memiliki bentuk tubuh polip saja.

- 2) *Obelia* merupakan *hydrozoa* yang hidup berkoloni di laut, memiliki bentuk polip dan medusa.
- 3) *Physalia* merupakan *hydrozoa* yang hidup berkoloni di laut, memiliki bentuk tubuh polip, dengan medusa yang tidak sempurna. Biasanya melekat dengan bagian batang atau cakram atau melayang di laut yang hangat.

b. *Scyphozoa*

Yaitu merupakan hewan yang memiliki bentuk tubuh seperti mangkuk, soliter, memiliki bentuk dominan berupa medusa, hidup menempel pada dasar perairan laut, medusa *scyphozoa* dikenal dengan ubur-ubur. Contoh dari *scyphozoa* adalah *Aurelia aurita*, *Chrysaora colorata*, dan *Cyanea*.

c. *Anthozoa*

Memiliki bentuk seperti bunga dengan warna yang beraneka ragam, hidup di laut, koloni maupun soliter. Bentuk tubuh : polip, tanpa medusa, meliputi anemon laut, koral batu, koral tanduk, bulu laut atau pena laut. Salah satu spesiesnya adalah *phyllodiscus semoni*.

d. *Cubozoa*

Memiliki bentuk medusa yang paling dominan. Salah satu contoh spesiesnya adalah *chironex fleckeri* yang merupakan ubur-ubur paling beracun (Daubert, 2008).

Terdapat empat sampai delapan oral arms dekat mulut *Coelenterata* yang berfungsi untuk membawa makanan yang sudah ditangkap oleh tentakel ke mulutnya. Ukuran, bentuk, dan warna ubur-ubur bervariasi. Namun, sebagian besar semi-transparan atau *glassy*. *Coelenterata* memiliki dua lapisan pada tubuhnya, yaitu :

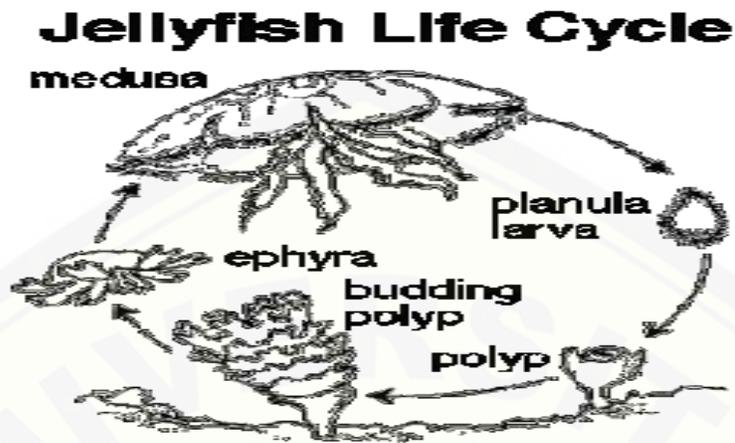
- a. Ektodermis atau Epidermis
- b. Endodermis yakni lapisan dalam yang membatasi dinding perut, disebut juga gastrodermis. Antara epidermis dan endodermis terdapat lapisan mesoglea, yang

berupa membrane nonselular tipis atau lapisan tebal dari bahan lendir atau fibrous. *Coelenterata* memiliki *gastrovascular cavity* yaitu rongga yang berfungsi untuk pencernaan dan pertukaran gas.

Ubur-ubur memiliki *nematocyst* yang berperan sebagai penyengat. *Nematocyst* banyak terdapat pada tentakel dan ujung oral. Tiap *nematocyst* berisi gulungan benang kapiler yang dapat ditembakkan dengan adanya rangsang tertentu. Fungsinya untuk berpegang dan sebagai alat pelindung yang bisa memegang dan melumpuhkan mangsa. Susunan saraf ubur-ubur berupa jala tidak beraturan yang terdapat pada tiap sisi mesoglea dan sebagian besar terletak pada epidermis tentakel dan mulut. System sarafnya mengandung reseptor untuk mendeteksi cahaya, bau, dan stimulus lainnya.

## 2.1.2 Siklus Hidup

Ubur-ubur bereproduksi secara seksual dan aseksual. Organ reproduksi terletak dalam gastrodermis. Dalam proses reproduksinya, ubur-ubur jantan mengeluarkan sperma ke air, sperma masuk ke dalam mulut betina dan terjadi fertilisasi. Pembelahan menghasilkan *blastula* berlekuk, kemudian menjadi larva *planula*. *Planula* keluar dari tubuh betina ke air. Setelah berenang bebas, *planula* menempelkan tubuhnya pada karang di dasar laut dan tumbuh menjadi larva polip yang disebut *scyphistoma*. *Scyphistoma* dapat memperbanyak diri dengan reproduksi aseksual atau budding. Medusa terbentuk dari pembelahan transversal ujung oral *scyphistoma*, disebut strobilisasi, kemudian terbentuk setumpuk medusa muda yang disebut epifera. Kemudian medusa muda melepaskan diri dan berenang bebas. Setelah strobilisasi selesai, *scyphistoma* akan tumbuh menjadi polip lagi untuk kemudian membentuk epifera pada tahun berikutnya seperti pada (Gambar 2.1). Epifera yang terbentuk pada musim dingin akan menjadi medusa dewasa yang bereproduksi secara seksual pada musim semi atau musim panas berikutnya (Whitaker *et al.*, 2005).



Gambar 2.1 Siklus hidup ubur-ubur (Whitaker *et al.*, 2005).

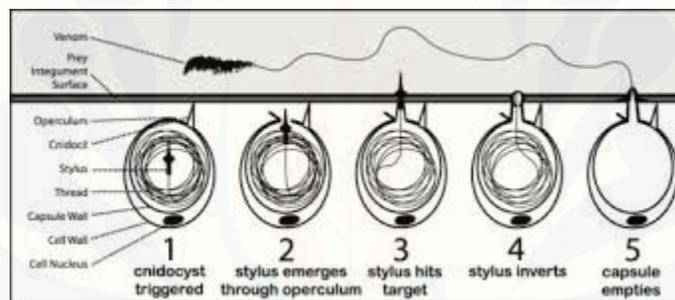
### 2.1.3 Mekanisme Sengatan Ubur-ubur

Ubur-ubur memiliki kavitas gastrovaskular tunggal dan satu set tentakel. Kavitas gastrovaskular tunggal berguna untuk pencernaan dan sirkulasi. Tentakel dilapisi oleh deretan alat penyengat khusus (*nematocyst*). *Nematocyst* berada dalam sebuah struktur yang disebut *cnidoblast* yang merupakan bentukan kapsul terbuat dari *collagen-like* protein sehingga terbentuk dinding yang kuat namun mudah ditembus ketika *nematocyst* keluar untuk menusuk mangsa (Oppegard *et al.*, 2009). Secara umum *cnidoblast* berupa rongga yang berisi bentukan benang yang melingkar-lingkardengan duri dipermukaannya. Di dalam *cnidoblast* terdapat titik pemicu yang dapat dirangsang oleh stimulus mekanik maupun kimia. Jika terdapat rangsangan berupa kontak dengan objek sasaran, maka gulungan benang yang mengandung racun dapat ditembakkan. Dalam rongga *cnidoblast*, terdapat *denticles* yang digunakan untuk menguraikan gulungan benang sehingga dapat memanjang hingga menembus kulit dermis manusia (Cheng *et al.*, 2007; Whitaker *et al.*, 2005).

Ketika stimulasi mekanik dan kimia mengenai titik rangsangan yang berada di *cnidoblast*, akan terbentuk sinyal untuk membuka penutup *nematocyst* dan mengeluarkan racun. Proses ini menggunakan tekanan internal yang tinggi sehingga menyebabkan ejeksi dalam waktu cepat. *Nematocyst* mampu melakukan penetrasi

dengan kecepatan diatas 15 m/s dan kedalaman mencapai 0,9 mm (Cheng *et al.*, 2007). Racun yang telah masuk ke dalam mikrovaskulardermis akan diabsorbsi ke dalam sirkulasi sistemik. Racun menyebar ke seluruh tubuh mangsa secara hematogen. Setelah menyengat mangsa, *nematocyst* akan beregenerasi melalui differensiasi sel pluripoten (Cheng *et al.*, 2007).

Proses sengatan ubur-ubur dimulai dengan adanya stimulasi dari kulit yang menginisiasi pelepasan *nematocyst*. Kemudian akan terjadi peningkatan tekanan internal ubur-ubur yang diikuti dengan masuknya *nematocyst* ke dalam kulit, diikuti dengan pelepasan racun kedalam terowongan integument mangsa (Oppegard *et al.*, 2009). Mekanisme sengatan ubur-ubur dapat dilihat pada (Gambar 2.2).



Gambar 2.2 Mekanisme sengatan ubur-ubur (Oppegard *et al.*, 2009).

## 2.2 Ubur-ubur *Physalia utriculus*

### 2.2.1 Taksonomi dan Morfologi

*Portuguese man-of-war* atau *Physalia utriculus* termasuk dalam kelas *Hydrozoa* seperti pada (Gambar 2.3).

*Physalia utriculus*

Kingdom : *Animalia*

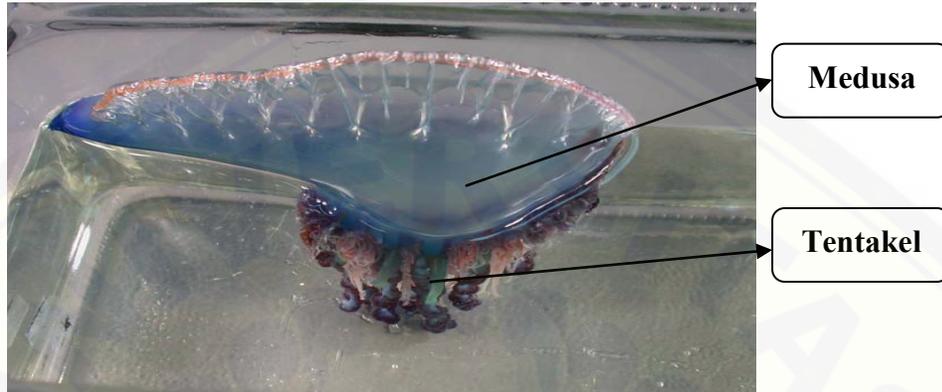
Phylum : *Cnidaria*

Kelas : *Hydrozoa*

Ordo : *Siphonophora*

Famili : *Physaliidae*

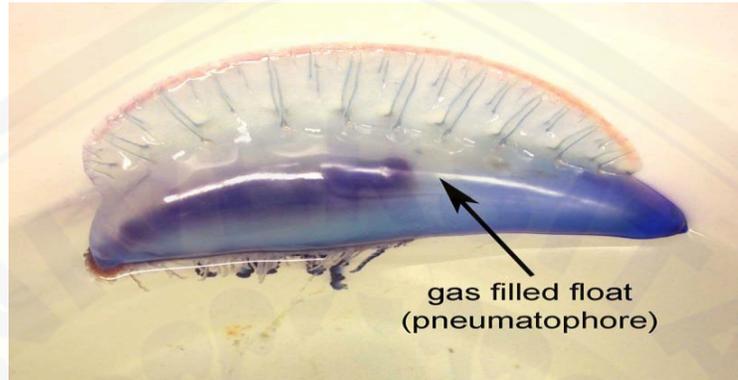
Genus : *Physalia*  
Spesies : *Physalia utriculus*



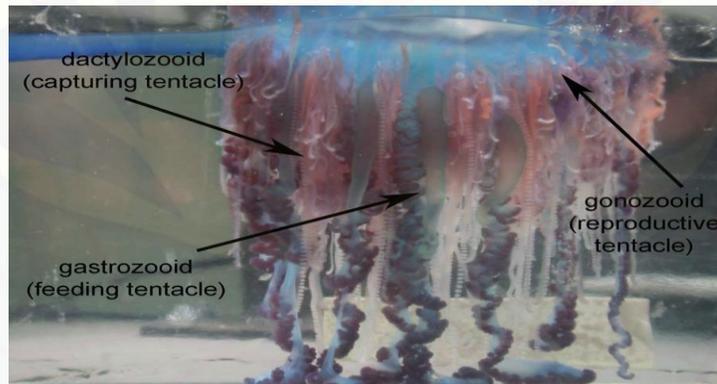
Gambar 2.3 *Physalia utriculus* (King *et al.*, 2003)

*Physalia utriculus* berbahaya karena sengatannya bisa menyebabkan gangguan sistemik tubuh dan kematian. Hewan ini mengapung di atas permukaan air laut dan tubuhnya tersusun dari medusa yakni *pneumatophore* dan tiga polip yakni *dactylozooids*, *gastrozooids*, dan *gonozooids* (Kurlansky, 2004). *Pneumatophore* memiliki panjang mencapai 30 cm dan lebar 12 cm serta mengapung 15 cm di permukaan air laut. *Pneumatophore* membentuk pelampung dan layar serta memiliki kumpulan polip yang berwarna pink, ungu, dan biru (King *et al.*, 2003). *Pneumatophore* dapat dilihat pada (Gambar 2.4). *Dactylozooids* membentuk umbai-umbai tentakel yang panjang untuk menangkap mangsa. *Gastrozooids* bertugas mencerna makanan dan *gonozooids* bertugas untuk reproduksi. *Dactylozooids*, *gastrozooids*, dan *gonozooids* dapat dilihat pada (Gambar 2.5). *Physalia utriculus* memiliki tentakel utama yang banyak yakni sekitar 7 sampai 8 tentakel dan beberapa tentakel pendek lainnya. Tentakel *Physalia utriculus* rata-rata mencapai 10 meter dan ada yang mencapai 30 meter di bawah permukaan laut (Yanagihara *et al.*, 2002). Sebagian besar *Physalia utriculus* hidup di daerah tropis dan subtropics, di sekitar

lautan Pasifik, Hindia, dan Gulf Steam Atlantik Utara serta banyak ditemukan dilautan yang hangat (Alam dan Qasim, 1991).



Gambar2.4 *Pneumatophore* pada *Physalia utriculus* (King *et al.*, 2003).



Gambar 2.5 *Dactylozooids*, *gastrozooids*, dan *gonozooids* (King *et al.*, 2003).

### 2.2.2 Kandungan Racun dan Efek sengatan Ubur-ubur *Physalia utriculus*

Racun ubur-ubur *Physalia utriculus* merupakan cairan dengan konsistensi kental, lipofilik, dan mengandung polipeptida yang dapat menimbulkan efek neurotoksik dan reaksi kulit yang cukup parah pada manusia. Racun masuk ke dalam tubuh melalui proses difusi (Junior *et al.*, 2010). Racun tersebut mengandung beberapa enzim dan protein yaitu hemolisin, ATPase, non spesifik amino peptidase, Rnase, Dnase, *ammonium*, *glutamic acid*, *5-hydroxytrip-tamin*, *histamine*, *histamine*

*releasers, catecholamines, hyaluronidase, kinins, phospholipase, cardiotoxin, dermatonecrotic* (Lane dan Dodge, 1958; Chung *et al.*, 2001; Alam dan Qasim, 1991). Racun ubur-ubur *Physalia utriculus* diketahui mengandung *physalitin* yang merupakan protein hemolitik dan PuTX-IVC yang merupakan protein sitolitik (Edward, 2000; Alam *et al.*, 2006). Racun *Physalia utriculus* menyebabkan transport ion Ca menjadi abnormal, mengacaukan membrane sel, melepaskan mediator inflamasi, dan bekerja langsung sebagai racun pada miokardium, jaringan saraf, hepar, dan ginjal (Cheng *et al.*, 2007). Sengatan dapat menyebabkan urtikaria, edema, kelemahan otot, parastesia, *dyspnea*, shock, gangguan jantung dan paru-paru, hingga kematian (Chung *et al.*, 2001; Hoover, 2004).

Racun *Physalia utriculus* diketahui dapat menyebabkan pelepasan kalium dari eritrosit dalam lima menit dilanjutkan dengan pecahnya eritrosit dalam dua puluh menit setelah masuknya racun ke dalam pembuluh darah (Yanagihara *et al.*, 2012). Racun *Physalia utriculus* menyebabkan berbagai gejala dari gejala local sampai gejala sistemik. Gejala local berupa lesi pada kulit yang muncul kurang dari lima menit setelah sengatan ubur-ubur. Lesi berupa eritema, pruritus, nyeri, bengkak, dan parastesi. Lesi juga dapat timbul terlambat, muncul beberapa hari setelah sengatan ubur-ubur berupa papul yang gatal. Gejala sistemik dapat muncul ketika terpapar racun ubur-ubur *Physalia utriculus* dalam dosis besar, berupa nyeri kepala, mual, lakrimasi, *nasal discharge*, vertigo, dan bisa mengarah ke syok anafilaktik (Alam dan Qasim, 1991). Daerah yang kontak dengan *nematocyst Physalia utriculus* akan timbul papul dan disekitarnya terdapat zona eritema. Papul akan berkembang dan membesar dengan cepat disertai dengan nyeri dan sensasi rasa terbakar. Otot akan mengalami spasme dan kram yang timbul beberapa jam setelah *injury* (Alam dan Qasim, 1991).

Sengatan *Physalia utriculus* pada manusia biasanya cukup parah dan dapat menyebabkan reaksi sistemik. Sengatan biasanya multiple, menyebabkan edema, di area sengatan. Sengatan yang lebih parah bisa menyebabkan terjadinya nekrosis kulit dalam dua puluh empat jam setelah masuknya racun, yang dapat hilang dalam waktu 2 minggu atau menetap. Sengatan *Physalia utriculus* pada manusia dengan dosis yang

lebih besar dapat menyebabkan berbagai gejala sistemik, mulai dari gastrointestinal (nyeri perut, mual, muntah), muscular (spasme dan nyeri), neurologis (nyeri kepala, penurunan kesadaran, kebingungan), dan respirasi (dispnea). Gejala sistemik tidak parah dapat menghilang setelah dilakukan pertolongan pertama atau dapat pula bertahan sampai beberapa jam. Kejadian sengatan ubur-ubur *Physalia utriculus* yang fatal dapat menyebabkan distress pernafasan.

### 2.2.3 Reaksi Imunologi

Imunitas mengacu kepada kemampuan tubuh menahan atau mengeliminasi benda asing atau sel abnormal yang potensial berbahaya. Aktivitas-aktivitas berikut berkaitan dengan sistem pertahanan imun, yang berperan penting dalam mengenali dan menghancurkan atau menetralisasi benda-benda di dalam tubuh yang dianggap asing oleh “diri normal” (Sherwood, 1996).

1. Pertahanan terhadap patogen penginvasi (mikroorganisme penghasil penyakit, misalnya virus dan bakteri).
2. Pengeluaran sel-sel yang “aus” (misalnya, sel darah merah yang tua) dan debris jaringan (misalnya, jaringan yang rusak oleh trauma atau penyakit). Yang terakhir ini penting untuk penyembuhan luka dan perbaikan jaringan.
3. Identifikasi dan destruksi sel abnormal atau mutan yang berasal dari tubuh sendiri. Fungsi ini, yang diberi nama *surveilans imun*, adalah mekanisme pertahanan internal utama terhadap kanker.
4. Respons imun yang tidak sesuai yang menimbulkan *alergi*, yaitu tubuh bereaksi terhadap zat kimia dari lingkungan yang tidak berbahaya, atau *penyakit autoimun*, yaitu saat sistem pertahanan secara salah menghasilkan antibodi terhadap tubuh sendiri, sehingga terjadi kerusakan sel-sel jenis tertentu di dalam tubuh.
5. Penolakan sel-sel jaringan asing, yang menjadi kendala utama dalam transplantasi organ.

*Alergi* adalah akuisisi reaktivitas imun spesifik yang tidak sesuai, atau *hipersensitivitas*, terhadap bahan-bahan lingkungan yang dalam keadaan normal tidak berbahaya, misalnya debu atau serbuk sari. Bahan penyebab yang dikenal sebagai *alergen*, mungkin merupakan antigen atau berupa haptan yang menjadi antigen hanya apabila berkaitan dengan suatu protein tubuh. Paparan ulang ke alergen yang sama pada orang yang sudah tersensitisasi akan mencetuskan suatu serangan imun., yang dapat bervariasi dari reaksi ringan yang mengganggu sampai reaksi parah yang merusak tubuh dan bahkan dapat fatal (Sherwood, 1996).

Respon alergi dapat diklasifikasikan menjadi dua kategori yang berlainan: hipersensitivitas tipe cepat (*immediate hipersensitivity*) dan hipersensitivitas tipe lambat (*delayed hipersensitivity*) (Gambar 2.6). Pada hipersensitivitas tipe cepat, respons alergi muncul dalam waktu sekitar dua puluh menit setelah orang yang tersensitisasi terpajan ke alergen, sementara hipersensitivitas tipe lambat, reaksi biasanya muncul satu hari atau lebih setelah paparan. Perbedaan dalam waktu tersebut disebabkan oleh perbedaan mediator-mediator yang terlibat. Suatu alergen tertentu dapat mengaktifkan respon sel B atau sel T. Reaksi alergi tipe cepat melibatkan sel B dan dicetuskan oleh interaksi antibody terhadap alergen, reaksi tipe lambat melibatkan sel T dan proses imunitas seluler terhadap alergen yang berlangsung lebih lambat. Berikut ini adalah zat-zat kimia terpenting yang dikeluarkan pada reaksi alergi tipe cepat:

1. Histamin, yang menyebabkan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas kapiler
2. *Slow-reactive substance of anaphylaxis* (SRS-A), yang menyebabkan kontraksi otot polos kuat dan berkepanjangan, terutama di jalan napas halus.
3. Faktor kemotaksis eosinofil, yang secara spesifik menarik eosinofil ke tempat reaksi. Eosinofil mengeluarkan enzim-enzim yang menyebabkan inaktivasi SRS-A dan juga dapat menghambat histamin, mungkin berfungsi sebagai “tombol pemadam” untuk membatasi respon alergi (Sherwood, 1996).

Gejala bervariasi bergantung pada tempat, alergen, dan mediator yang terlibat. Paling sering, reaksi terlokalisasi di bagian tubuh tempat sel-sel pembawa IgE bertemu untuk pertama kalinya dengan alergen. Reaksi sistemik yang mengancam nyawa dapat terjadi jika alergen masuk ke dalam darah atau jika terjadi pengeluaran zat kimia dalam jumlah sangat besar dari tempat yang terlokalisasi ke dalam sirkulasi. Apabila sejumlah besar mediator kimiawi ini memperoleh akses ke dalam darah, timbul reaksi sistemik yang sangat serius yang dikenal sebagai syok anafilaktik (Sherwood, 1996).

Tabel 2.1 Reaksi hipersensitivitas tipe cepat versus tipe lambat (Sherwood, 1996).

KARAKTERISTIK	REAKSI HIPERSENSITIVITAS TIPE CEPAT	REAKSI HIPERSENSITIVITAS TIPE LAMBAT
Waktu awitan gejala setelah pajanan ke alergen	Dalam 20 menit	Dalam 1 sampai 3 hari
Jenis respon imun yang terlibat	Imunitas yang diperantarai antibodi terhadap alergen	Imunitas yang diperantarai sel terhadap alergen
Efektor imun yang terlibat	Sel B, antibodi IgE, sel mast, basofil, histamin, <i>slow-reactive substance of anaphylaxis</i> , faktor kemotaksis eosinofil.	Sel T
Alergi yang sering terlibat	<i>Hay fever</i> , asma, urtikaria, syok anafilaktik pada kasus yang parah	Alergi kontak missal alergi terhadap <i>poison ivy</i> , kosmetik, dan bahan pembersih rumah tangga
Pengobatan	Antihistamin (efektif sebagian); obat adrenergik untuk melawan efek histamine dan <i>slow-reactive substance of anaphylaxis</i> ; obat anti inflamasi, missal turunan kortisol	Obat anti inflamasi, missal turunan kortisol

## 2.3 Hematopoesis

Hemopoesis atau hematopoiesis adalah proses pembentukan darah. Tempat hemopoesis pada manusia berpindah-pindah sesuai dengan umur. Pada janin yaitu, umur 0-2 bulan (kantung kuning telur), pada umur 2-7 bulan (hati, limpa), pada umur 5-9 bulan (sumsum tulang). Pada bayi terjadi di sumsum tulang dan pada dewasa terjadi di vertebra, tulang iga, sternum, tulang tengkorak, sacrum dan pelvis, ujung proksimal femur (Hoffbrand, 1996). Pada orang dewasa dalam keadaan fisiologik semua hemopoiesis terjadi pada sumsum tulang. Untuk kelangsungan hemopoiesis diperlukan :

1. Sel induk hemopoetik (*hematopoietic stem cell*)

Sel induk hemopoetik ialah sel-sel yang akan berkembang menjadi sel-sel darah, termasuk eritrosit, leukosit, trombosit, dan juga beberapa sel dalam sumsum tulang seperti fibroblast. Sel induk yang paling primitif sebagai *pluripotent (totipotent) stem cell*.

Sel induk pluripotent mempunyai sifat :

- a. *Self renewal* : kemampuan memperbarui diri sendiri sehingga tidak akan pernah habis meskipun terus membelah.
- b. *Proliferative* : kemampuan membelah atau memperbanyak diri.
- c. *Diferensiatif* : kemampuan untuk mematangkan diri menjadi sel-sel dengan fungsi-fungsi tertentu (Hoffbrand, 1996).

Menurut sifat kemampuan diferensiasinya maka sel induk hemopoetik dapat dibagi menjadi :

- a. *Pluripotent (totipotent)stem cell* : sel induk yang mempunyai yang mempunyai kemampuan untuk menurunkan seluruh jenis sel-sel darah.
- b. *Committeed stem cell* : sel induk yang mempunyai komitmen untuk berdiferensiasi melalui salah satu garis turunan sel (*cell line*). Sel induk yang termasuk golongan ini ialah sel induk myeloid dan sel induk limfoid.

c. *Oligopotent stem cell* : sel induk yang dapat berdiferensiasi menjadi hanya beberapa jenis sel. Misalnya CFU-GM (*colony forming unit-granulocytelmonocyte*) yang dapat berkembang hanya menjadi sel-sel granulosit dan sel-sel monosit.

d. *Unipotent stem cell* : sel induk yang hanya mampu berkembang menjadi satu jenis sel saja. Contoh CFU-E (*colony forming unit-erythrocyte*) hanya dapat menjadi eritrosit, CFU-G (*colony forming unit-granulocyte*) hanya mampu berkembang menjadi granulosit.

## 2. Lingkungan mikro (*microenvironment*) sumsum tulang

Lingkungan mikro sumsum tulang adalah substansi yang memungkinkan sel induk tumbuh secara kondusif. Komponen lingkungan mikro ini meliputi, mikrosirkulasi dalam sumsum tulang, sel-sel stroma dan matriks ekstraseluler yaitu, fibronectin, haemonektin, laminin, kolagen, dan proteoglikan (Hoffbrand, 1996). Lingkungan mikro sangat penting dalam hemopoesis karena berfungsi untuk :

a. Menyediakan nutrisi dan bahan hemopoesis yang dibawa oleh peredaran darah mikro dalam sumsum tulang.

b. Komunikasi antar sel (*cell to cell communication*), terutama ditentukan oleh adanya *adhesion molecule*.

c. Menghasilkan zat yang mengatur hemopoesis : *hematopoietic growth factor*, *cytokine*, dan lain-lain.

## 3. Bahan-bahan pembentuk darah

Bahan-bahan yang diperlukan untuk pembentukan darah adalah Asam folat, vitamin B12 yang merupakan bahan pokok pembentuk inti sel. Besi yang sangat diperlukan dalam pembentukan hemoglobin. Cobalt, magnesium, Cu, Zn. Asam amino. Vitamin lain : vitamin C. vitamin B kompleks dan lain-lain.

## 4. Mekanisme regulasi

Mekanisme regulasi sangat penting untuk mengatur arah dan kuantitas pertumbuhan sel dan pelepasan sel darah yang matang dari sumsum tulang ke darah tepi sehingga sumsum tulang dapat merespon kebutuhan tubuh dengan tepat. Produksi komponen darah yang berlebihan ataupun kekurangan (defisiensi) sama-sama menimbulkan penyakit. Zat-zat yang berpengaruh dalam mekanisme regulasi ini adalah :

- a. Faktor pertumbuhan hemopoiesis (*hematopoietic growth factor*).
- b. Sitokin (*Cytokine*) seperti misalnya IL-3 (interleukin-3), IL-4, IL-5, IL-7, IL-8, IL-9, IL-9, IL-10. *Growth factor* dan sitokin sebagian besar dibentuk oleh sel-sel darah sendiri, seperti limfosit, monosit, atau makrofag, serta sebagian oleh sel-sel penunjang, seperti fibroblast dan endotel. Sitokin ada yang merangsang pertumbuhan sel induk (*stimulatory cytokine*), sebagian lagi menekan pertumbuhan sel induk (*inhibitory cytokine*). Keseimbangan kedua jenis sitokin ini sangat menentukan proses hemopoiesis normal.
- c. Hormon hemopoetik spesifik yaitu *Erythropoietin* yang merupakan hormon yang dibentuk ginjal khusus merangsang precursor eritroid.
- d. Hormon nonspesifik diperlukan dalam jumlah kecil untuk hemopoiesis, seperti misalnya adalah androgen yang berfungsi menstimulasi eritropoesis.

Dalam regulasi hemopoiesis normal terdapat *feed back mechanism* : suatu mekanisme umpan balik yang dapat merangsang hemopoiesis jika tubuh kekurangan komponen darah (*positive loop*) atau menekan hemopoiesis jika tubuh kelebihan komponen darah tertentu (*negative loop*) (Hoffbrand, 1996).

### 2.3.1 Eritrosit

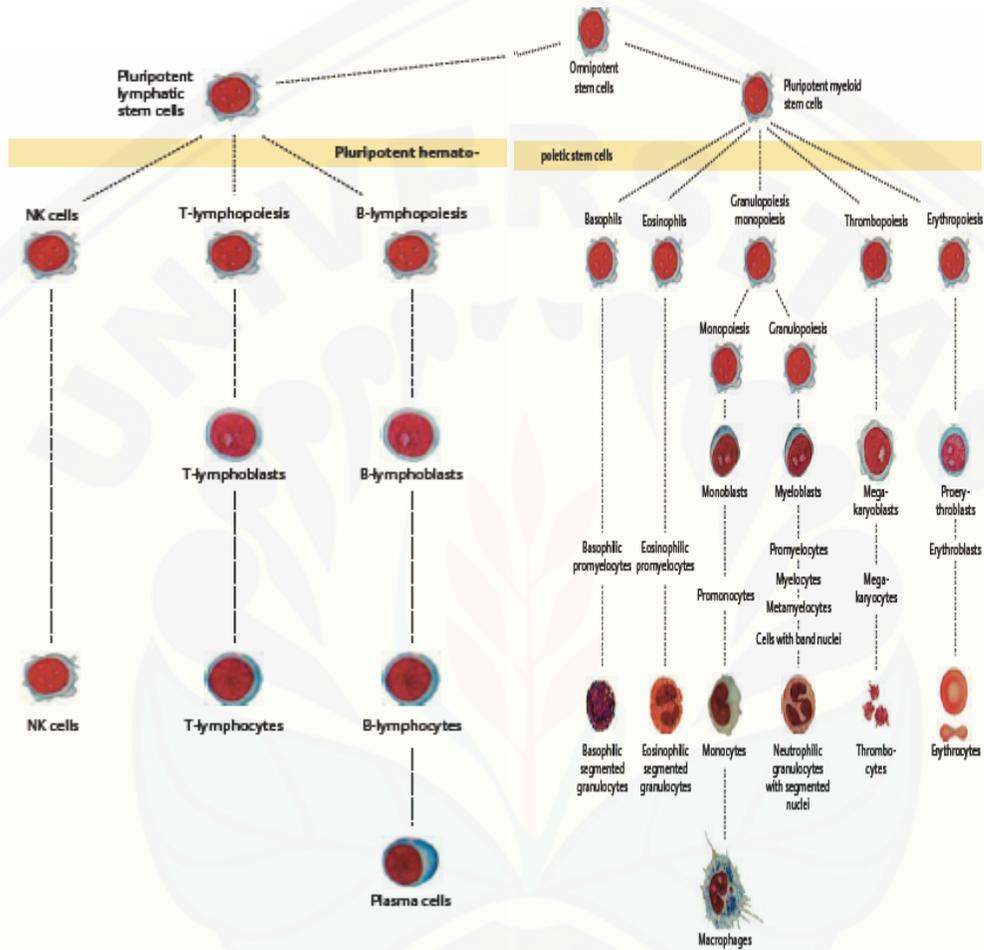
Eritrosit membawa hemoglobin didalam sirkulasi. Ia merupakan cakram bikonkaf yang dibentuk dalam sumsum tulang. Pada mamalia, ia kehilangan intinya sebelum memasuki sirkulasi. Untuk mengangkut hemoglobin agar berkontak erat

dengan jaringan dan agar pertukaran gas berhasil, eritrosit yang berdiameter 8  $\mu\text{m}$  harus dapat secara berulang melalui mikrosirkulasi yang diameter minimumnya 3,5  $\mu\text{m}$ , untuk mempertahankan hemoglobin dalam keadaan tereduksi (ferro) dan untuk mempertahankan keseimbangan osmotik walaupun konsentrasi protein (hemoglobin) tinggi dalam sel. Perjalanan secara keseluruhan selama masa hidupnya yang 120 hari diperkirakan sepanjang 480 km (300 mil). Untuk memenuhi fungsi ini, eritrosit adalah cakram bikonkaf yang fleksibel dengan kemampuan menghasilkan energy sebagai adenosin trifosfat (ATP) melalui jalur glikolisis anaerob (Embden-meyerhof) dan menghasilkan kekuatan pereduksi sebagai NADH melalui jalur ini serta sebagai nikotinamida adenine dinukleotida fosfat tereduksi (NADPH) melalui jalur pintas heksosa monofosfat (Hoffbrand, 1996).

### 2.3.2 Eritropoiesis

Pembentukan eritrosit (eritropoiesis) merupakan suatu mekanisme umpan balik. Ia dihambat oleh peningkatan kadar eritrosit bersirkulasi dan dirangsang oleh anemia. Ia juga dirangsang oleh hipoksia dan peningkatan aklimatisasi ke tempat tinggi. Eritropoiesis dikendalikan oleh suatu hormon glikoprotein bersirkulasi yang dinamai eritropoietin yang terutama disekresikan oleh ginjal. Setiap orang memproduksi sekitar  $10^{12}$  eritrosit baru tiap hari melalui proses eritropoiesis yang kompleks dan teratur dengan baik. Eritropoiesis berjalan dari sel induk menjadi prekursor eritrosit yang dapat dikenali pertama kali di sumsum tulang, yaitu pronormoblas. Pronormoblas adalah sel besar dengan sitoplasma biru tua, dengan inti ditengah dan nukleoli, serta kromatin yang sedikit menggumpal (Hoffbrand, 1996). Pronormoblas menyebabkan terbentuknya suatu rangkaian normoblas yang makin kecil melalui sejumlah pembelahan sel. Normoblas ini juga mengandung sejumlah hemoglobin yang makin banyak (yang berwarna merah muda) dalam sitoplasma, warna sitoplasma makin biru pucat sejalan dengan hilangnya RNA dan apparatus yang mensintesis protein, sedangkan kromatin inti menjadi makin padat. Inti akhirnya

dikeluarkan dari normoblas lanjut didalam sumsum tulang dan menghasilkan stadium retikulosit yang masih mengandung sedikit RNA ribosom dan masih mampu mensintesis hemoglobin.



Gambar2.6 Sel-sel darah dalam hematopoiesis (Theml *et al.*, 2004).

Sel ini sedikit lebih besar daripada eritrosit matur, berada selama 1-2 hari dalam sumsum tulang dan juga beredar di darah tepi selama 1-2 hari sebelum menjadi matur, terutama berada di limpa, saat RNA hilang seluruhnya. Eritrosit matur berwarna merah muda seluruhnya, adlah cakram bikonkaf tak berinti. Satu pronormoblas biasanya menghasilkan 16 eritrosit matur. Sel darah merah berinti (normoblas) tampak dalam darah apabila eritropoiesis terjadi diluar sumsum tulang (eritropoiesis ekstramedular) dan juga terdapat pada beberapa penyakit sumsum

tulang. Normoblas tidak ditemukan dalam darah tepi manusia yang normal (Hoffbrand, 1996).

## 2.4 Darah

Darah adalah suatu suspensi partikel dalam suatu larutan partikel dalam suatu larutan koloid cair yang mengandung elektrolit. Darah berperan sebagai medium pertukaran zat makanan dan oksigen dengan zat hasil metabolisme, memiliki sifat protektif terhadap organism, dan mengandung antibodi untuk pertahanan tubuh terhadap penyakit serta berperan dalam system koagulasi darah (Price dan Wilson, 2002).

Komponen darah terdiri dari zat padat dan zat cair. Komponen darah cair disebut sebagai plasma terdiri dari 91-92% air yang berperan sebagai medium transport dan 8-9% zat padat. Zat padat antara lain protein (albumin, globulin, factor-faktor pembekuan, dan enzim), unsur organik seperti zat nitrogen nonprotein (urea, xantin, kreatinin, asam amino), lemak netral, fosfolipid, kolesterol dan glukosa, dan unsure organik meliputi Na, Cl, bikarbonat, Ca, K, Mg, fosfor, besi, dan iodium (Price dan Wilson, 2002).

Unsur sel darah terdiri dari sel darah merah (eritrosit), sel darah putih (leukosit), dan fragmen sel darah yang disebut trombosit. Eritrosit berfungsi sebagai transport atau pertukaran oksigen dan karbondioksida, leukosit berfungsi sebagai mengatasi infeksi, dan trombosit berfungsi sebagai hemostatik (Price dan Wilson, 2002).

### 2.4.1. Eritrosit

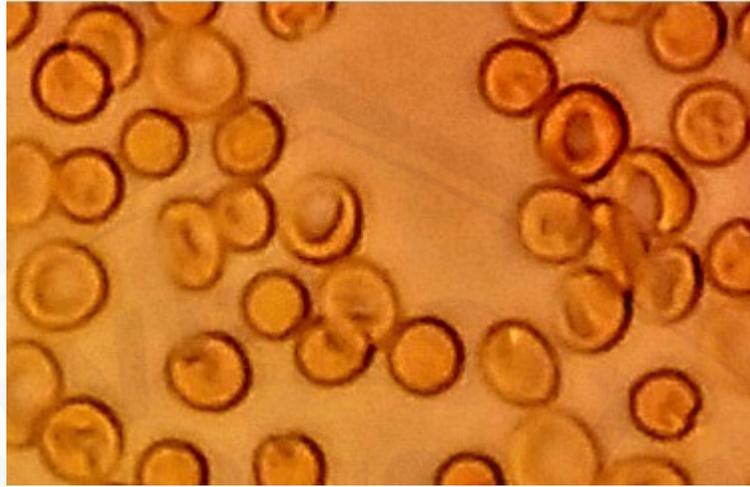
Eritrosit adalah piringan bikonkaf dengan garis tengah 8  $\mu\text{m}$ , ketebalan 2  $\mu\text{m}$  di tepi luar, dan ketebalan di bagian tengah. Bentuk unik ini berperan melalui dua cara dalam menentukan efisiensi eritrosit melakukan fungsi utamanya mengangkut oksigen dalam darah. Pertama yaitu bentuk bikonkaf menghasilkan luas permukaan yang lebih besar untuk difusi oksigen menembus membran dibandingkan dengan bentuk sel bulat dengan volume yang sama. Kedua yaitu tipisnya sel memungkinkan

oksigen cepat berdifusi antara bagian paling dalam sel dan eksterior sel (Sherwood, 2012).

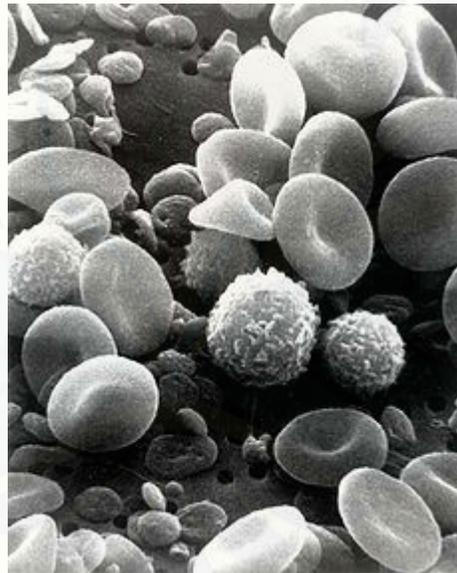
Gambaran struktural lain yang mempermudah fungsi transport eritrosit adalah kelenturan membrannya. Eritrosit yang garis tengah normalnya adalah 8  $\mu\text{m}$  dapat mengalami deformitas sewaktu mengalir satu per satu melewati kapiler yang garis tengahnya sesempit 3  $\mu\text{m}$ . Karena sangat lentur maka eritrosit dapat mengalir melalui kapiler sempit berkelok-kelok untuk menyalurkan oksigen di tingkat jaringan tanpa pecah selama proses berlangsung (Sherwood, 2012).

Ciri anatomik terpenting yang memungkinkan eritrosit mengangkut oksigen adalah adanya hemoglobin di dalamnya. Hemoglobin ditemukan hanya di eritrosit. Karena kandungan besinya maka hemoglobin tampak kemerahan jika berikatan dengan oksigen dan keunguan jika mengalami deoksigenasi. Karena itu darah arteri yang teroksigenasi penuh akan berwarna merah dan darah vena yang telah kehilangan sebagian dari kandungan oksigennya di tingkat jaringan, memiliki rona kebiruan (Sherwood, 2012).

Pada keadaan normal, sekitar 97% oksigen yang diangkut dari paru ke jaringan, dibawa dalam campuran kimiawi dengan hemoglobin di dalam eritrosit, sisanya sebanyak 3% diangkut dalam bentuk terlarut dalam cairan plasma dan sel darah. Dengan demikian, oksigen dibawa ke jaringan hampir seluruhnya oleh hemoglobin. Faktor-faktor yang dapat menurunkan fungsi oksigenasi adalah volume darah yang rendah, anemia, hemoglobin yang rendah, aliran darah yang kurang, serta adanya penyakit paru (Guyton, 2007).



Gambar 2.7 Gambaran eritrosit normal yang diamati menggunakan inverted microscope (perbesaran 400x).



Gambar 2.8 Gambaran eritrosit normal yang diamati menggunakan mikroskop elektron.

## 2.4.2. Hemolisis Eritrosit

Penghancuran sel darah merah dalam sirkulasi, dikenal dengan hemolisis, terjadi bila gangguan pada sel darah merah itu sendiri yang memperpendek hidupnya atau karena perubahan lingkungan yang mengakibatkan penghancuran sel darah merah. Selain itu, hemolisis juga dapat disebabkan oleh racun bakteri, bisa ular, parasit darah, ataupun larutan hipotonik. Hemolisis terjadi karena pecahnya dinding eritrosit sebagai akibat dari menurunnya tekanan osmotik plasma darah. Hal ini akan menyebabkan masuknya air ke dalam eritrosit secara osmosis melalui dinding yang semipermeable sehingga eritrosit akan membengkak. Keadaan ini akan menyebabkan peregangan dinding eritrosit yang akhirnya akan menyebabkan pecahnya dinding eritrosit dan hemoglobin larut dalam media sekelilingnya (Price dan Wilson, 2002).

## 2.5 Degenerasi dan Kematian Sel

Sel merupakan partisipan aktif dilingkungannya, yang secara tetap menyesuaikan struktur dan fungsinya untuk mengakomodasi tuntutan perubahan dan stres ekstrasel. Ketika mengalami stres fisiologis atau rangsang patologis, sel bisa beradaptasi, mencapai kondisi baru untuk mempertahankan kehidupannya. Jika kemampuan adaptif sel berlebihan, sel mengalami jejas. Jejas yang dialami dapat bersifat *reversible* atau *irreversible*. Jejas yang *irreversible* mengarah ke kematian sel yang memiliki dua pola dasar, yaitu nekrosis dan apoptosis. Nekrosis terjadi setelah suplai darah hilang atau setelah terpajan racun, nekrosis ditandai oleh pembengkakan sel, denaturasi protein, dan kerusakan organela. Apoptosis terjadi sebagai akibat program “bunuh diri” yang dikontrol secara internal, apoptosis terjadi dalam kondisi fisiologis, saat sel yang tidak dikehendaki dieliminasi (misal, embriogenesis), dan dalam berbagai kondisi patologis (misal, kerusakan mutasi yang tidak dapat diperbaiki) (Robbins *et al.*, 2007).

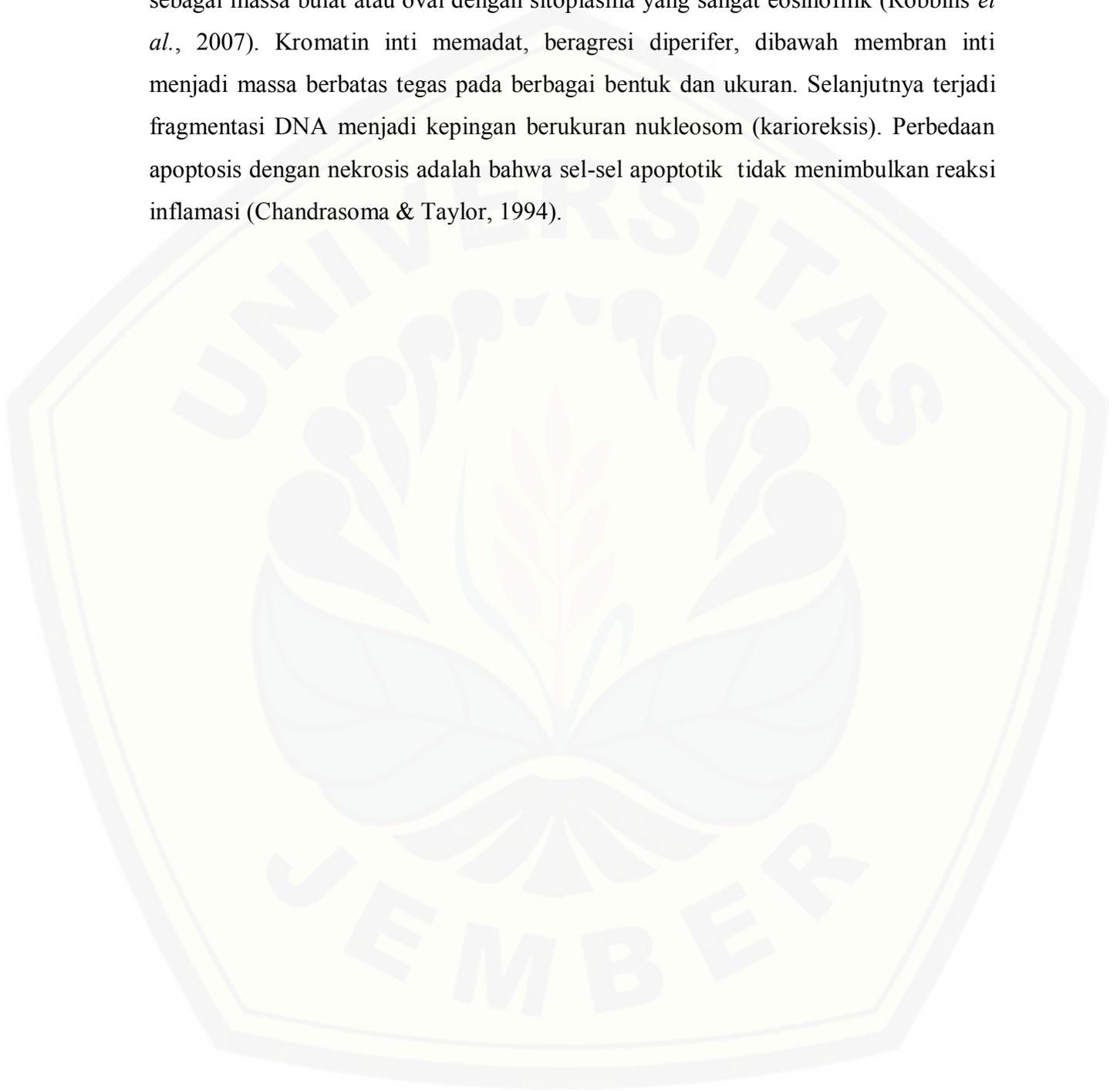
Jejas sel dapat disebabkan oleh bermacam-macam hal, contohnya hipoksia, bahan kimia, agen infeksius, reaksi imunologi, defek genetik, ketidakseimbangan nutrisi, agen fisik, dan penuaan (Robbins *et al.*, 2007).

Jejas yang terjadi pada sel dapat berlanjut menjadi nekrosis sel ataupun apoptosis. Akibat jejas yang paling ekstrim adalah kematian sel (Himawan, 1979). Nekrosis disertai oleh perubahan-perubahan biokimia dan struktural, dan bersifat *irreversible* (Chandrasoma & Taylor, 1994). Kematian sel terjadi bersamaan dengan pecahnya membran plasma. Perubahan morfologi awal yang mendahuluinya adalah degenerasi sel (Bridges, dalam Lu, 1991; Chandrasoma & Taylor, 1994). Degenerasi merupakan perubahan morfologi sel akibat adanya jejas non fatal. Perubahan yang terjadi bersifat *reversible*. Jejas mengakibatkan gangguan metabolisme intraselular dan akhirnya mengakibatkan perubahan struktur sel. Degenerasi sel dapat terjadi pada inti maupun sitoplasma (Himawan, 1979). Terdapat tiga macam degenerasi inti yaitu kariolisis (inti telah melarut, hanya tampak bekas inti), karioreksis (inti pecah berkeping-keping), dan piknosis (inti agak mengkerut dan gelap, tidak tampak struktur kromatin). Ciri degenerasi sel antara lain inti sel menjadi keriput, tampak lebih padat dan berwarna gelap, terjadi proses perlemakan dan pembendungan.

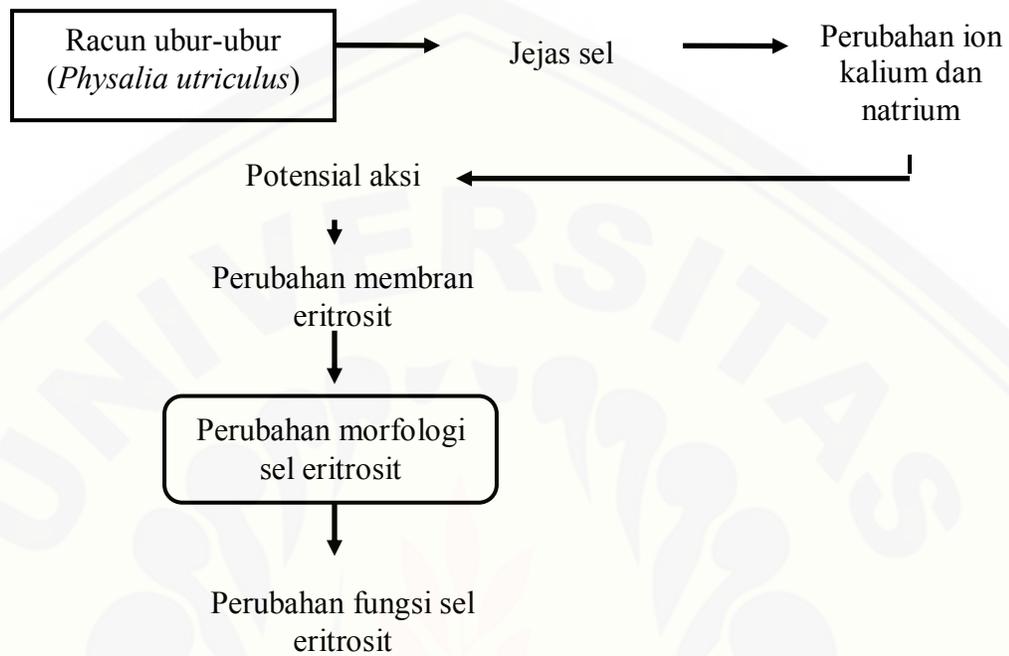
Peristiwa degenerasi dapat berkembang menjadi nekrosis. Ciri-ciri sel yang mengalami nekrosis adalah tampak fragmen sel, sel tanpa pulasan inti atau tidak tampaknya sel, disertai reaksi radang (Himawan, 1979). Jaringan nekrotik merupakan rangsang bagi jaringan sehat disekitarnya sehingga disekeliling daerah nekrosis tampak hiperemik dan serbukun sel radang (Himawan, 1979). Perubahan pada inti adalah bukti yang terbaik untuk nekrosis sel. Kromatin sel yang mati menggumpal menjadi untaian-untin kasar dan inti sel menjadi massa yang mengkerut, memadat, dan sangat basofilik (warna biru tua), disebut piknosis. Inti piknotik kemudian pecah menjadi banyak partikel kecil basofilik (karioreksis) atau mengalami lisis karena aktivitas enzim deoksiribonuklease (kariolisis). Sitoplasma menjadi homogen, sangat asidofilik (merah muda), pucat karena denaturasi protein-protein dalam sitoplasma dan hilangnya ribosom yang memberi warna basofilik pada sitoplasma normal (Chandrasoma & Taylor, 1994).

Degenerasi dan kematian sel merupakan peristiwa yang berlangsung secara terus-menerus pada organisme multiselular dalam keadaan fisiologis yang diimbangi

dengan pembaruan sel. Proses ini dinamakan apoptosis. Pada apoptosis sel berbentuk sebagai massa bulat atau oval dengan sitoplasma yang sangat eosinofilik (Robbins *et al.*, 2007). Kromatin inti memadat, beragresi diperifer, dibawah membran inti menjadi massa berbatas tegas pada berbagai bentuk dan ukuran. Selanjutnya terjadi fragmentasi DNA menjadi kepingan berukuran nukleosom (karioreksis). Perbedaan apoptosis dengan nekrosis adalah bahwa sel-sel apoptotik tidak menimbulkan reaksi inflamasi (Chandrasoma & Taylor, 1994).



## 2.6 Kerangka Konseptual



Gambar 2.9 Skema kerangka konseptual.

Racun ubur-ubur (*Physalia utriculus*) dapat mengakibatkan efek yang merugikan manusia. Berbagai gejala dapat timbul sesuai dengan banyaknya racun ubur-ubur (*Physalia utriculus*) yang masuk ke dalam tubuh. Ketika racun ubur-ubur (*Physalia utriculus*) masuk ke dalam tubuh, maka menyebabkan terjadinya jejas pada sel. Akibat jejas yang ekstrim adalah terjadi kematian sel. Adanya jejas non fatal menimbulkan degenerasi sel. Degenerasi sel merupakan sel mengalami sakit tetapi masih tetap hidup. Pada keadaan ini, toksin dapat mempengaruhi transport ion dalam membran plasma dan mempengaruhi potensial aksi dari sel sehingga permeabilitas membran terganggu. Ion kalium ( $K^+$ ) banyak keluar dari membran sel sehingga menyebabkan hipokalemia dan ion natrium ( $Na^+$ ) banyak yang masuk ke dalam eritrosit. Ion natrium ( $Na^+$ ) menyebabkan permeabilitas membran sel terganggu. Karena pompa natrium kalium (Na-K ATPase) terganggu, ion kalsium ( $Ca^+$ ) berada tetap di dalam sel. Sehingga eritrosit menjadi sel yang tidak luwes dan tekanan

osmotik eritrosit meningkat. Sedangkan tekanan osmotik pada plasma menurun sehingga menyebabkan eritrosit menjadi sel yang tidak elastis, sel mengalami edema sehingga mudah untuk mengalami hemolisis. Masuknya ion  $\text{Ca}^{2+}$  dapat memicu pelepasan enzim laktat dehidrogenase ke dalam sel yang menyebabkan kerusakan sel dan integritas membran plasma menjadi berkurang (Edwards & Hessinger, 2000). Hal ini akan mengakibatkan perubahan morfologi sel eritrosit yang kemudian akan mempengaruhi perubahan fungsi sel eritrosit.

## **2.7 Hipotesis Penelitian**

Pemberian racun ubur-ubur (*Physalia utriculus*) dapat mempengaruhi perubahan morfologi eritrosit manusia.

### BAB 3. METODE PENELITIAN

#### 3.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang dilakukan adalah eksperimen dengan pendekatan deskriptif.

#### 3.2 Tempat Penelitian

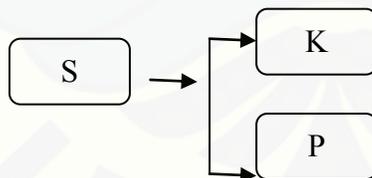
Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Biologi Molekuler Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

#### 3.3 Waktu Penelitian

Waktu pelaksanaan penelitian adalah bulan April-Mei 2015.

#### 3.4 Sampel

Jaringan hepar tikus wistar (*in vivo*), protein bovin serum dan sel eritrosit manusia (*in vitro*). Penelitian ini menggunakan teknik pengambilan sampel *accidental sampling*. Skema rancangan penelitian *in vivo* ditunjukkan pada (Gambar 3.1) dan *in vitro* pada (Gambar 3.2).



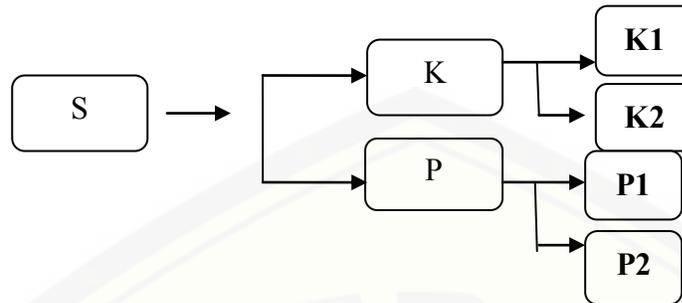
Gambar 3.1 Skema rancangan penelitian (*in vivo*)

Keterangan:

S : Sampel

K : Kelompok kontrol (tanpa pemberian racun *Physalia utriculus*, diinjeksi dengan larutan PZ)

P : Kelompok perlakuan dengan pemberian racun *Physalia utriculus* dosis 30 mg/kgBB.



Gambar 3.2 Skema rancangan penelitian (*in vitro*)

Keterangan:

S : Sampel

K1 : Eritrosit tanpa pengenceran dipapar protein bovin serum 300  $\mu\text{g/mL}$ .

K2 : Eritrosit dengan pengenceran dipapar protein bovin serum 300  $\mu\text{g/mL}$ .

P1 : Eritrosit tanpa pengenceran dipapar protein racun ubur-ubur *Physalia utriculus* 300  $\mu\text{g/mL}$ .

P2 : Eritrosit dengan pengenceran dipapar protein racun ubur-ubur *Physalia utriculus* 300  $\mu\text{g/mL}$ .

### 3.5 Variabel Penelitian

#### 3.5.1 Variabel Penelitian (*in vivo*)

- Variabel bebas dalam penelitian ini adalah racun ubur-ubur (*Physalia utriculus*).
- Variabel terikat dalam penelitian ini adalah gambaran morfologi eritrosit tikus wistar pada sediaan histopatologi hepar.
- Variabel kendali dalam penelitian ini antara lain frekuensi pemberian racun ubur-ubur (*Physalia utriculus*), cara pemberian racun, jenis tikus, jenis kelamin tikus, berat badan tikus, umur tikus, pemeliharaan tikus, dan waktu perlakuan.

#### 3.5.2 Variabel Penelitian (*in vitro*)

- Variabel bebas dalam penelitian ini adalah racun ubur-ubur (*Physalia utriculus*).

- b. Variabel terikat dalam penelitian ini adalah gambaran morfologi eritrosit manusia dengan menggunakan *inverted Olympus microscope*.
- c. Variabel kendali dalam penelitian ini antara lain cara pemberian racun ubur-ubur (*Physalia utriculus*), waktu pengamatan.

## 3.6 Definisi Operasional

### 3.6.1 Definisi Operasional (*in vivo*)

- a. Ubur-ubur beracun adalah ubur-ubur yang berasal dari perairan Pantai Papuma Kabupaten Jember yang memiliki morfologi yang sesuai dengan spesies *Physalia utriculus* dari filum *Coelenterata*. Yang diidentifikasi berdasarkan gambaran makroskopis (panjang dan lebar tubuh, panjang dan jumlah tentakel) dan mikroskopis (struktur *nematocyst* di medusa dan tentakel serta struktur di dalam *nematocyst* dan ukurannya) yang sesuai dengan kriteria spesies *Physalia utriculus*.
- b. Racun ubur-ubur adalah racun yang telah diisolasi dari *nematocyst* yang berada ditentakel ubur-ubur melalui metode autolisis.
- c. Induksi racun adalah proses memasukkan racun *Physalia utriculus* ke dalam tubuh hewan coba (tikus Wistar ) secara intraperitoneal.
- d. Gambaran morfologi eritrosit tikus wistar adalah gambaran mikroskopik eritrosit pada sediaan histopatologi hepar dengan menggunakan *olympus microscope binokuler* .

### 3.6.2 Definisi Operasional (*in vitro*)

- a. Ubur-ubur beracun adalah ubur-ubur yang berasal dari perairan Pantai Papuma Kabupaten Jember yang memiliki morfologi yang sesuai dengan spesies *Physalia utriculus* dari filum *Coelenterata*. Yang diidentifikasi berdasarkan gambaran makroskopis (panjang dan lebar tubuh, panjang dan jumlah tentakel) dan mikroskopis (struktur *nematocyst* di medusa dan tentakel

serta struktur di dalam *nematocyst* dan ukurannya) yang sesuai dengan kriteria spesies *Physalia utriculus*.

- b. Racun ubur-ubur adalah racun yang telah diisolasi dari *nematocyst* yang berada ditentakel ubur-ubur melalui metode autolisis.
- c. Protein Bovin Serum adalah Protein Bovin Serum yang dibeli dari Sigma Aldrich.
- d. Sel darah merah manusia (hRBC) adalah sel darah merah manusia (hRBC) yang diambil dari pembuluh darah vena mediana cubiti. Eritrosit normal berbentuk bulat atau agak oval dengan diameter 7 – 8 mikron (normosit). Dilihat dari samping, eritrosit nampak seperti cakram atau bikonkaf dengan sentral akromia kira-kira  $1/3 - 1/2$  diameter sel.

### 3.7 Alat dan Bahan Penelitian

#### 3.7.1 Alat

Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini adalah ember transparan, jaring ikan, alat bedah, pipet, *ependorf (mikropipet tube)*, gelas kimia, tabung reaksi, aluminium foil, vortex, *microcentrifuge tube*, spuit 3 cc, kapas, *blood collect* dengan antikoagulan EDTA, tourniquet, handscone, lemari pendingin, *Olympus inverted microscope*, *waterbath*, sentrifuge, stopwatch, *absorbance 546 nm*, inkubator.

#### 3.7.2 Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah air laut, aquades, klorofom, racun *Physalia utriculus*, sel darah merah manusia (hRBC), larutan *NaCl 0,9%*, alkohol, bovin serum, jaringan hepar tikus wistar.

### 3.8 Prosedur Penelitian

#### 3.8.1 Persiapan Ubur-ubur (*Physalia utriculus*)

Ubur-ubur beracun merupakan hasil tangkapan nelayan di wilayah Pantai Papuma Kabupaten Jember. Penangkapan ubur-ubur dilakukan pada sore dan malam

hari dengan menggunakan jaring nelayan. Ubur-ubur yang ditangkap dimasukkan ke dalam ember transparan berisi air laut. Kemudian ubur-ubur tersebut dibawa ke Laboratorium Patologi Anatomi FK UNEJ untuk diidentifikasi spesies berdasarkan gambaran morfologi meliputi gambaran makroskopis (panjang dan lebar tubuh, panjang dan jumlah tentakel) dan mikroskopis (struktur *nematocyst* di medusa dan tentakel serta struktur di dalam *nematocyst* dan ukurannya) yang akhirnya ubur-ubur beracun tersebut telah teridentifikasi sebagai spesies *Physalia utriculus* (Indraeni, 2009).

### 3.8.2 Proses Isolasi Racun Ubur-ubur *Physalia utriculus*

Racun *Physalia utriculus* terdapat di dalam nematokista yang berada di dalam tentakelnya. Oleh karena itu, pada tahap pertama dilakukan perlakuan agar terjadi autolisis sehingga memudahkan pelepasan nematokista. Setelah itu, dilakukan perlakuan kembali yang bertujuan mengeluarkan racun dari nematokista.

Tahap pertama dilakukan pemisahan tentakel dan medusa ubur-ubur *Physalia utriculus* dengan menggunakan alat bedah, kemudian tentakel dilarutkan dengan air laut dengan perbandingan 1:5 kemudian disimpan selama 3 x 24 jam dalam suhu 4 derajat celsius agar terjadi autolisis. Setelah 24 jam, isi tabung dikocok dengan gerakan memutar menggunakan *sentrifuge* selama 30 menit dalam suhu 4 derajat celsius untuk memudahkan benang-benang racun dalam nematokista keluar. Pada akhir pengocokan, diambil beberapa tetes supernatan dari larutan tersebut untuk diperiksa secara mikroskopis guna menilai keluarnya racun dari nematokista. Tabung yang berisi tentakel kembali disimpan selama 24 jam dalam suhu 4 derajat celsius. Kemudian setelah 24 jam, kembali dilakukan pengocokan selama 30 menit. Mekanisme ini diulang hingga dari pemeriksaan mikroskopik tampak sebagian besar racun telah dilepaskan dari nematokista. Kemudian ekstrak tentakel yang telah dilarutkan dengan air laut tersebut disaring dengan menggunakan kasa steril sebanyak 4 lapis. Setelah disaring, campuran tentakel dan air laut akan di lipolizer, untuk memisahkan air dengan racun yang terdapat di tentakel dengan *Dry Freeze Vacum*.

### 3.8.3 Preparasi Racun Ubur-ubur (*Physalia utriculus*)

Setelah proses lipolizer selesai, akan didapatkan hasil berupa kristal-kristal racun ubur-ubur *Physalia utriculus*. Kemudian kristal-kristal tadi ditimbang dan dilarutkan dengan air, dengan perbandingan 100 mg kristal dilarutkan dengan larutan aquabides hingga mencapai volume 1 ml. kemudian campuran kedua bahan tersebut di *vortex* dan *disentrifuge*. Supernatan yang dihasilkan kemudian akan diukur kadar proteinnya, untuk mengetahui kadar racun *Physalia utriculus* yang terdapat dalam larutan tersebut.

### 3.8.4 Pengukuran Kadar Protein Racun Ubur-ubur (*Physalia utriculus*)

Pengukuran kadar protein ubur-ubur *Physalia utriculus* berguna untuk menentukan konsentrasi, jadi konsentrasi yang digunakan berupa berat protein racun. Pengukuran dilakukan dengan spektrofotometri R Biopharm Well Reader NS 451414017FSEP. Teknik yang dilakukan adalah dengan membandingkan *absorbance* dari protein standart yang telah diketahui kadar proteinnya dengan *absorbance* sampel racun ubur-ubur *Physalia utriculus*. Langkah-langkah melakukan pengukuran antara lain sebagai berikut : protein standart dengan konsentrasi 1mg/ $\mu$ l dimasukkan ke dalam *ependolf* sebanyak 0  $\mu$ l, 5  $\mu$ l, 10  $\mu$ l, 15  $\mu$ l, 20  $\mu$ l, dan sampel racun juga dimasukkan ke dalam *ependolf* sebanyak 5  $\mu$ l dan 10  $\mu$ l. Kemudian ditambahkan reagen *bradford* ke masing-masing *ependolf* hingga volumenya mencapai 1000  $\mu$ l. Setelah itu masing-masing larutan dari tiap *ependolf* diletakkan ke dalam mikroplate sebanyak 100  $\mu$ l dan dilakukan pembacaan dengan menggunakan spektrofotometri dengan panjang gelombang 630 nm. Setelah itu *absorbance* protein standart dan sampel racun akan dibandingkan, sehingga dapat diketahui kadar protein racun ubur-ubur *Physalia utriculus*.

### 3.8.5 Induksi Racun Ubur-ubur (*Physalia utriculus*) Tikus Wistar (*in vivo*)

Tikus Wistar jantan dengan berat 150-200 gram, ditempatkan dalam kandang dengan diberi makanan standar dan minuman. Setelah tikus diadaptasikan selama 1 minggu. Tikus tersebut diinjeksi protein toksin ubur-ubur (*Physalia utriculus*) dengan dosis 30 mg/kgBB. Injeksi racun ubur-ubur (*Physalia utriculus*) dilakukan melalui intraperitoneal. Setelah 6 jam, tikus di masukkan ke dalam toples yang berisi kloroform kemudian dibedah untuk diambil organ heparnya.

### 3.8.6 Induksi Protein Bovin Serum (tidak beracun) (*in vitro*)

Sampel coba berupa eritrosit manusia yang ditempatkan pada tabung *blood collection* dengan antikoagulan EDTA, yang kemudian diencerkan dengan larutan NaCl 0,9% dengan perbandingan 2:1. Sampel eritrosit dibagi menjadi 2 kelompok kontrol. Sampel eritrosit tersebut kemudian diberi perlakuan sebagai berikut :

- a. Kelompok K1 : Eritrosit tanpa pengenceran dipapar protein bovin serum 300 µg/mL.
- b. Kelompok K2 : Eritrosit dengan pengenceran dipapar protein bovin serum 300 µg/mL.

### 3.8.7 Induksi Racun Ubur-ubur (*Physalia utriculus*) (*in vitro*)

Sampel coba berupa eritrosit manusia yang ditempatkan pada tabung *blood collection* dengan antikoagulan EDTA, yang kemudian diencerkan dengan larutan NaCl 0,9% dengan perbandingan 2:1. Sampel eritrosit dibagi menjadi 2 kelompok. Sampel eritrosit tersebut kemudian diberi perlakuan sebagai berikut :

- a. Kelompok P1 : Eritrosit tanpa pengenceran dipapar protein racun ubur-ubur *Physalia utriculus* 300 µg/mL.
- b. Kelompok P2 : Eritrosit dengan pengenceran dipapar protein racun ubur-ubur *Physalia utriculus* 300 µg/mL.

### 3.8.8 Pengamatan Histopatologi Hepar Tikus Wistar (*in vivo*)

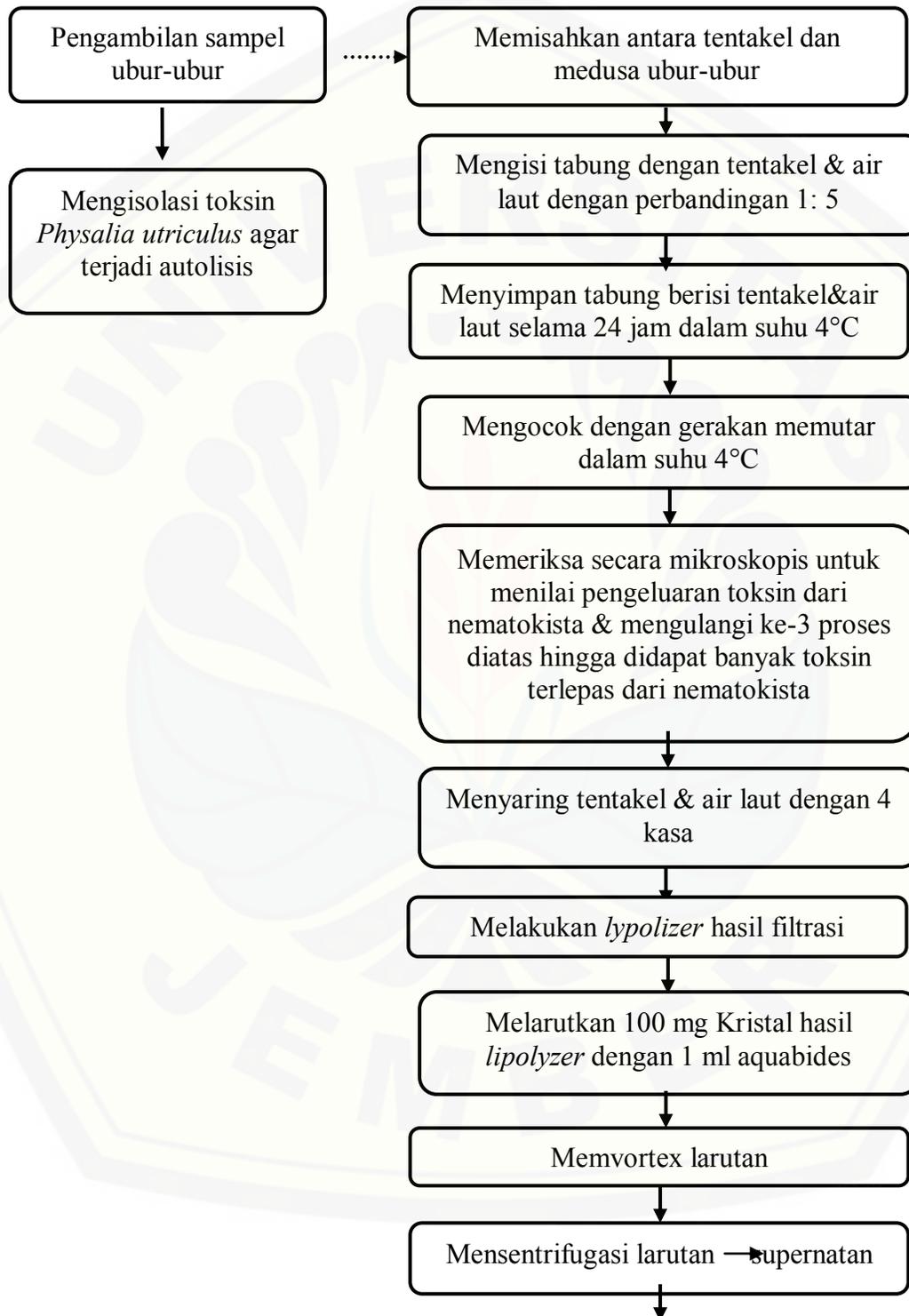
Mengambil organ hepar hewan coba yang sudah diinduksi racun ubur-ubur. Selanjutnya organ hepar tersebut dimasukkan kedalam larutan formalin 10% dan dikirim ke laboratorium Patologi Anatomi untuk dilakukan pembuatan preparat histologi dengan menggunakan metode paraffin dan pewarnaan H.E. Parameter yang dipakai dalam pengamatan adalah terjadinya perubahan histopatologi hepar berupa kerusakan sel darah merah pada pembuluh darah hepar.

### 3.8.9 Pengamatan Morfologi Eritrosit Manusia (*in vitro*)

Selanjutnya dilakukan pengamatan pada masing-masing kelompok setelah pemberian racun *Physalia utriculus* sampai dengan 2,5 jam. Pengamatan eritrosit dilakukan di Laboratorium Biologi Molekuler Fakultas Kedokteran dengan menggunakan *inverted Olympus microscope*.

### 3.9 Alur Penelitian

#### 3.9.1 Skema Pengisolasian Racun Ubur-ubur *Physalia utriculus*

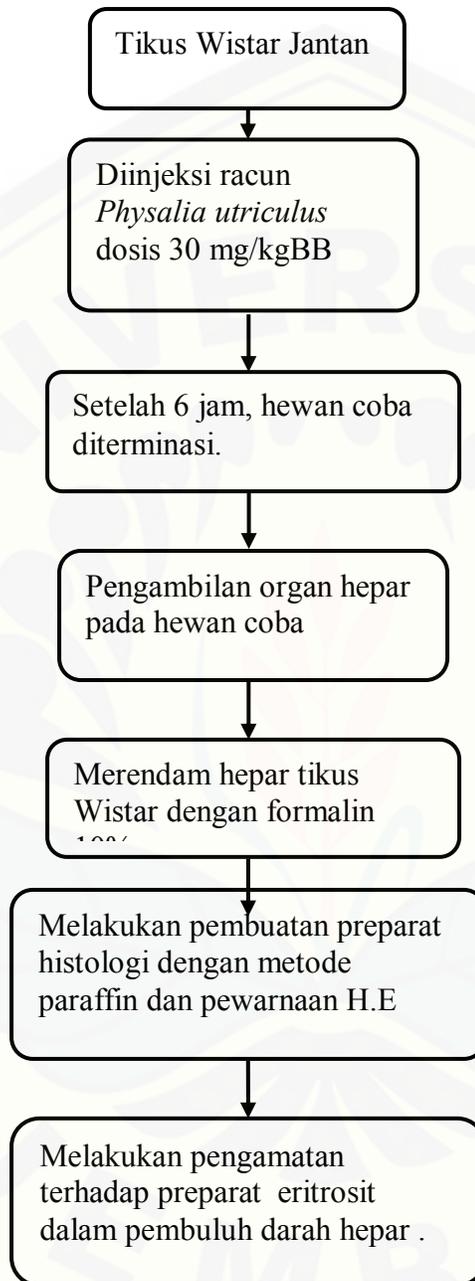


Mengecek kadar protein supernatan

Gambar 3.3 Skema pengisolasian racun ubur-ubur *Physalia utriculus*

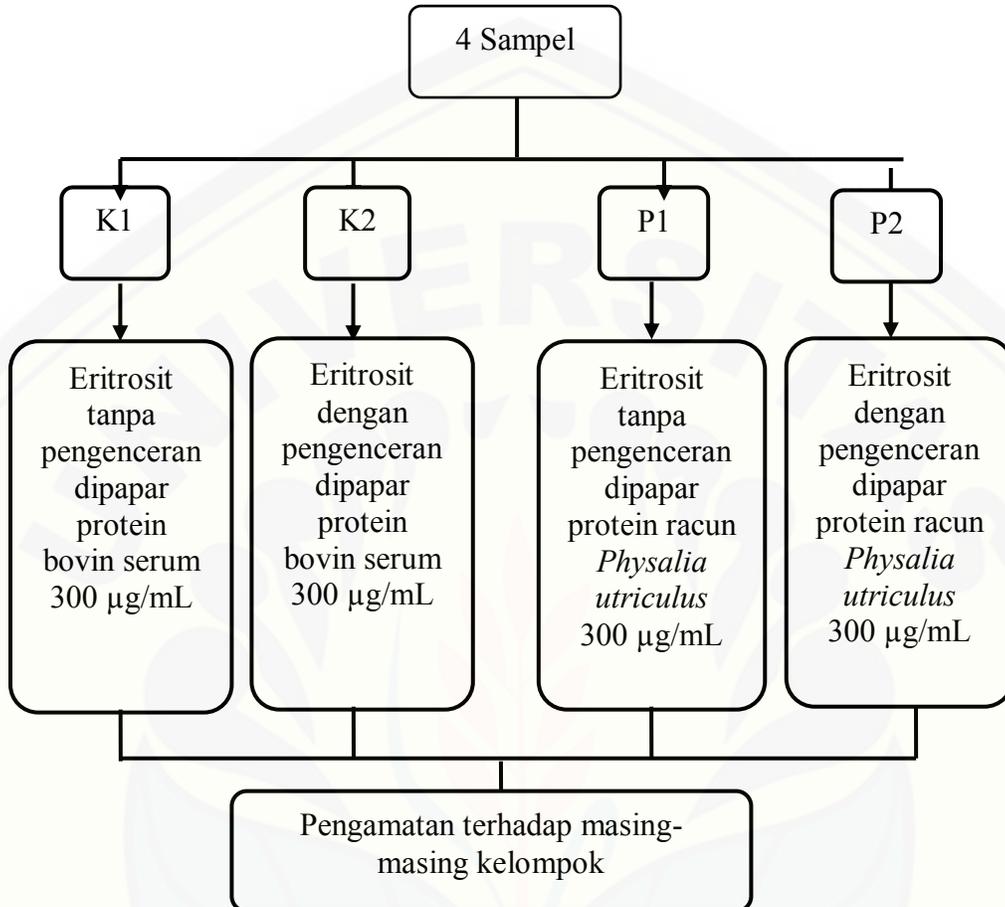


3.9.2 Skema Pemberian Racun *Physalia utriculus* pada Tikus Wistar (*in vivo*)



Gambar 3.4 Skema Pemberian Racun *Physalia utriculus* pada Tikus Wistar (*in vivo*)

3.9.3 Skema Pemberian Racun *Physalia utriculus* (in vitro)



Gambar 3.5 Skema pemberian racun *Physalia utriculus*(in vitro)

### 3.10 Uji Kelayakan Etik



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN

UNIVERSITAS JEMBER

KOMISI ETIK PENELITIAN

Jl. Kalimantan 37 Kampus Bumi Tegal Boto Telp/Fax (0331) 337877 Jember 68121 – Email :  
fk\_unej@telkom.net

**KETERANGAN PERSETUJUAN ETIK**

*ETHICAL APPROVA*

Nomor : 66 /H25.1.11/KE/2015

Komisi Etik, Fakultas Kedokteran Universitas Jember dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran, telah mengkaji dengan teliti protokol berjudul :

*The Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Jember University, With regards of the protection of human rights and welfare in medical research, has carefully reviewed the proposal entitled :*

**PENGARUH INDUKSI TOKSIN UBUR – UBUR (*Physalia physalis*) TERHADAP GAMBARAN MORFOLOGI ERITROSIT MANUSIA**

Nama Peneliti Utama : Dewi Mukti Larasati (NIM. 102010101024)  
*Name of the principal investigator*

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Jember  
*Name of institution*

Dan telah menyetujui protokol tersebut diatas.  
*And approved the above mentioned proposal.*



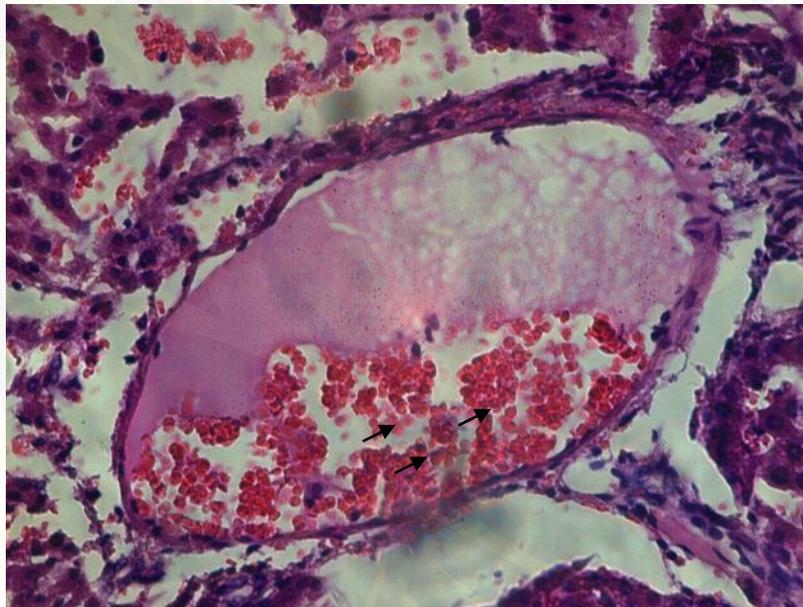
2015

## BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

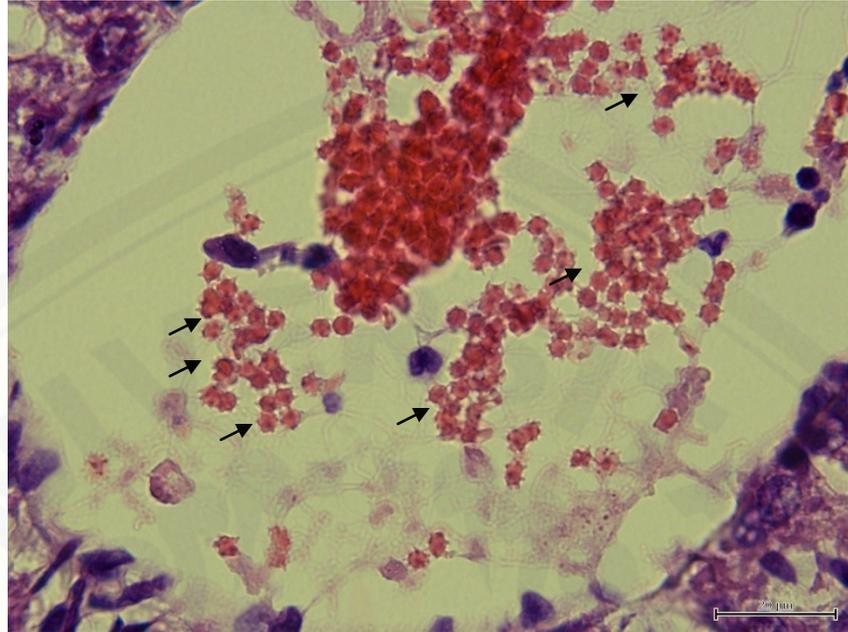
### 4.1 Hasil Penelitian

#### 4.1.1 Hasil Pengamatan Mikroskopik Eritrosit Tikus Wistar (*in vivo*)

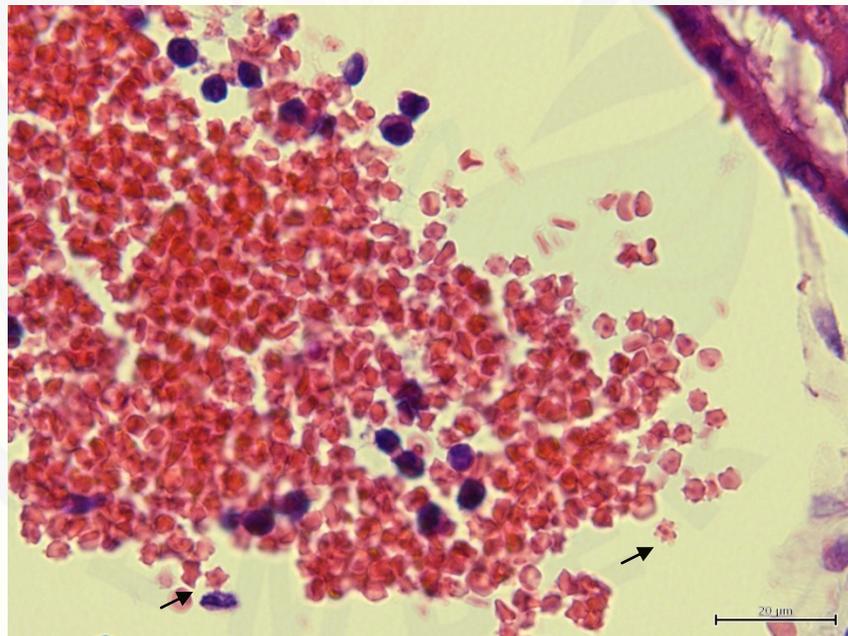
Hasil penelitian menunjukkan bahwa eritrosit dalam pembuluh darah pada kelompok kontrol adalah normal, tidak mengalami perubahan morfologi (Gambar 4.1). Akan tetapi, pada kelompok perlakuan menunjukkan bahwa paparan racun ubur-ubur *Physalia utriculus* Dosis 30 mg/Kg.BB memiliki efek toksik terhadap eritrosit tikus wistar. Parameter yang digunakan dalam mengamati perubahan morfologi eritrosit secara mikroskopik adalah terjadinya kerusakan pada membran eritrosit dan lisis (Gambar 4.2 dan 4.3).



Gambar 4.1 Eritrosit Normal ( ➤ ) dalam pembuluh darah tikus Wistar (Kontrol)



Gambar 4.2 Eritrosit dalam pembuluh darah tikus Wistar, terlihat adanya *blebbing* membran dan *acantocytosis* ( ) pada eritrosit (Pewarnaan H.E, 400x)



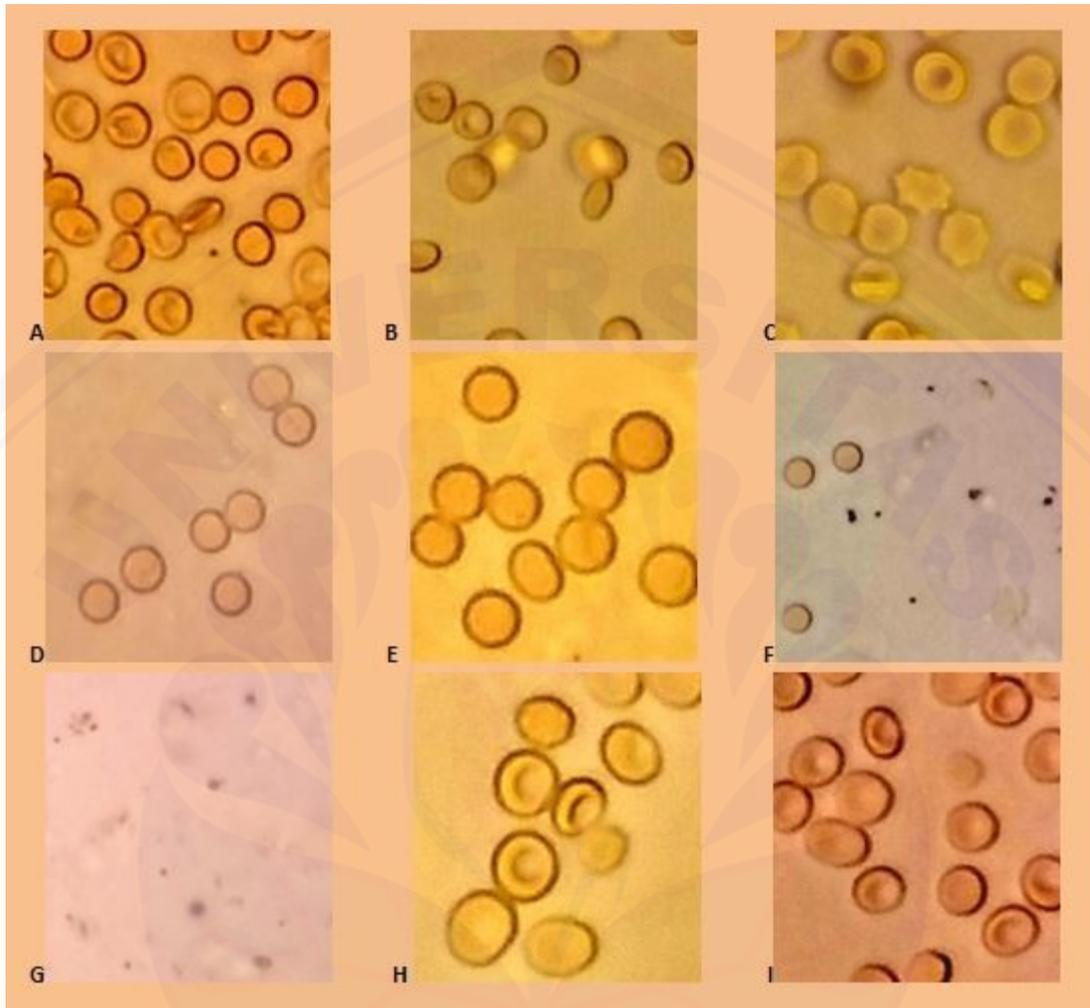
Gambar 4.3 Eritrosit dalam pembuluh darah tikus Wistar, terlihat adanya *blebbing* membran dan *acantocytosis* pada eritrosit (Pewarnaan H.E, 1000x)

## 4.1.2 Hasil Pengamatan Mikroskopik Eritrosit Manusia (*in vitro*)

Pada penelitian selanjutnya sampel yang digunakan adalah eritrosit manusia yang dipapar dengan racun ubur-ubur *Physalia utriculus* dengan konsentrasi racun 300 µg/mL dan protein bovin serum 300 µg/mL sebagai kontrol.

Pada penelitian ini dilakukan pengamatan dengan menggunakan *inverted microscope*. Pada penelitian ini, terdapat 4 percobaan eritrosit. Tetapi sebelumnya peneliti melakukan penelitian dengan menggunakan 2 sampel eritrosit yaitu, eritrosit tanpa pengenceran dan tanpa paparan racun *Physalia utriculus* dan eritrosit dengan pengenceran NaCl 0,9% 2:1 tanpa paparan racun *Physalia utriculus*. Pada sampel eritrosit tanpa pengenceran dan tanpa paparan racun *Physalia utriculus* terlihat adanya gambaran sel eritrosit normal, populasi eritrosit yang padat dan saling tumpuk (Gambar A). Kemudian, eritrosit dengan pengenceran tanpa paparan racun *Physalia utriculus*, terlihat adanya populasi sel eritrosit yang lebih jarang dibandingkan dengan yang tanpa pengenceran. Sehingga lebih mudah diamati. (Gambar B).

Pada 4 percobaan eritrosit yaitu, kontrol 1 (K1), kontrol 2 (K2), perlakuan 1 (P1) dan perlakuan 2 (P2). Pada Kontrol 1 (K1), eritrosit tanpa pengenceran yang dipapar protein bovin serum 300 µg/mL terlihat gambaran eritrosit normal (H). Percobaan perlakuan 1 (P1), eritrosit tanpa pengenceran yang dipapar racun *Physalia utriculus* dengan konsentrasi 300 µg/mL terlihat adanya sel eritrosit yang mulai rusak (CDEFG). Kerusakan eritrosit yang nampak berupa hilangnya bagian tengah eritrosit kemudian diikuti berkurangnya jumlah sel eritrosit yang kemudian lisis sebagian lalu kemudian lisis menyeluruh pada waktu 2,5 jam. Hal ini juga ditemukan pada P2 dimana percobaannya menggunakan eritrosit dengan pengenceran yang dipapar racun *Physalia utriculus* dengan konsentrasi 300 µg/mL. Kemudian pengamatan terhadap kontrol 2 (K2), eritrosit dengan pengenceran setelah dipapar dengan protein bovin serum 300 µg/mL selama 2,5 jam juga dilakukan kembali dan terlihat adanya gambaran morfologi eritrosit normal. Oleh karena itu, dapat kesimpulan bahwa paparan protein bovin serum selama 2,5 jam, tidak berpengaruh terhadap perubahan morfologi eritrosit (Gambar 4.4).



Gambar 4.4 Eritrosit tanpa paparan racun *Physalia utriculus*, terlihat adanya sel eritrosit normal, tampak seperti cakram atau bikonkaf dengan sentral akromia kira-kira  $1/3 - 1/2$  diameter sel (A dan B); Eritrosit + Racun *Physalia utriculus*  $300 \mu\text{g/mL}$ , terlihat secara berurutan dimana sel eritrosit yang mulai rusak, *blebbing* membran, bulat (edem), lisis dan akhirnya lisis menyeluruh setelah 2,5 jam paparan (C-G); Eritrosit + Protein bovin serum  $300 \mu\text{g/mL}$ , terlihat adanya sel eritrosit normal, bahkan setelah 2,5 jam paparan (H-I). (Olympus ix31, Pembesaran 400x).

## 4.2 Pembahasan

Jenis penelitian yang dilakukan adalah penelitian eksperimen dengan pendekatan deskriptif dengan menggunakan uji *in vivo* dan *in vitro* yang bertujuan untuk mengetahui efek racun ubur-ubur *Physalia utriculus* terhadap perubahan morfologi eritrosit tikus wistar (*in vivo*) dan eritrosit manusia (*in vitro*). Pada penelitian ini didapatkan bahwa paparan racun *physalia utriculus* dapat menyebabkan perubahan morfologi sel eritrosit baik dalam uji *in vivo* atau *in vitro*.

Pada penelitian *in vivo* perubahan yang terjadi meliputi kerusakan sel eritrosit (*blebbing* membran) dan *acantocytosis* yang terjadi setelah injeksi intraperitoneal setelah paparan 6 jam. Urutan kejadian tidak dapat dijelaskan karena tidak dilakukan pengamatan perubahan pada sel secara keseluruhan sampai terjadinya kerusakan pada membran sel. *Acantocytosis* bisa terjadi karena adanya perubahan pada distribusi atau proporsi dari membran lipid, membran protein atau abnormalitas pada bagian membran lainnya (Alarcon, 2013). Sedangkan *blebbing* membran dapat terjadi karena adanya penurunan tekanan permukaan membran sel, penambahan larutan ke dalam sel eritrosit, zat/ unsur kimia tertentu, pemanasan dan pendinginan, dan lain-lain (Dietor, 1992). Sedangkan pada kontrol tidak terjadi perubahan morfologi eritrosit berupa *blebbing* membran dan *acantocytosis*.

Pada penelitian *in vitro* dibandingkan dengan kelompok kontrol. Selama 2,5 jam diamati perubahan yang terjadi sampai lisis. Pada awalnya sel eritrosit tampak normal kemudian mulai terlihat secara berurutan dimana sel eritrosit mulai mengalami kerusakan, *blebbing* membran sel eritrosit, sel eritrosit menjadi bulat bagian tengah eritrosit hilang (edema), lisis sebagian lalu lisis seluruhnya pada waktu 2,5 jam. Perubahan yang nampak dibawah *inverted microscope* berupa hilangnya bagian tengah eritrosit sehingga eritrosit tampak bulat (edema). Pada pengamatan berikutnya ditemukan adanya sel eritrosit yang mulai lisis kemudian sel eritrosit lisis seluruhnya pada waktu 2,5 jam. pada Sel eritrosit yang terpapar racun *Physalia utriculus* bisa lisis karena adanya aktivitas dari racun *Physalia utriculus* yang membuat membran sel eritrosit lisis. Sedangkan pada sel eritrosit yang dipapar oleh

protein bovin serum tidak mengalami kerusakan karena protein bovin serum tidak memiliki aktivitas yang sama seperti racun *Physalia utriculus*.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa protein racun ubur-ubur *Physalia utriculus* mempengaruhi perubahan morfologi eritrosit. Hasil penelitian ini menyatakan bahwa racun *Physalia utriculus* memiliki potensi merusak membran eritrosit sehingga eritrosit menjadi lisis. Pada penelitian sebelumnya disebutkan bahwa hal ini terjadi karena racun *Physalia utriculus* memiliki komponen hemolisin yang mampu merusak membran eritrosit menjadi tidak elastis dan mudah pecah. Hemolisis juga bisa disebabkan oleh pecahnya membran eritrosit sebagai akibat dari menurunnya tekanan osmotik plasma darah. Komponen plasma darah yang terdiri dari air menyebabkan masuknya air ke dalam eritrosit secara osmosis melalui dinding yang semipermeabel sehingga eritrosit akan mengalami edema. Pada akhirnya, peregangan membran eritrosit yang berlebihan akan menyebabkan membran eritrosit menjadi pecah (Hellen, 2010).

Pada hasil penelitian sebelumnya juga disebutkan bahwa eritrosit menjadi lisis karena racun dapat mengganggu ion membran plasma. Racun ini membuat ion  $K^+$  banyak keluar dari membran sel sehingga menyebabkan hipokalemia dan ion  $Na^+$  banyak yang masuk ke dalam sel eritrosit sehingga menyebabkan hipernatremia. Ion  $Na^+$  membuat permeabilitas membran sel menjadi terganggu. Karena pompa natrium kalium (Na-K ATPase) terganggu, ion  $Ca^{2+}$  berada tetap di dalam sel sehingga eritrosit menjadi tidak luwes. Tekanan osmotik yang meningkat pada eritrosit membuat eritrosit menjadi sel yang tidak elastis dan mudah sekali mengalami hemolisis. Masuknya ion  $Ca^{2+}$  kedalam membran ini akan membantu melepaskan enzim laktat dehidrogenase kedalam sel sehingga enzim laktat dehidrogenase menyebabkan kerusakan sel (sitolisis) dan integritas dari membran plasma berkurang (Edwards dan Hessinger, 2000).

Walaupun demikian, penelitian ini belum bisa menjelaskan secara rinci perubahan morfologi bagian internal eritrosit. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap paparan racun terhadap perubahan morfologi bagian

internal eritrosit dengan menggunakan TEM (*transmission electron microscope*). Selain itu juga belum diketahui tentang dampak perubahan morfologi eritrosit terhadap fungsi eritrosit. Sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut.



## BAB 5. PENUTUP

### 5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian racun ubur-ubur *Physalia utriculus* dapat merusak membran sel darah merah tikus wistar (*in vivo*) dan se darah merah manusia (*in vitro*).

### 5.2 Saran

Dari hasil penelitian yang diperoleh, masih perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai :

- a. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang paparan racun terhadap perubahan morfologi bagian internal eritrosit dengan menggunakan TEM (*transmission electron microscope*).
- b. Perlu dilakukan penelitian dengan menggunakan sampel yang lebih banyak.

**DAFTAR PUSTAKA**

- Alam, J. M. & Qasim, R. 1991. *Toxicology of physalia's (Portugese man-o'war) venom*. Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences.
- Amrullah, D. M. 2010. "Identifikasi Kandungan Protein Racun Ubur-ubur Physalia physalis pada Bagian Tentakel". Skripsi. Jember: Fakultas Kedokteran Universitas Jember.
- A. V. Hoffbrand. 1996. *Kapita Selekta Haematologi*. Jakarta: EGC.
- Chandrasoma, P. & Taylor, C. R. 1994. *Ringkasan Patologi Anatomi*. Edisi 2. Terjemahan oleh Roem S. 1995. Jakarta: EGC.
- Cheng, D., Dattaro, A. J., Yakobbi, R. 2007. *Jellyfish Stings*. Med. J. Aust.
- Chung, Ratnapala, Cooke, dan Yanagihara. 2000. *Partial Purification and Characterization of aa Hemolysin (CAH 1) from Hawaiian Box Jellyfish (Carybdea alata) Venom*.
- Chung, Ratnapala, Cooke, dan Yanagihara. 2001. *Partial Purification and Characterization Of A Hemolysin (CAH1) From Hawaiian Box Jellyfish (Carybdea alata) Venom*. *Toxicon*, 39 : 981-990.
- Daubert, G. P. 2008. *Cnidaria Envenomation*. *Med. J. Aust.*, 62: 291-295.
- Edwards, L. & Hessinger, D. A. 2000. *Portuguese Man-of-war (Physalia physalis) Venom Induces Calcium Influx Into Cells by Permeabilizing Plasma Membranes*. *Toxicon*, 38 (8): 1015-1028.
- Guyton, Arthur C. 2007. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Ed 11*. Jakarta: EGC.
- Himawan, S. 1979. *Patologi*. Jakarta: Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Hoover, M. 2004. *Marine Invertebrate of Bermuda, Portuguese Man-of-War (Physalia physalis)*. *Hawai Med. J.*, 41: 193-194.
- Imron, M., & Munif, A. 2010. *Metodologi Penelitian Bidang Kesehatan*. Jakarta: CV Sagung Seto.
- Junior, V., Silveira, F. L., dan Migotto, A. 2010. *Skin Lesion In Envenoming by Cnidarians (Portuguese Man-of-War and Jellyfish): Etiology And Severity Of Accidents On The Brazilian Coast*. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paul.*, 52: 47-50.

- Kang, Munawir, Cha, Sohn, Lee, Kim, Yoon, Lim. 2009. Cytotoxicity and hemolytic activity of jellyfish *Nemopilema nomurai* (Scyphozoa:Rhizostomeae) venom. *Comparative Biochemistry and Physiology*.
- King, Rachel. 2003. *The Portuguese man-of-War (Physalia physalis)*. South Carolina Departement of Natural Resources.
- Kumar V., Cotran, R.S., Robbins, SL. 2007. Buku Ajar Patologi. Seventh Edition. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Kurlansky, M. 2004. *Physalia physalis*.
- Lane, C.E. & Dodge, E. 1958. *The Toxicity of Physalia Nematocyst*. Miami: Marine Laboratory University of Miami.
- Lu, F.C. 1991. *Toksikologi Dasar*. Edisi 2. Terjemahan oleh Edi N. 1995. Jakarta: UI press.
- Mujiono, N. 2010. Jellyfish Sting: An Indonesian Case Report. *Jurnal Ilmiah Perikanan dan Kelautan*.
- Murray, Granner, Mayes, dan Rodwell. 2000. Biokimia Harper edisi 2. Alih Bahasa oleh Andry Hartono. 2003. Jakarta:EGC.
- Notoatmodjo, S. 2005. Metodologi Penelitian Kesehatan. Edisi Revisi. Jakarta: Bineka Cipta.
- Oppergard, S.C, Anderson, P.A, dan Eddington, T.D. 2009. Research: Puncture Mechanics of Cnidarian Cnidocyst: A Natural Actuator. *Journal of Biological Engineering*.
- Price, S. A. & Wilson, L. M. 2005. Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit. Jakarta: EGC.
- Robbins, S. L., Kumar, V., dan Contran, R. S. 2007. Buku Ajar Patologi. Jakarta: EGC.
- Shepherd, S. M., Tucker, J. R., dan Shoff, W. H. 2008. *Coelenterata Envenomation*.
- Sherwood, L. 1996. Fisiologi Manusia Dari Sel ke Sistem. Jakarta: EGC.
- Sherwood, L. 2012. Fisiologi Manusia Dari Sel ke Sistem. Jakarta: EGC.

- Silbernagl, S., dan Lang F. 2006. Teks dan Atlas Berwarna Patofisiologi. Jakarta: EGC.
- Tamkun, M. M., dan Hessinger, D. A. 1981. *Isolation and Partial Characterization of a Hemolytic and Toxic Protein from The Nematocyst Venom of Portuguese Man of War P.physalis*. Biochem. Biophys.
- Theml, H., Diem., dan Haferlach, T. 2004. Color Atlas of Hematology Practical Microscopic and Clinical Diagnosis.
- Whitaker, D., King, R., dan David. K. 2005. *Jellyfish an Information*. Pasific. Bull. Mar, Sci.
- Yanagihara, Kuroiwa, Oliver, Chung, dan Kunkel. 2002. Ultrastructure of a Novel Eurytele Nematocyst of *Carybdea Alata Reynaud (Cuboza, cnidaria)*. *Cell Tissue Res*, 308: 307-318.
- Yanagihara, A. A., & Shohet, R. V. 2012. *Cubozoan* Venom-Induced Cardiovascular Collapse Is Caused by Hiperkalemia and Prevented by Zinc Gluconate in Mice. *Plose One*, 7 (12): 1-12.

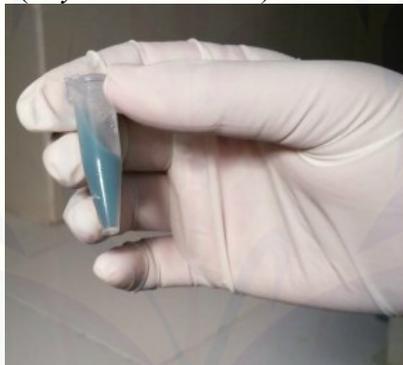
LAMPIRAN A

Dokumentasi Penelitian

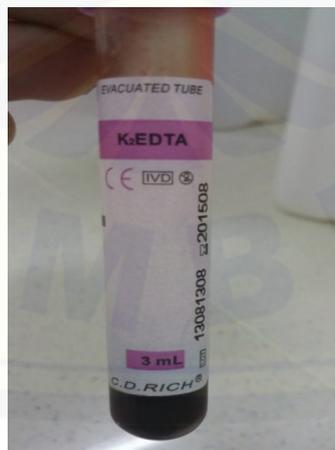
1. Stok toksin ubur-ubur (*Physalia utriculus*)



2. Sampel toksin ubur-ubur (*Physalia utriculus*)



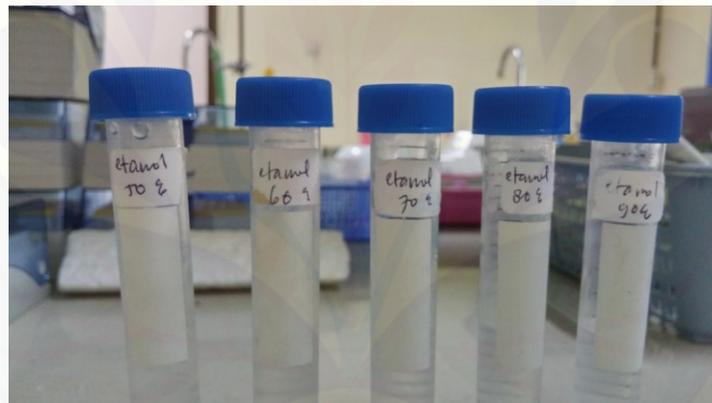
3. Eritrosit Manusia



4. Larutan bovin



5. larutan ethanol bertingkat untuk drying



6. Buffer formalin 4% untuk fiksasi



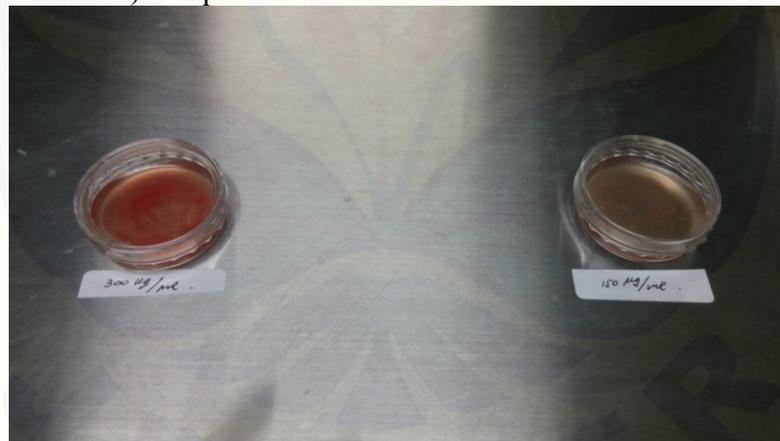
7. Sentrifuge



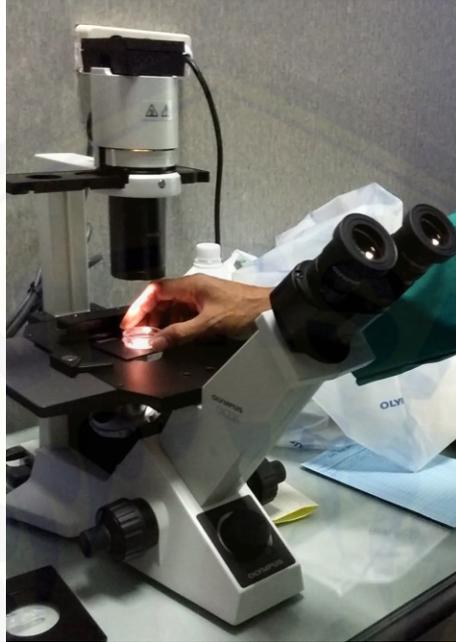
8. Injeksi toksin ubur-ubur (*Physalia utriculus*) secara intraperitoneal pada tikus Wistar jantan



9. Sampel eritrosit manusia dalam chamber yang sudah dipapar racun ubur-ubur (*Physalia utriculus*) dan protein bovin serum



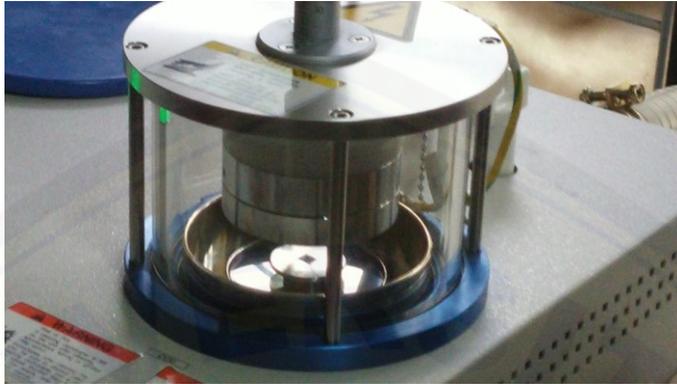
10. *Inverted Microscope*



11. Sampel eritrosit dalam bentuk serbuk



12. Pelapisan Platinum



13. Scanning Electron Microscope (SEM)



14. Pengambilan gambar menggunakan LG G3, 13MP

