

AMILOIDOSIS PADA KUDA HIPERIMUN PENGHASIL ANTISERA: KAJIAN KLINIS, PATOLOGIS, DAN PATOLOGI KLINIK

DINAR ARIFianto



**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIS HEWAN
PEMINATAN ILMU BIOMEDIS HEWAN
SEKOLAH KEDOKTERAN HEWAN DAN BIOMEDIS
INSTITUT PERTANIAN BOGOR
BOGOR
2024**



@Hak cipta milik IPB University

IPB University



IPB University
— Bogor Indonesia —

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

PERNYATAAN MENGENAI DISERTASI DAN SUMBER INFORMASI SERTA PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa disertasi dengan judul “Amiloidosis pada Kuda Hiperimun Penghasil Antisera: Kajian Klinis, Patologis, dan Patologi Klinik” adalah karya saya dengan arahan dari dosen pembimbing dan belum diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka di bagian akhir disertasi ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya kepada Institut Pertanian Bogor.

Bogor, 18 Desember 2024

Dinar Arifianto
B3601211006

- Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
 2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.



RINGKASAN

DINAR ARIFianto. Amiloidosis pada Kuda Hiperimun Penghasil Antisera: Kajian Klinis, Patologis, dan Patologi Klinik. Dibimbing oleh AGUS SETIYONO, I WAYAN TEGUH WIBAWAN, ANITA ESFANDIARI dan AMROZI.

Hiperimunisasi yang diberikan secara terus menerus pada kuda dalam proses produksi antisera menyebabkan penurunan kualitas kesehatan kuda. Kejadian amiloidosis merupakan efek yang paling sering ditemukan. Amiloidosis merupakan kelompok penyakit akibat protein yang mengalami kesalahan pelipatan dan membentuk timbunan fibril amiloid pada jaringan ekstraseluler. Akumulasi fibril amiloid tidak dapat didegradasi oleh enzim proteolitik, bersifat sitotoksik, menginduksi apoptosis, dan mengganggu fungsi organ hingga menyebabkan kerusakan organ secara permanen. Saat ini belum diketahui metode diagnosis non-invasif yang dapat diandalkan dalam diagnosis amiloidosis. Perpaduan antara pemeriksaan histopatologi, patologi klinik, dan gejala klinis yang muncul pada kuda penghasil antisera perlu dilakukan untuk mengetahui sejauh mana sebaran amiloid dalam tubuh kuda dan seberapa parah kerusakan organ yang ditimbulkan. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis temuan klinis yang muncul pada kuda penghasil antisera, menganalisis timbunan amiloid dan kerusakan organ secara patologi anatomis maupun histopatologis, dan menganalisis berbagai perubahan patologi klinik yang terjadi pada kuda penghasil antisera. Hewan penelitian merupakan kuda hibah dari PT. Bio Farma (Persero) Bandung sebanyak 12 ekor yang terdiri atas 3 ekor kuda sehat (belum pernah digunakan sebagai penghasil antisera), dan 9 ekor kuda produksi antisera yang telah diistirahatkan dari proses produksi antisera. Kuda penelitian dibagi menjadi 4 kelompok berdasarkan lamanya waktu aktif kuda sebagai hewan penghasil antisera. Kelompok I merupakan kuda-kuda dengan masa aktif produksi antisera selama 2-3 tahun, kelompok II dengan masa aktif produksi 4-5 tahun, kelompok III dengan masa aktif produksi 6-7 tahun, dan kelompok kontrol merupakan kuda-kuda sehat yang belum pernah digunakan sebagai penghasil antisera. Pemeriksaan fisik yang dilakukan terdiri atas pengukuran *body condition score* (BCS), inspeksi, pemeriksaan umum, dan pemeriksaan ultrasonografi. Pemeriksaan patologi klinik terdiri atas pemeriksaan hematologi rutin, pemeriksaan biokimia darah, indeks besi, serum amiloid A (SAA), sumsum tulang, analisis urin, dan cairan peritoneum. Sebanyak 9 kuda dieutanasia untuk pemeriksaan patologi anatomi dan histopatologi dengan pewarnaan hematoxilin eosin (HE) dan *Congo red*.

Hasil pemeriksaan klinis menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan nyata pada parameter BCS, denyut jantung, temperatur, maupun frekuensi napas ($P > 0,05$) antar kelompok. Abnormalitas fisik yang ditemukan berupa adanya massa di daerah leher dan *uveitis bilateral* yang berkaitan dengan proses hiperimunisasi, sedangkan abnormalitas organ reproduksi serta ekstremitas gerak yang ditemukan tidak berhubungan langsung dengan proses hiperimunisasi. Pemeriksaan ultrasonografi *transcutaneous* menggunakan *probe* konveks frekuensi 3,5-5 MHz pada hepar dapat digunakan dalam membantu diagnosis amiloidosis dengan melihat secara detail perubahan yang terjadi. Pemeriksaan patologi anatomi menunjukkan adanya *uveitis bilateral*, hepatomegali, nodul hepatik, dan massa pada testis dan ginjal. Berdasarkan pemeriksaan histopatologi dengan pewarnaan *Congo red* ditemukan fibril amiloid di sekitar hepatosit hepar, tubuli ginjal, dan pada uvea mata.

Amiloid terdeteksi berwarna merah salmon apabila diamati dengan mikroskop cahaya dan menunjukkan warna merah berpendar pada pengamatan mikroskop fluoresens. Kuda hiperimun penghasil antisera memiliki kadar total protein plasma, globulin, dan fibrinogen di atas batas atas kisaran normal, namun nilai albumin, *aspartate aminotransferase*, *gamma glutamyl transferase*, total bilirubin, kreatin kinase, *blood urea nitrogen*, dan kreatinin berada pada kisaran normal. Kadar SAA dalam darah kuda tersebut berada pada kisaran normal meskipun timbunan amiloid positif ditemukan pada organ hepar, ginjal, dan mata. Selain itu perlakuan hiperimunisasi menyebabkan anemia yang ditandai dengan penurunan jumlah eritrosit yang signifikan ($P < 0,05$), meskipun nilai Hb, PCV, trombosit dan persentase retikulosit tidak mengalami perubahan yang signifikan ($P > 0,05$). Lamanya waktu paparan imunogen berpengaruh terhadap rasio mieloid:eritroid sumsum tulang ($P < 0,05$), namun tidak berpengaruh terhadap indeks besi (besi serum, UIBC, TIBC, dan saturasi transferrin) ($P > 0,05$). Hal tersebut menunjukkan bahwa perlakuan hiperimunisasi pada kuda menyebabkan anemia non-regeneratif dengan jalur supresi eritropoiesis sumsum tulang dan tidak memengaruhi profil besi. Pemeriksaan secara komprehensif terhadap kuda hiperimun penghasil antisera yang terdiri dari pemeriksaan klinis, patologis, dan patologi klinik terbukti dapat digunakan sebagai metode untuk menilai berbagai penurunan kondisi kesehatan yang berkaitan dengan amiloidosis dan efek samping hiperimunisasi yang lain.

Kata kunci: amiloid, klinis, kuda, patologi klinik, patologis.

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumunkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.



SUMMARY

DINAR ARIFianto. Amyloidosis in Hyperimmune Antisera Producing Horses: Clinical Symptoms, Pathological, and Clinical Pathology Studies. Supervised by AGUS SETIYONO, I WAYAN TEGUH WIBAWAN, ANITA ESFANDIARI and AMROZI.

Prolonged hyperimmunization during the production of horse antisera leads to deterioration of horse health quality. Amyloidosis is the most common side effect found in antisera-producing horses. Amyloidosis is a group of diseases caused by protein misfolding that forms deposits of amyloid fibrils in the extracellular tissues. Amyloid fibrils accumulation cannot be degraded by proteolytic enzymes, are cytotoxic, induce apoptosis, disrupt organ function, and ultimately causing permanent organ damage. At the moment, there is no reliable non-invasive diagnostic method for the diagnosis of amyloidosis. Combining histopathological examination, clinical pathology, and clinical symptoms in antisera-producing horses is essential to determine the extent of amyloid distribution in the horse's body and the severity of organ damage. This study was conducted to analyze amyloid deposits and organ damage macroscopically and microscopically, measure and analyze various changes in clinical pathology, and analyze the clinical findings that appear in antisera-producing horses. The study was conducted from December 2022 to March 2023. The 12 horses used in the study came from PT. Bio Farma (Persero) Bandung, which consisted of 3 healthy horses (never used as antisera producers), and 9 antisera-producing horses that had been rested from the antisera production process. The horses were divided into 4 groups based on the length of time they have been actively producing antisera. Group I was horses with an active antisera production period of 2-3 years, group II with an active production period of 4-5 years, group III with an active production period of 6-7 years, and the control group was healthy horses that had never been used as antisera producers. The physical examination consisted of body condition score (BCS) measurement, inspection, general examination, and ultrasound examination. The clinical pathology examination consisted of routine hematology, blood biochemistry, iron index, serum amyloid A (SAA), bone marrow, urine and peritoneal fluid analysis. A total of 9 horses were euthanized for organ examination and histopathology with hematoxylin eosin (HE) and Congo red staining.

Clinical examination results showed that there were no significant differences in body condition score (BCS) parameters, heart rate, temperature, or respiratory frequency ($P > 0.05$). The physical abnormalities found in the form of cervical mass at the immunogen injection area and bilateral uveitis were related to the hyperimmunization process, while the abnormalities found in reproductive organs and limbs were not directly related to the hyperimmunization process. Transcutaneous ultrasound examination using a 3.5-5 MHz frequency convex probe of the liver can be used in assisting the diagnosis of amyloidosis by looking in detail at the changes that are present. Postmortem examination showed bilateral uveitis, hepatomegaly, hepatic nodules and renal mass. Based on histopathological examination with Congo red staining, amyloid fibrils were found around the hepatocytes, renal tubules, and in the uvea of both eyes. Amyloid fibrils were detected to be salmon red when observed by light microscopy and showed a bright red color under fluorescence microscopy observation. Antisera-producing hyperimmune horses had levels of total plasma protein, globulin, and fibrinogen above normal limits, despite the albumin, aspartate

aminotransferase, gamma glutamyl transferase, total bilirubin, creatine kinase, blood urea nitrogen, and creatinine levels were in the normal range. Serum amyloid A (SAA) levels were at normal concentrations despite positive amyloid deposits detected in the liver, kidneys and eyes. Hyperimmunization treatment caused anemia characterized by a significant decrease in erythrocyte count ($P < 0.05$), although Hb, PCV, platelet and reticulocyte percentages did not change significantly ($P > 0.05$). The duration of immunogen exposure affected the bone marrow myeloid: erythroid ratio ($P < 0.05$), but had no effect on iron indices (serum iron, UIBC, TIBC, and transferrin saturation) ($P > 0.05$). This suggests that hyperimmunization treatment in horses causes non-regenerative anemia by suppressing bone marrow erythropoiesis and does not affect the iron profile. A comprehensive examination of antisera-producing hyperimmune horses involving clinical, pathological and clinical pathology aspects can be used to evaluate various health impairments associated with amyloidosis and other side effects of hyperimmunization.

Keywords: amyloid, clinical pathology, clinical symptoms, horse, pathology.

- Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
 2. Dilarang mengumunkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.



- Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
 2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

© Hak Cipta milik IPB, tahun 2024
Hak Cipta dilindungi Undang-Undang

Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan atau menyebutkan sumbernya. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik, atau tinjauan suatu masalah, dan pengutipan tersebut tidak merugikan kepentingan IPB.

Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apa pun tanpa izin IPB.



AMILOIDOSIS PADA KUDA HIPERIMUN PENGHASIL ANTISERA: KAJIAN KLINIS, PATOLOGIS, DAN PATOLOGI KLINIK

DINAR ARIFianto

Disertasi
sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Doktor pada
Program Studi Ilmu Biomedis Hewan

**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIS HEWAN
PEMINATAN ILMU BIOMEDIS HEWAN
SEKOLAH KEDOKTERAN HEWAN DAN BIOMEDIS
INSTITUT PERTANIAN BOGOR
BOGOR
2024**



@Hak cipta milik IPB University

- Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
 2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

Penguji Luar Komisi Pembimbing pada Ujian Tertutup Disertasi:

1. Prof. drh. Ekowati Handharyani, M.Si., Ph.D.
2. drh. Agus Wiyono, Ph.D.

Promotor Luar Komisi Pembimbing pada Sidang Promosi Terbuka Disertasi:

1. Prof. drh. Ekowati Handharyani, M.Si., Ph.D.
2. drh. Agus Wiyono, Ph.D.

Judul Disertasi: Amiloidosis pada kuda hiperimun penghasil antisera: kajian klinis, patologis, dan patologi klinik

Nama : Dinar Arifianto

NIM : B3601211006

Disetujui oleh:

Pembimbing 1:

Prof. drh. Agus Setiyono, M.S., Ph.D.

Pembimbing 2:

Prof. Dr. drh. I Wayan Teguh Wibawan, M.S.

Pembimbing 3:

Dr. drh. Anita Esfandiari, M.Si.

Pembimbing 4:

Dr. drh. Amrozi

Diketahui oleh:

Ketua Program Studi:

Dr. drh. Chaerul Basri, M. Epid.

NIP. 197705252005011002

Dekan

Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis:

Dr. drh. Amrozi

NIP. 197007211995121001

Tanggal Ujian: 25 November 2024

Tanggal Lulus:



PRAKATA

Puji dan syukur Penulis panjatkan kepada Allah *subhanaahu wa ta'ala* atas segala karunia-Nya sehingga karya ilmiah ini berhasil diselesaikan. Tema yang dipilih dalam penelitian yang dilaksanakan sejak bulan Desember 2022 sampai bulan Oktober 2023 ini ialah terkait dengan kasus amiloidosis pada kuda yang mendapat perlakuan hiperimunisasi dengan judul “Amiloidosis pada kuda hiperimun penghasil antisera: kajian klinis, patologis, dan patologi klinik”.

Terima kasih Penulis ucapkan kepada para pembimbing, Prof. drh. Agus Setiyono, M.S., Ph.D., Prof. Dr. drh. I Wayan Teguh Wibawan, M.S., Dr. drh. Anita Esfandiari, M.Si., dan Dr. drh. Amrozi, yang telah membimbing dan banyak memberi saran. Ucapan terima kasih juga disampaikan kepada moderator seminar, dan penguji luar komisi pembimbing. Apresiasi yang tinggi juga disampaikan kepada PT. Bio Farma (Persero) Bandung yang telah memfasilitasi penelitian ini, beserta dosen dan staf Divisi Ilmu Penyakit Dalam, Divisi Patologi, dan Unit Rehabilitasi Reproduksi yang telah membantu selama pengumpulan data dan pengujian laboratorium penelitian Penulis. Ungkapan terima kasih juga disampaikan kepada ibu, ayah (almarhum), istri serta seluruh pihak yang telah memberikan dukungan, doa, dan kasih sayangnya.

Semoga karya ilmiah ini bermanfaat bagi pihak yang membutuhkan dan bagi kemajuan ilmu pengetahuan.

Bogor, 18 Desember 2024

Dinar Arifianto

DAFTAR ISI

DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan	2
1.4 Manfaat	2
1.5 Ruang Lingkup	2
1.6 Kebaruan (<i>novelty</i>)	3
1.7 Hipotesis	3
II PEMERIKSAAN KLINIS KUDA HIPERIMUN PENGHASIL ANTISERA	4
2.1 Abstrak	4
2.2 Pendahuluan	5
2.3 Metode Penelitian	6
2.4 Hasil dan Pembahasan	8
2.5 Simpulan	22
III ANALISIS PATOLOGI ANATOMI DAN HISTOPATOLOGI KUDA HIPERIMUN PENGHASIL ANTISERA	23
3.1 Abstrak	23
3.2 Pendahuluan	24
3.3 Metode Penelitian	25
3.4 Hasil dan Pembahasan	26
3.5 Simpulan	37
IV ANALISIS PATOLOGI KLINIK KUDA HIPERIMUN PENGHASIL ANTISERA	38
4.1 Abstrak	38
4.2 Pendahuluan	39
4.3 Metode Penelitian	39
4.4 Hasil dan Pembahasan	43
4.5 Simpulan	60
V PEMBAHASAN UMUM	61
VI SIMPULAN UMUM DAN SARAN	66
6.1 Simpulan	66
6.2 Saran	66
DAFTAR PUSTAKA	67
LAMPIRAN	77
RIWAYAT HIDUP	82



DAFTAR TABEL

1	Data 12 ekor kuda yang digunakan dalam penelitian. Kuda dibagi menjadi 4 kelompok berdasarkan durasi perlakuan hiperimunisasi saat digunakan sebagai penghasil antisera.	6
2	Rataan BCS, denyut jantung, frekuensi napas, dan temperatur pada kuda semua kelompok berdasarkan durasi paparan imunogen saat digunakan sebagai kuda penghasil antisera (Uji Kruskal Wallis).	8
3	Jumlah kuda yang teridentifikasi mengalami abnormalitas dalam pemeriksaan fisik yang dikategorikan menjadi 4 aspek.	9
4	Rataan dan standar deviasi total eritrosit, kadar hemoglobin, nilai PCV, dan jumlah trombosit pada kuda semua kelompok berdasarkan durasi paparan imunogen saat digunakan sebagai kuda penghasil antisera.	44
5	Rataan jumlah total leukosit dan hitung jenis leukosit (leukogram) pada kuda semua kelompok berdasarkan durasi paparan imunogen saat digunakan sebagai kuda penghasil antisera (Uji Kruskal Wallis).	45
6	Rataan kadar besi serum, UIBC, TIBC, dan saturasi transferin pada kuda semua kelompok berdasarkan durasi paparan imunogen saat digunakan sebagai kuda penghasil antisera (Uji Kruskal Wallis).	46
7	Rataan rasio M:E dan persentase retikulosit pada kuda semua kelompok berdasarkan durasi paparan imunogen saat digunakan sebagai kuda penghasil antisera.	47
8	Rataan kadar total protein, fibrinogen, albumin, dan globulin pada kuda semua kelompok berdasarkan durasi paparan imunogen saat digunakan sebagai kuda penghasil antisera.	50
9	Rataan biokimia darah pada kuda semua kelompok berdasarkan durasi paparan imunogen saat digunakan sebagai kuda penghasil antisera (Uji Kruskal Wallis).	53
10	Hasil uji <i>two-way</i> ANOVA kadar serum amiloid-A pada kuda semua kelompok yang diambil pada hari ke-1, 4, 7, dan 30.	54
11	Rataan kadar pH dan berat jenis urin semua kelompok berdasarkan durasi paparan imunogen saat digunakan sebagai kuda penghasil antisera.	56
12	Rataan <i>nucleated cell count</i> (NCC) dan kadar total protein cairan abdomen semua kelompok kuda berdasarkan durasi paparan imunogen saat digunakan sebagai kuda penghasil antisera.	59

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
@Hak cipta milik IPB University

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumunkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

DAFTAR GAMBAR

- 1 Temuan abnormalitas pada daerah leher. (A) Massa leher kuda Q1 dan (B) kuda P1, berdiameter antara 1-3 cm (anak panah). Massa pada leher (C) kuda Q3 dan (D) kuda Q2 memiliki ukuran yang lebih besar, berdiameter 6-8 cm dengan konsistensi keras (kepala anak panah). 10
- 2 Hasil sitologi dengan teknik FNA kuda Q3. Tampak sel atipikal dengan struktur yang sudah tidak dapat dikenal lagi (panah kuning). Pewarnaan Giemsa 10%, skala = 50 μ m. 11
- 3 Kondisi *uveitis bilateral* ditemukan pada (A) mata kanan dan (B) mata kiri kuda R3 yang masuk dalam kelompok III (kuda dengan masa produksi 6-7 tahun). 12
- 4 Abnormalitas organ reproduksi jantan yang ditemukan dalam pemeriksaan fisik. (A) Testis normal; (B) kriptorkismus unilateral; (C) testis asimetri; (D) hidrosel. 13
- 5 Konformasi vulva kuda betina. (A) konformasi normal ditandai dengan posisi anus, komisura dorsal, dan ventral vulva berada dalam satu garis lurus; (B) dan (C) konformasi vulva abnormal menunjukkan anus masuk ke arah anterior membentuk sudut cekungan dari batas *tuber ischii*. 13
- 6 Abnormalitas ekstremitas yang menyebabkan kuda mengalami kepincangan. (A) Laminitis kronis kaki depan. (B) *Bucked-knees*; (C) Sindrom balerina pada kaki depan. (D) *Coon-footed* pada kaki belakang. (E) Selulitis/ limfangitis kronis pada kaki belakang. (F) Luka kronis pada daerah *pastern* dan *coronary band* yang menyebabkan abnormalitas pertumbuhan kuku. 14
- 7 Pemeriksaan ultrasonografi (USG) abdominal kuda kelompok III (produksi 6-7 tahun). (A) Tampak pada sisi sinister abdomen organ limpa (LIM) dapat teramati dengan baik pada fossa paralumbal dan (B) pengamatan pada interkostalis ke-13 hingga 16. Ginjal kiri (GKI), dan vena gastroprenikus (VGS) juga teramati dengan baik. Frekuensi 5 MHz., *depth* 18,7 cm, *gain* 115. 16
- 8 Hasil USG kuda R3 menunjukkan adanya daerah parenkim ginjal pada area kutub kaudal (kepala anak panah) yang masih tampak jelas antara korteks dan medula ginjal. Massa pada ginjal kiri tidak teramati dengan jelas pada pemeriksaan USG (*). Frekuensi 5 MHz., *depth* 18,7 cm, *gain* 115. 17
- 9 Gambaran USG hepar kuda yang diambil dari sisi dexter menunjukkan (A) parenkim hepar kuda kontrol tampak normal dan (B) kuda R2 yang mengalami gangguan hepar yang ditandai dengan peningkatan echogenitas. Vena hepatis (VH), *right dorsal colon* (RDC) 18
- 10 (A) Tampilan fisik testis kuda Q1 menunjukkan adanya asimetri testis. (B) Pemeriksaan USG tampak ukuran testis kanan lebih besar dibanding testis kiri. (C) ditemukan massa yang tampak lebih hipoechoik dibandingkan dengan struktur parenkim testis (area yang ditandai garis putus-putus). Frekuensi 6,5 MHz., *depth* 10,1 cm, *gain* 100. 19
- 11 Abnormalitas testis kuda R1 menunjukkan adanya (A) testis yang asimetri. (B) Pemeriksaan USG tampak adanya area hipoechoik celah



- antara kulit skrotum, tunika vaginalis dengan tunika dartos dan testis yang ditandai dengan tanda dua *asterisk*. (C) Tidak ada celah hipoechoik yang memisahkan antara kulit skrotum, tunika vaginalis, tunika dartos, dan testis. Frekuensi 6,5 MHz., *depth* 10,1 cm, *gain* 100. 20
- 12 Hasil pemeriksaan USG organ reproduksi kuda betina P3. (A) kornua uteri kiri; (B) ovarium kiri; (C) kornua uteri kanan; (D) ovarium kanan. Frekuensi 6,5 MHz., *gain* 100, *depth* 7,4 cm. 21
- 13 Hasil pemeriksaan USG organ reproduksi kuda betina R2: (C) kornua uteri kiri; (B) ovarium kiri; (C) kornua uteri kanan dengan kista; (D) ovarium kanan. Frekuensi 6,5 MHz., *gain* 100, *depth* 7,4 cm. 21
- 14 Perbandingan makroskopik hepar antar kelompok. (A) Hepar kuda K3 (kontrol). (B) Hepar kuda P1 (kelompok I). (C) Hepar kuda Q1 (kelompok II). (D) Hepar kuda R2 (kelompok III) mengalami hepatomegali. 26
- 15 Histopatologi hepar kuda R2/ kelompok III menunjukkan adanya hialin matriks ekstraseluler eosinofilik (anak panah hitam). HE 40x (A). Pewarnaan *Congo red* dengan mikroskop cahaya perbesaran 40x (B). Pewarnaan *Congo red* dengan mikroskop fluoresens tampak amiloid yang tampak sebagai pendaran warna merah di sekeliling hepatosit. Skala = 50 μ m. 27
- 16 Histopatologi hepar kuda Q1 kelompok II menunjukkan adanya (A) massa protein yang terkapsulasi dengan batas yang jelas dan dikelilingi oleh fibrosit (kepala anak panah hitam), HE skala = 200 μ m dan (B) HE skala = 50 μ m. 29
- 17 Mikrograf ginjal kiri kuda R3 menunjukkan adanya radang granulomatosa dengan glomeruli mengalami degenerasi dan nekrosis. Pewarnaan HE, skala = 200 μ m. 30
- 18 Pengamatan ginjal kanan kuda R2. (A) Struktur ginjal secara makroskopik (PA) tampak normal. Potongan sagital PA ginjal R2 tidak tampak adanya abnormalitas (B); Secara histologis struktur korteks masih dalam kondisi baik terlihat dari glomerulus fungsional banyak ditemukan (C); Hialin matriks ekstraseluler ditemukan pada medula di sekeliling tubulus ginjal (D). Pewarnaan HE, skala = 50 μ m. 31
- 19 Mikrograf ginjal kanan kuda R2. (A) Deposit amiloid berwarna merah salmon (panah kuning). Pewarnaan *Congo red* di bawah mikroskop cahaya, skala = 50 μ m. (B) Amiloid tampak berwarna merah berpendar (panah kuning) dengan latar belakang berwarna gelap. Pewarnaan *Congo red* di bawah mikroskop fluoresens, skala = 50 μ m. 32
- 20 Perbandingan limpa antar kelompok menunjukkan kondisi organ tampak normal. (A) Limpa kuda K3 (kontrol). (B) Limpa kuda P1 (kelompok I); (C) Limpa kuda Q1 (kelompok II). (D) Limpa kuda R2 (kelompok III). 33
- 21 (A) Kondisi *uveitis bilateral* terjadi pada kuda R3. (B) Mata sehat kuda R1 sebagai pembanding. (C) Pengamatan histopatologi menunjukkan terjadinya infiltrasi limfoplasmasitik pada badan siliaris dan ditemukan hialin matriks ekstraseluler (anak panah) disekitar epitel siliaris *non-pigmented*. Pewarnaan HE, skala = 50 μ m. 34
- 22 Mikrograf badan siliaris mata kuda R3. (A) Deposit amiloid berwarna merah salmon (panah kuning). Pewarnaan *Congo red* di bawah

- mikroskop cahaya, skala = 50 μm . (B) Amiloid berwarna merah berpendar dengan latar belakang berwarna gelap (panah kuning). Pewarnaan *Congo red* di bawah mikroskop fluoresens, skala = 50 μm . 35
- 23 (A) Massa yang ditemukan pada testis kanan kuda Q1. (B) Testis kuda Q1 tampak asimetri dengan ukuran testis kanan lebih besar dibanding testis kiri. (C) Histopatologi testis kanan ditemukan area tubuli seminiferi yang mengalami fibrosis dan infiltrasi sel radang, HE, skala = 200 μm . (D) Kista pada tubulus seminiferous dan sel radang yang didominasi oleh limfosit dan makrofag. Pewarnaan HE, skala = 50 μm . 36
- 24 Grafik rata-rata jumlah eritrosit antar kelompok kuda berdasarkan lamanya durasi paparan imunogen saat digunakan sebagai hewan produsen antisera. 44
- 25 Grafik perbandingan nilai rasio M:E antar kelompok berdasarkan lamanya durasi paparan imunogen saat digunakan sebagai hewan produsen antisera. 47
- 26 Gambaran sitologi sumsum tulang kuda memperlihatkan perkembangan hematopoiesis sel-sel mieloid dan erythroid. Perkembangan morfologi tampak normal namun berdasarkan analisis statistik didapati peningkatan nilai rasio M:E yang signifikan. Pewarnaan Giemsa 10%, skala = 20 μm . 48
- 27 Ulas darah kuda penelitian tidak ditemukan adanya abnormalitas morfologi leukosit yang mencolok. Temuan jenis leukosit terdiri atas (A) limfosit, (B) limfosit reaktif, (C) *segmented neutrophil*, (D) *segmented neutrophil* yang berdampingan dengan *neutrophil band*, (E) eosinofil, dan (F) monosit. Pewarnaan Giemsa, skala = 20 μm . 49
- 28 Grafik pengukuran kadar total protein, fibrinogen, albumin dan globulin kuda hiperimun penghasil antisera. Terdapat perbedaan yang signifikan ($P < 0,05$) pada kadar total protein, globulin dan fibrinogen (*). 51
- 29 Grafik pengukuran kadar serum amiloid A pada hari ke-1, 4, 7, dan hari ke-30. 55
- 30 Pemeriksaan sedimentasi urin. (A) dan (B) Kristal kalsium karbonat urin ditunjukkan oleh panah merah, skala = 50 μm . (C) Kristal kalsium oksalat dihidrat (kepala anak panah hitam) dan kalsium karbonat ditunjukkan panah merah, skala = 50 μm . (D) Sedimentasi sel squamous pada urin ditunjukkan anak panah kuning, skala = 200 μm . 56
- 31 Warna cairan peritoneum masing-masing individu kuda tampak normal 58



DAFTAR LAMPIRAN

1. Halaman pertama dokumen perjanjian kerja sama penelitian menggunakan kuda hibah antara PT. Bio Farma (Pesero) Bandung dengan Sekolah Kedokteran dan Biomedis IPB.	78
2. Halaman pengesahan dokumen perjanjian kerja sama penelitian menggunakan kuda hibah antara PT. Bio Farma (Pesero) Bandung dengan Sekolah Kedokteran dan Biomedis IPB.	79
3. Publikasi ilmiah nasional di Jurnal Sain Veteriner	80
4. Publikasi ilmiah internasional di jurnal <i>Veterinary World</i>	81