

PENGARUH RESUSITASI CAIRAN PADA KELINCI (*Oryctolagus cuniculus*) YANG MENGALAMI SYOK HEMORAGIK DARI ASPEK HISTOPATOLOGI ORGAN OTAK BESAR

SKRIPSI

ANGGINI PUTRI HUSADA
C031191002



**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN HEWAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

PENGARUH RESUSITASI CAIRAN PADA KELINCI (*Oryctolagus cuniculus*) YANG MENGALAMI SYOK HEMORAGIK DARI ASPEK HISTOPATOLOGI ORGAN OTAK BESAR

Skripsi Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Sarjana kedokteran hewan

Disusun dan diajukan oleh

ANGGINI PUTRI HUSADA
C031191002



**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN HEWAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

**PENGARUH RESUSITASI CAIRAN PADA KELINCI (*Oryctolagus cuniculus*)
YANG MENGALAMI SYOK HEMORAGIK DARI ASPEK HISTOPATOLOGI
ORGAN OTAK BESAR**

Disusun dan diajukan oleh

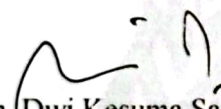
**ANGGINI PUTRI HUSADA
C031 19 1002**


Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Kedokteran Hewan Fakultas
Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal 11 April 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan.

Menyetujui,

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping



Dr. Drh. Dwi Kesuma Sari, AP. Vet
NIP. 19730216 199903 2 001



Drh. Waode Santa Monica, M.Si
NIP. 19890625 201903 2 015

Mengetahui,

**Wakil Dekan Bidang Akademik dan Kemahasiswaan
Fakultas Kedokteran**

**Ketua Program Studi Kedokteran
Hewan Fakultas Kedokteran**


dr. Agussalim Bukhari, M.Clin. Med., Ph.D., Sp.GK(K)
NIP. 19700821 199903 1 001


Dr. Drh. Dwi Kesuma Sari, AP. Vet
NIP. 19730216 199903 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN

1. Yang bertanda tangan di bawah ini:
Nama : Anggini Putri Husada
NIM : CO31191002
Program Studi : Kedokteran Hewan
Fakultas : Kedokteran
Menyatakan dengan sebenarnya bahwa :
 - a. Karya Skripsi saya adalah asli.
 - b. Apabila sebagian atau seluruhnya dari skripsi ini tidak asli atau plagiasi, maka saya bersedia dibatalkan dan dikenakan sanksi akademik yang berlaku.
2. Demikian pernyataan keaslian ini dibuat untuk dapat digunakan seperlunya.

Makassar, 10 April 2023
Pembuat Pernyataan



Anggini Putri Husada

ABSTRAK

ANGGINI PUTRI HUSADA. Pengaruh Resusitasi Cairan Pada Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) Yang Mengalami Syok Hemoragik Dari Aspek Histopatologi Organ Otak Besar. **Di bawah bimbingan Dr. drh. Dwi Kesuma Sari, APVet dan drh. Waode Santa Monica, M.Si.**

Syok hemoragik adalah syok apabila terjadi kehilangan darah yang parah menyebabkan pengiriman oksigen yang tidak memadai pada tingkat sel dengan penanganan umumnya menggunakan transfusi darah. Namun, transfusi darah pada hewan masih sulit dilakukan sehingga diperlukan alternatif seperti resusitasi cairan menggunakan cairan kristaloid maupun cairan koloid. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh resusitasi cairan menggunakan ringer laktat serta kombinasi ringer laktat dan gelatin pada kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) yang mengalami syok hemoragik dilihat dari aspek histopatologi organ otak besar. Penelitian ini menggunakan 12 ekor kelinci terbagi dalam 4 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif (KN) tanpa perdarahan, kelompok kontrol positif (KP) dilakukan perdarahan tanpa resusitasi, kelompok perlakuan 1 (P1) dilakukan perdarahan dan resusitasi cairan menggunakan ringer laktat, kelompok perlakuan 2 (P2) dilakukan perdarahan dengan resusitasi cairan menggunakan kombinasi ringer laktat dan gelatin. Metode Penelitian yaitu hewan dianastesi menggunakan ketamin dan xylazine. Pelaksanaan penelitian dalam 3 tahap yaitu periode pre-hemoragik, hemoragik dan post-hemoragik atau post-resusitasi, dengan 1 siklus perlakuan membutuhkan waktu 120 menit. Selanjutnya hewan di euthanasia untuk dinekropsi dan pengambilan organ untuk pemeriksaan histopatologi. Hasil penelitian menunjukkan tingkat kerusakan pada organ otak pada kelompok KN, KP, P1, dan P2 secara berturut-turut menunjukkan skor rata-rata kerusakan 0, 3,33, 2 dan 1. Kelompok KP merupakan kelompok yang mengalami kerusakan paling parah karena tidak menerima resusitasi cairan, kerusakan yang ditemukan sel piknotik, sel inflamasi, dan vakuolisasi, sementara kelompok P1, P2 mengalami perbaikan setelah menerima resusitasi cairan dengan tingkat kerusakan lebih rendah dari KP. Kelompok terbaik adalah kelompok P2 dengan skor kerusakan terendah dibanding P1 dan KP.

Kata kunci: Otak besar, resusitasi cairan, syok hemoragik

ABSTRACT

ANGGINI PUTRI HUSADA. **The Effect of Fluid Resuscitation on Rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) Experiencing Hemorrhagic Shock From Histopathological Aspects of Cerebral Organs.** Supervised by Dr. drh. Dwi Kesuma Sari, APVet dan drh. Waode Santa Monica, M.Si.

*Hemorrhagic shock is a shock when severe blood loss causes inadequate oxygen delivery at the cellular level with the usual treatment using blood transfusions. However, animal transfusion is still tricky, so alternatives, such as fluid resuscitation using crystalloid or colloid fluids, are needed. This study aims to determine the effect of fluid resuscitation using Ringer's lactate and a combination of Ringer's lactate and gelatin in rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) experiencing hemorrhagic shock seen from the histopathological aspect of the cerebrum. This study used 12 rabbits divided into 4 groups: negative control group (KN) without bleeding, positive control group (KP) bleeding without resuscitation, treatment group 1 (P1) bleeding and fluid resuscitation using Ringer's lactate, treatment group 2 (P2) Bleeding was performed with fluid resuscitation utilizing a combination of Ringer's lactate and gelatin. The research method was that the animals were anesthetized using ketamine and xylazine. The research was carried out in 3 stages, namely the pre-hemorrhagic, hemorrhagic, and post-hemorrhagic or post-resuscitation periods, with one treatment cycle taking 120 minutes. Furthermore, the animals were euthanized for necropsy and organ harvesting for histopathological examination. The results showed the level of damage to the brain organs in the KN, KP, P1, and P2 groups, respectively, showed an average score of 0, 3,33, 2, and 1. The KP group was the group that experienced the most severe damage because it did not receive fluid resuscitation; damage was found by pycnotic cells, inflammatory cells, and vacuolization, while the P1 and P2 groups experienced improvement after receiving fluid resuscitation with a lower level of damage than KP. The best group is group P2, with the lowest damage score compared to P1 and KP.*

Keywords: *Cerebrum, fluid resuscitation, hemorrhagic shock*

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Segala puji dan syukur penulis ucapkan kepada Allah SWT., Sang Pemilik Kekuasaan dan Rahmat, yang telah melimpahkan berkat dan karunia-Nya, serta shalawat dan salam penulis haturkan ke junjungan Rasulullah SAW., sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Pengaruh Resusitasi Cairan Pada Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) yang Mengalami Syok Hemoragik Dari Aspek Histopatologi Organ Otak Besar”. Skripsi ini diajukan untuk memenuhi syarat dalam menempuh ujian dan memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Hewan dalam Program Pendidikan Strata Satu Program Studi Kedokteran Hewan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa penyelesaian skripsi dan penelitian ini tidak akan terwujud tanpa adanya doa, bantuan, bimbingan, motivasi, dan dorongan dari berbagai pihak. Segala rasa syukur penulis memberikan penghargaan setinggi-tingginya dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada kedua orang tua saya Ayahanda **H. Husaifa Zain, S.E** dan Ibunda **Hj. Daryana, S.Pd** yang secara luar biasa dan tidak henti-hentinya memberikan doa, dukungan dan dorongan kepada penulis baik secara moral maupun finansial. Kepada Kakak saya **Sri Yulisa Husada, S.P** dan **Fadel Salim Saad, S.E** serta Adik saya **Yusril Putra Husada**. Selain itu, ucapan terima kasih pula kepada diri penulis sendiri yang telah berjuang keras hingga ke titik ini. Tak lupa pula penulis ucapkan terima kasih kepada berbagai pihak yang telah membantu baik selama proses penelitian, penyusunan skripsi, maupun proses perkuliahan. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati, penyusun mengucapkan terima kasih kepada :

1. **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc** selaku Rektor Universitas Hasanuddin,
2. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes., Sp. PD-KGH., Sp. Gk** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin,
3. **Dr. Drh. Dwi Kesuma Sari, AP.Vet** selaku Ketua Program Studi Kedokteran Hewan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin,
4. **Dr. drh. Dwi Kesuma Sari, APVet** dan **drh. Waode Santa Monica, M.Sc** selaku dosen pembimbing yang dengan penuh kesabaran telah memberikan ilmu, bimbingan, waktu, arahan, serta saran-saran yang sangat membantu mulai dari sebelum proses penelitian hingga penyusunan skripsi selesai.
5. **drh. Muhammad Zulfadillah Sinusi, M.Sc** dan **drh. Muhammad Ardiansyah Nurdin, M.Si** selaku dosen penguji dalam seminar proposal dan seminar hasil yang telah memberikan masukan dan arahan yang mendukung untuk perbaikan penulisan skripsi ini,
6. **drh. A. Magfira Satya Apada, M.Sc** selaku pembimbing akademik penulis selama menempuh pendidikan pada Program Studi Kedokteran Hewan.
7. Segenap panitia seminar proposal dan seminar hasil atas segala bantuan dan kemudahan yang diberikan kepada penulis,

8. Segenap Staf Dosen Pengajar PSKH FK UNHAS yang telah banyak memberikan ilmu dan berbagai pengalaman kepada penulis selama perkuliahan, serta staf tata usaha Fakultas **Ibu Tuti Asrini, S.E** dan **Ibu Ida**, dan juga staf tata usaha Program Studi **Ibu Ida, Pak Heri** dan **Ibu Ayu** yang selalu membantu melengkapi berkas dan menjawab pertanyaan penulis,
9. Eka, Ilmi, Faton, Nunu, Tifal dan teman-teman Dexter yang telah membantu selama perkuliahan serta memberikan saran dan masukan selama pengerjaan skripsi.
10. Ilmi, Nunu, Ulfa, Iyas, Furqan, dan Arya sebagai teman penelitian seperjuangan.
11. Izzah, Hajar, Ocha, Neng, Denaya, Alipia, Nidaul, Ega, Fadya, Ekal, Ihsan, Akram, Fachry, Wildan dan teman-teman MATRIKS lainnya yang tidak dapat saya tuliskan satu-persatu yang telah membantu, memberi dukungan, dan mendengar cerita penulis selama perkuliahan hingga penulisan skripsi.
12. Ummul, Tika, Dhea, Mustika, Afifah, Rani, Fauziyyah dan teman-teman The Foster lainnya yang tidak dapat saya tuliskan satu-persatu yang telah membantu dan memberikan dukungan.
13. Titin dan kak Hafidin yang telah meluangkan waktu untuk berbagi cerita dan keluh kesah, serta memberi semangat dan motivasi kepada penulis.
14. kak drh. Azzam, drh. Trini dan drh. Ririn yang telah banyak membantu dan membimbing penulis dalam mengerjakan sampel di Lab. Patologi.
15. Senior dan Junior Kedokteran Hewan yang telah memberikan ilmu, pengalaman, serta dukungan kepada penulis.
16. Teman-teman KKN Desa Tarabbi yang telah memberi dukungan.
17. Tere liye, Jerome Polin Sijabat, Leonardo Edwin, dan Dillon Willend Atsiil yang telah menghibur dan memotivasi penulis melalui karya-karyanya.
18. Semua pihak yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu yang telah ikut menyumbangkan pikiran dan tenaga untuk penulis serta motivasi baik secara langsung maupun tidak langsung. Terima kasih telah menjadi bagian penting perjalanan hidup penulis.

Kepada semua pihak baik yang penulis sebutkan di atas maupun tidak, semoga Allah SWT membalas kebaikan dengan balasan yang lebih dari apa yang diberikan kepada penulis serta dimudahkan seluruh urusannya, Aamiin Ya Rabbal Alamin. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis khususnya dan pembaca pada umumnya.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Makassar, 03 Maret 2023

Anggini Putri Husada

DAFTAR ISI

SAMPUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN	iv
ABSTRAK	v
ABSTRACT	vi
KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
1. PENDAHULUAN	13
1.1 Latar Belakang	13
1.2 Rumusan Masalah	14
1.3 Tujuan Penelitian	14
1.4 Manfaat Penelitian	14
1.5 Hipotesis.....	15
1.6 Keaslian Penelitian.....	15
2. TINJAUAN PUSTAKA	16
2.1 Kelinci.....	16
2.2 Syok Hemoragik	17
2.3 Distribusi Cairan dan Elektrolit Dalam Tubuh	19
2.4 Resusitasi Cairan.....	20
2.5 Jenis-jenis Cairan	20
2.5.1 Cairan Ringer Laktat	21
2.5.2 Cairan Gelatin	21
2.6 Otak.....	22
3. METODOLOGI PENELITIAN	24
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian	24
3.2 Jenis Penelitian.....	24
3.3 Materi Penelitian	24
3.3.1 Populasi Penelitian.....	24
3.3.2 Sampel Penelitian.....	24
3.3.3 Alat dan Bahan.....	25
3.4 Prosedur Penelitian	25
3.4.1 Alur Penelitian	25
3.4.2 Tabel Waktu Pelaksanaan	26
3.4.3 Tahap Pemeliharaan	26
3.4.4 Tahap Pelaksanaan	26
3.4.5 Pengamatan Mikroskopik dan Pembacaan Preparat	28
3.5 Analisis Data	28
4. HASIL DAN PEMBAHASAN	29
4.1 Hasil	29

4.1.1 Pengamatan Histopatologi	29
4.1.2 Analisis Data	33
4.2 Pembahasan.....	33
5. PENUTUP	38
5.1 Kesimpulan	38
5.2 Saran.....	38
DAFTAR PUSTAKA.....	39
LAMPIRAN	43

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Data Fisiologis dan Perilaku Kelinci	17
Tabel 2. Waktu pelaksanaan	26
Tabel 3. Derajat Kerusakan Histopatologi Otak	28
Tabel 4. Skor hasil pengamatan gambaran histologi organ otak besar.....	31
Tabel 5. Hasil analisis data	33

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kelinci New Zealand White.....	16
Gambar 2. Patofisiologi Syok Hemoragik.....	18
Gambar 3. Distribusi Cairan dalam Tubuh Hewan Kecil.....	19
Gambar 4. Anatomi Otak Kelinci.....	22
Gambar 5. Histopatologi Otak Kelinci.....	23
Gambar 6. Histopatologi Otak Kelinci.....	23
Gambar 7. Alur Penelitian.....	25
Gambar 8. Tampak histologi organ otak besar kelinci kelompok kontrol negatif (KN) (pewarnaan HE pembesaran 400x).....	29
Gambar 9. Tampak histopatologi otak besar kelinci kelompok kontrol positif (KP) (pewarnaan HE pembesaran 400x).....	30
Gambar 10. Tampak histopatologi organ otak besar kelompok perlakuan 1 (P1) (pewarnaan HE pembesaran 400x).....	30
Gambar 11. Tampak histopatologi organ otak besar kelompok perlakuan 2 (P2) (pewarnaan HE pembesaran 400x).....	31
Gambar 12. Diagram nilai rata-rata kerusakan organ otak besar.....	32
Gambar 13. Gambaran perubahan histopatologi organ otak besar masing-masing kelompok.....	32

1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kelinci merupakan hewan herbivora yang dibudidayakan untuk dimanfaatkan dagingnya dengan sistem pemeliharaan yang mudah dan hanya membutuhkan luas kandang yang kecil. Kelinci dapat dipelihara dengan diberi pakan konsentrat dan hijauan dari sumber lingkungan lokal sehingga dapat menekan biaya pemeliharaan. Budidaya ternak kelinci memiliki potensi tinggi dalam menyediakan kebutuhan daging di Indonesia dengan kandungan protein tinggi sekitar 20,10%, namun memiliki lemak dan kolesterol yang rendah. Beternak kelinci dapat berkembang secara cepat, karena satu indukan kelinci dapat melahirkan dengan rata-rata 6-7 anak per kelahiran dan dapat bunting 3-4 kali per tahun. Kelinci memerlukan waktu 32-33 hari dari awal pembuahan sampai melahirkan, sedangkan waktu menyapih pada umur 6-8 minggu. Presentase karkas kelinci yang baik sekitar 40 - 51% dari bobot badanya (Yuliyanto *et al.*, 2019).

Periode melahirkan kelinci yang cukup sering dengan anak yang dilahirkan cukup banyak dalam satu kali melahirkan, serta ukuran yang cukup besar membuat Kelinci juga digunakan sebagai hewan percobaan sehingga sangat baik untuk digunakan penelitian (Macedo *et al.*, 2019). Selain itu, kelinci juga memiliki respon rasa sakit yang lebih tinggi dibanding hewan lain. Kelinci juga telah digunakan dalam pengembangan dalam kasus bedah (termasuk pengembangan penggunaan laser bedah) dan sebagai model untuk sindrom gangguan pernapasan akut, asma, emboli *cerebral*, penyakit kardiovaskular, endometriosis, dan *glaucoma* (Hrapkiewicz *et al.*, 2013). Namun, pemeliharaan kelinci cukup memberi tantangan karena beberapa kelinci bersifat aktif sehingga dapat menyebabkan trauma ringan bahkan parah yang menyebabkan syok hemoragik (Thurston *et al.*, 2018).

Perdarahan merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada pasien bedah dan trauma (Fülöp *et al.*, 2013). Syok hemoragik disebabkan oleh penipisan volume intravaskuler melalui kehilangan darah sampai tidak mampu memenuhi kebutuhan jaringan akan oksigen. Syok hemoragik menjadi masalah global yang penting karena menyebabkan kematian. Tercatat lebih dari 60.000 kematian pertahun di Amerika Serikat. Kemudian, diperkirakan 1,9 juta kematian terjadi di seluruh dunia per tahun dengan 1,5 juta kematian berusia muda akibat trauma (Cannon, 2018). Pada hewan syok hemoragik juga sering terjadi namun kasusnya jarang dilaporkan. Pendarahan menyebabkan pengisian diastolik ventrikel menjadi tidak mencukupi dan jantung tidak mampu memberikan aliran darah yang optimal ke sel dan jaringan. Awalnya, mekanisme kompensatori mampu mempertahankan tekanan darah dan mendistribusikan kembali curah jantung demi organ vital seperti otak dan jantung. Namun, mekanisme ini terbatas sehingga jika tidak ditangani dapat menyebabkan kerusakan pada organ vital seperti jantung dan otak (Fülöp *et al.*, 2013)

Otak adalah struktur berongga yang terletak di dalam tengkorak, yang melindungi dari kerusakan mekanis. Fungsi otak normal sangat penting untuk

pemeliharaan kehidupan hewan. Jika rusak secara fisik atau kimia, fungsi akan terganggu dan hewan dapat mati (Aspinall dan Cappello, 2020). Peningkatan denyut nadi terjadi setelah kehilangan darah karena syok hemoragik dan menyebabkan hipoperfusi ke otak dan miokardium, yang mengakibatkan anoksia *cerebrum* dan aritmia yang fatal (Stawichi, 2020).

Kondisi kerusakan organ akibat syok hemoragik membutuhkan penanganan segera. Penanganan terhadap syok hemoragik umumnya menggunakan transfusi darah. Namun, transfusi darah pada hewan masih sangat sulit khususnya di Indonesia karena belum adanya bank darah yang tersedia sehingga apabila ingin dilakukan transfusi darah harus mencari hewan yang bersedia sebagai pendonor dan membutuhkan waktu yang cukup lama, sehingga alternatif lain dapat dilakukan dengan terapi cairan. Terapi cairan dan elektrolit bertujuan untuk membantu mekanisme kompensasi tubuh untuk mengatasi gangguan keseimbangan cairan dan elektrolit tersebut. Resusitasi cairan digunakan untuk mengembalikan ataupun mempertahankan volume darah. Cairan terapi terdiri atas cairan koloid dan kristaloid. Larutan kristaloid adalah larutan elektrolit berbasis natrium atau larutan glukosa dalam air yang biasa digunakan untuk menggantikan cairan dan elektrolit yang hilang. Kristaloid lebih lanjut dijelaskan oleh tonisitas dan dikategorikan sebagai isotonik, hipotonik, atau hipertonic. Cairan resusitasi koloid menstabilkan tekanan kapiler hidrostatis, yang diperlukan untuk mempertahankan densitas kapiler fungsional (Munoz *et al.*, 2020). Target utama dari resusitasi cairan adalah untuk mengatasi dehidrasi, memulihkan volume sirkulasi darah pada keadaan hipovolemik atau syok, mengembalikan dan mempertahankan elektrolit (Na^+ dan K^+), dan asam basa dalam tubuh ke arah batas normal agar tidak terjadi kegagalan organ terutama pada tahap manajemen awal (Oh dan Chon, 2016).

Kondisi di atas melatarbelakangi penelitian ini untuk meneliti pengaruh resusitasi cairan pada kelinci yang mengalami syok hemoragik dari aspek histopatologi otak.

1.2 Rumusan Masalah

Uraian di atas memberikan pertimbangan untuk merumuskan masalah dalam penelitian ini yaitu Bagaimana pengaruh resusitasi cairan pada kelinci yang mengalami syok hemoragik dari aspek histopatologi otak besar?

1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan penelitian yang dilakukan adalah mengetahui pengaruh resusitasi cairan pada kelinci yang mengalami syok hemoragik dari aspek histopatologi otak besar.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan kedepannya dapat memberikan manfaat sebagai berikut:

1. Manfaat Pengembangan Ilmu

Manfaat pengembangan ilmu pada penelitian ini yaitu sebagai tambahan ilmu pengetahuan dan literatur untuk penelitian-penelitian selanjutnya mengenai

pengaruh resusitasi cairan pada kelinci yang mengalami syok hemoragik dari aspek histopatologi otak besar.

2. Manfaat Aplikasi

Manfaat aplikasi pada penelitian ini yaitu dapat melatih kemampuan peneliti dan menjadi acuan bagi penelitian-penelitian selanjutnya. Serta dapat menjadi informasi bagi dokter hewan dan tenaga medis mengenai pengaruh resusitasi cairan pada kelinci yang mengalami syok hemoragik dari aspek histopatologi otak besar.

1.5 Hipotesis

Terdapat perubahan pada gambaran histopatologi otak setelah resusitasi cairan Ringer laktat dan gelatin pada kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) yang mengalami syok hemoragik.

1.6 Keaslian Penelitian

Penelitian mengenai pengaruh resusitasi cairan pada kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) yang mengalami syok hemoragik dari aspek histopatologi otak belum pernah dilakukan. Namun, penelitian sejenis yang pernah dilakukan menggunakan hewan coba babi dan telah dilakukan pengobatan *atherosclerosis* yang dipublikasikan oleh Denoix *et al.* (2022) dengan judul Brain Histology and Immunohistochemistry After Resuscitation From Hemorrhagic Shock in Swine With Pre-Existing Atherosclerosis and Sodium Thiosulfate (Na₂S₂O₃) Treatment.

2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kelinci

Kelinci yang sering digunakan penelitian adalah jenis New Zealand White. Kelinci jenis ini memiliki rata-rata berat badan antara 8 sampai 12 pon. Ciri-ciri dari kelinci New Zealand yaitu berwarna putih, dan terkadang berwarna merah hingga hitam. Memiliki telinga berukuran sedang, panjang dan tegak (Hartadi *et al.*, 2018). Kelinci termasuk dalam ordo mamalia *Lagomorpha*. Mereka awalnya diklasifikasikan dengan spesies seperti tikus, mencit dan hamster sebagai anggota ordo Rodentia karena mereka semua memiliki gigi seri berbentuk pahat yang berakar terbuka dan terus tumbuh sepanjang hidup hewan. Namun, kelinci memiliki dua pasang gigi seri atas sedangkan hewan pengerat hanya memiliki satu pasang, yang menyebabkan reklasifikasi kelinci (dan kelinci terkait, *Lepus europaeus* dan pika *Ochotona princeps*) sebagai lagomorph. Kelinci adalah hewan herbivora yang hidup dalam kelompok sosial yang besar (Aspinall dan Cappello, 2020). Menurut Rinanto *et al.* (2018), Klasifikasi Kelinci sebagai berikut:

Kingdom : Animalia
Phylum : Chordata
Sub Phylum : Vertebrata
Class : Mammalia
Ordo : Lagomorpha
Familia : Leporidae
Sub Familia : Lepus, Oryctolagus
Species : *Oryctolagus canicullus*



Gambar 1. Kelinci New Zealand White (Brahmantiyo *et al.*, 2021)

Kelinci adalah salah satu hewan herbivora dengan saluran pencernaan berupa lambung sederhana serta memiliki sekum yang di dalamnya terdiri dari banyak mikroba, berperan membantu dalam proses fermentasi pakan yang masuk ke dalam sekum setelah dicerna di dalam usus halus. Kelinci yang kekurangan serat kasar sering memakan bulunya sendiri dan bulu kelinci lain yang dapat mengganggu saluran pencernaan (Yuliyanto *et al.*, 2019).

Kelinci termasuk jenis ternak pseudoruminansia, yaitu herbivora yang tidak dapat mencerna serat secara baik. Fermentasi hanya terjadi di *Caecum* yang merupakan 50% dari seluruh kapasitas saluran pencernaan. Kelinci juga mampu melakukan *caecotrophy* atau *coprophage*, yaitu proses memakan kembali feses di pagi atau malam hari dan memiliki suhu normal sekitar 37-40°C (Rinanto *et al.*,

2018). Frekuensi pernapasan normal pada kelinci yaitu 30-60 kali/menit, dan frekuensi jantung pada kelinci yaitu 150- 300 kali/menit (Meredith dan Lord, 2014)

Menurut Aspinall dan Cappello (2020), data fisiologi dan perilaku kelinci sebagai berikut

Tabel 1. Data Fisiologis dan Perilaku Kelinci (Aspinall dan Cappello, 2020)

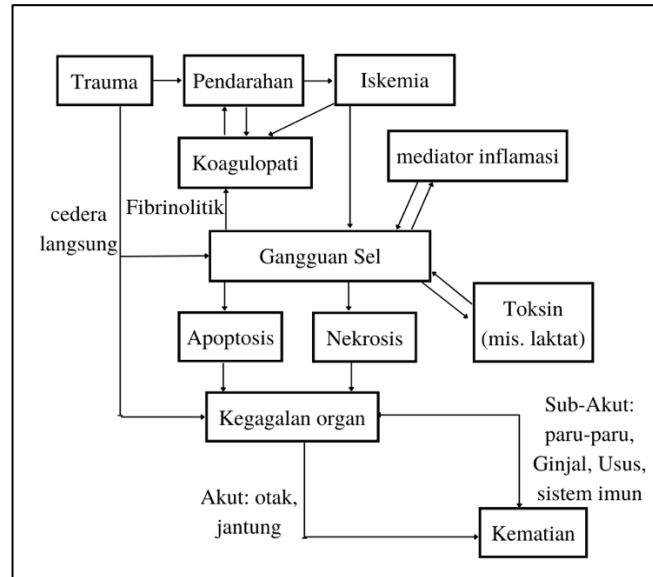
Data Fisiologis dan Perilaku Kelinci	
Usia rata-rata hidup	6-8 tahun
Berat badan (BB) dewasa	1000-8000 g
Suhu tubuh	38,3°C
Frekuensi napas	35-60 kali/detik
Denyut nadi	220 kali/detik
Kebiasaan makan	Herbivora dan <i>coprophague</i>
Perilaku alami	Kelompok, menyukai tempat gelap

2.2 Syok Hemoragik

Syok adalah sindrom klinis akibat kegagalan sirkulasi dalam mencukupi kebutuhan oksigen jaringan tubuh. Syok terjadi akibat penurunan perfusi jaringan vital atau menurunnya volume darah secara bermakna. Syok juga dapat terjadi akibat dehidrasi jika kehilangan cairan tubuh lebih 20% berat badan (BB) atau kehilangan darah $\geq 20\%$ EBV (*estimated blood volume*) (Leksana, 2015). Syok adalah kelainan fungsional sistem peredaran darah. Selama kondisi ini terjadi perbedaan permanen antara kapasitas pembuluh darah dan volume intravaskuler, yang menyebabkan penurunan perfusi jaringan, hipoksia seluler dan kerusakan metabolik (glikolisis anaerob dan laktasidemia) yang disebabkan oleh gangguan mikrosirkulasi (Fülöp *et al.*, 2013). Syok menunjukkan perfusi jaringan yang tidak adekuat yang mengakibatkan transpor oksigen ke jaringan terganggu. Syok dihasilkan oleh disfungsi empat sistem yang terpisah namun berkaitan satu sama lain yaitu, jantung, volume darah, resistensi arteriol, dan kapasitas vena. Apabila salah satu sistem mengalami gangguan maka faktor lain tidak mampu melakukan kompensasi dan terjadi syok. Salah satu penyebab syok adalah perdarahan atau syok hemoragik (Zettira dan Subekti, 2019).

Syok hemoragik adalah suatu keadaan patologis dimana volume intravaskuler dan hantaran oksigen terganggu (Supandji *et al.*, 2015). Syok hemoragik adalah bentuk syok hipovolemik di mana kehilangan darah yang parah menyebabkan pengiriman oksigen yang tidak memadai pada tingkat sel. Jika perdarahan terus berlanjut, kematian akan segera menyusul. Penyebab perdarahan yang mengakibatkan syok sangat bervariasi dan termasuk trauma, perdarahan ibu, perdarahan gastrointestinal, perdarahan perioperatif, dan ruptur aneurisma (Cannon, 2018). Syok hemoragik ditandai dengan hipoperfusi jaringan yang disebabkan oleh penurunan tajam volume sirkulasi efektif darah. Oleh karena itu, kunci keberhasilan resusitasi terletak pada menghilangkan syok sesegera mungkin sekaligus memulihkan perfusi darah ke organ vital, menghentikan iskemia dan

hipoksia dalam sel, dan membangun kembali keseimbangan suplai dan kebutuhan oksigen tubuh (Sun *et al.*, 2017).



Gambar 2. Patofisiologi Syok Hemoragik (Karcioglu dan Arslan, 2018).

Kehilangan darah menyebabkan pengisian diastolik ventrikel menjadi tidak mencukupi dan jantung tidak mampu memberikan aliran darah yang optimal ke sel dan jaringan. Awalnya, mekanisme kompensasi (perubahan neurohumoral seperti pelepasan katekolamin, hormon antidiuretik dan peptida natriuretik atrium yang mengakibatkan vasokonstriksi arteri dan peningkatan denyut jantung) mampu mempertahankan tekanan darah dan mendistribusikan kembali curah jantung demi organ vital seperti otak dan jantung. Namun, mekanisme ini terbatas sehingga jika tidak ditangani dapat menyebabkan kerusakan pada organ vital seperti jantung dan otak (Fülöp *et al.*, 2013). Hal tersebut dapat menyebabkan hipoksia dan akibat terjadi hipoksia dalam waktu beberapa menit menyebabkan sel-sel otak mengalami kerusakan permanen (Karcioglu dan Arslan, 2018).

2.3.1 Stadium Syok Hemoragik

Stadium syok hemoragik dibagi menjadi empat tingkatan/stadium berdasarkan persentase volume kehilangan darah yaitu 15, 15-30, 30-40, dan >40%. Syok hemoragik stadium 1 adalah syok hemoragik yang terjadi pada kehilangan darah hingga maksimal 15% dari total volume darah. Pada stadium ini tubuh mengalami penurunan *refilling* kapiler karena mengkompensasi dengan vasokonstriksi perifer. Pada saat ini frekuensi nadi dan nafas pasien masih dalam keadaan normal tetapi menjadi sedikit cemas atau gelisah (Tafwid, 2015).

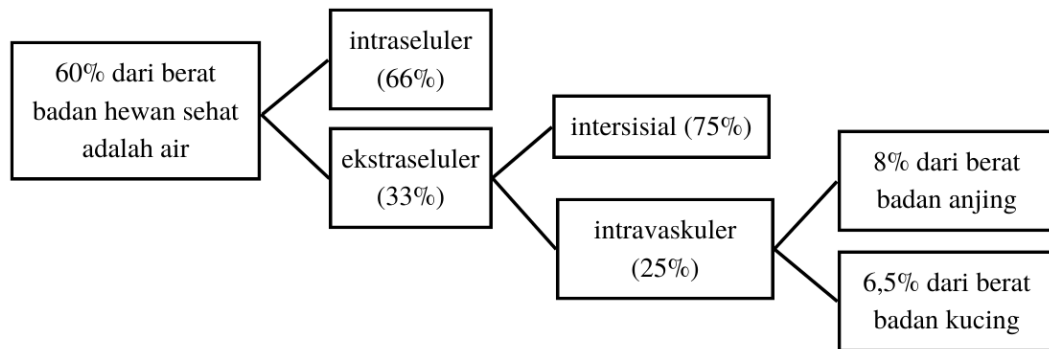
Syok hemoragik stadium 2 yaitu saat terjadi perdarahan sekitar 15-30%. Pada stadium ini, vasokonstriksi arteri tidak mampu lagi mengkompensasi fungsi kardiosirkulasi, mengakibatkan terjadinya takikardi, *refilling* kapiler yang melambat, penurunan tekanan darah terutama sistolik dan penurunan tekanan nadi, peningkatan frekuensi nafas, dan pasien menjadi lebih cemas (Tafwid, 2015).

Syok hemoragik stadium 3 yaitu terjadi perdarahan sebanyak 30-40%. Stadium 3 ditandai dengan gejala pada stadium 2 menjadi semakin berat. Frekuensi nadi terus meningkat hingga diatas 120 kali/menit, peningkatan frekuensi nafas hingga di atas 30 kali per menit, tekanan nadi dan tekanan darah sistolik sangat menurun, *refilling* kapiler yang sangat lambat (Tafwid, 2015).

Syok hemoragik Stadium 4 adalah syok hemoragik saat terjadi pendarahan lebih dari 40%. Pada saat ini takikardi lebih dari 140 kali per menit dengan pengisian lemah sampai tidak teraba, kemudian gejala stadium 3 terus memburuk. Terjadinya hipotensi berat disebabkan oleh kehilangan volume sirkulasi lebih dari 40%, tekanan nadi semakin kecil dan disertai dengan penurunan kesadaran atau letargi (Tafwid, 2015).

Penatalaksanaan syok hemoragik meliputi mengembalikan tanda-tanda vital dan hemodinamik menjadi kondisi dalam batas normal. Selanjutnya kondisi tersebut dipertahankan dan dijaga agar tetap pada kondisi stabil. Penatalaksanaan syok hemoragik yang utama adalah terapi cairan sebagai pengganti cairan tubuh atau darah yang hilang. Jika ditemukan oleh petugas dokter atau petugas medis, maka penatalaksanaan syok harus dilakukan secara komprehensif yang meliputi penatalaksanaan sebelum dan di tempat pelayanan kesehatan atau rumah sakit (Tafwid, 2015).

2.3 Distribusi Cairan dan Elektrolit Dalam Tubuh



Gambar 3. Distribusi Cairan dalam Tubuh Hewan Kecil (Tello and Peres-Freytes, 2017).

Air adalah komponen penyusun tubuh sekitar 60% berat badan pada hewan sehat. Sebesar 66% air di intraseluler, dan 33% ekstraseluler (75% interstitial dan 25% intravaskuler). Pada anjing air di intravaskuler sebesar 8% berat badan, sedangkan pada kucing 6% dari berat badan (Tello and Peres-Freytes, 2017). Air sangat dibutuhkan oleh tubuh karena berfungsi sebagai zat pelarut nutrient untuk digunakan oleh sel. Air dan elektrolit adalah komponen diet yang tidak dapat dipisahkan. Keseimbangan air sangat diperlukan dalam metabolisme dan semua material metabolisme dapat dimanfaatkan oleh sel tubuh jika sudah terlarut. Seluruh cairan tubuh didistribusikan ke dalam kompartemen intraseluler dan ekstraseluler (Mulyani *et al.*, 2021).

2.4 Resusitasi Cairan

Resusitasi cairan merupakan langkah penting untuk meningkatkan cardiac output (CO) dan *delivery oxygen* (DO₂) pada pasien syok (Pasaribu, 2018). Dalam resusitasi cairan, hal-hal yang harus diperhatikan adalah jenis cairan yang diberikan, jumlah cairan, dan waktu pemberian resusitasi cairan pada fase emergency (Laksmi, 2016). Resusitasi cairan yang berlebihan berakibat buruk pada koagulasi, menimbulkan *trauma-related systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) yang berlebihan, meningkatnya angka kejadian *adult respiratory distress syndrome* (ARDS), edema paru, *compartment syndrome*, anemia, *thrombocytopenia*, pneumonia, gangguan elektrolit dan secara keseluruhan *survival* yang buruk. Jenis cairan yang dipakai tidak memberikan banyak perbedaan pada hasil akhir. Cairan resusitasi yang ideal harus dapat menaikkan volume intravaskuler yang terprediksi dan bertahan lama, mempunyai komposisi kimia yang mendekati cairan ekstraseluler, dapat di metabolisme dan diekskresi secara tuntas tanpa akumulasi di jaringan, tidak menimbulkan efek samping pada metabolik dan sistemik dan cost effective. Namun, pada saat ini tidak tersedia cairan buatan dengan karakteristik seperti ini (Supandji *et al.*, 2015).

Keberhasilan resusitasi memerlukan tindakan yang tepat untuk mencegah akumulasi jumlah oksigen lebih lanjut dan untuk mengembalikan oksigen yang ada dengan menghentikan semua sumber perdarahan dan memulihkan volume intravaskuler secepat mungkin. Pada pasien dengan trauma, konsep pendampingan dari operasi pengendalian kerusakan dan resusitasi pengendalian kerusakan mencapai tujuan ini. Demikian pula, pasien dengan perdarahan parah dari penyebab selain trauma manfaat dari lokalisasi cepat dan kontrol perdarahan dipasangkan dengan resusitasi produk darah (Cannon, 2018).

Resusitasi cairan dapat dilakukan salah satunya dengan cairan *maintenance*. Cairan *maintenance* mengacu pada volume cairan dan jumlah elektrolit yang harus dikonsumsi setiap hari untuk menjaga volume total air tubuh dan kandungan elektrolit dalam kisaran normal.. Dilaporkan 1 kcal energi = 1 ml air, tetapi ada juga yang melaporkan kebutuhan energi dan air berbeda. Diperkirakan air yang diperlukan individu meliputi 50 ml/kg BB/hari, sehingga untuk memperoleh hasil yang lebih akurat disarankan menggunakan perhitungan:

$$\text{Kebutuhan cairan untuk } maintenance = \{(30 \times \text{kg BB}) + 70\}$$

Pada anjing yang syok diperlukan dosis cairan 40-90 ml/kg/jam sedangkan pada kucing 20 – 60 ml/Kg/jam (Silvertain dan Hopper, 2015).

2.5 Jenis-jenis Cairan

Jenis cairan yang digunakan dalam terapi cairan dikelompokkan menjadi larutan kristaloid dan koloid. Larutan kristaloid adalah larutan berair yang terdiri dari air dan zat terlarut kecil seperti elektrolit dan glukosa. Larutan kristaloid dapat dikategorikan berdasarkan apakah mereka hipotonik, isotonik, atau hipertonik. Tonisitas menggambarkan osmolalitas efektif cairan, yang merupakan kemampuan

cairan untuk mengubah pergerakan air melintasi membran sel (Rudloff dan Hopper, 2021)

Cairan kristaloid umumnya digunakan sebagai terapi lini pertama, dapat dilanjutkan dengan cairan koloid apabila cairan kristaloid tidak adekuat atau membutuhkan efek penyumbat untuk membantu mengurangi perdarahan. Cairan kristaloid yang umum digunakan sebagai cairan resusitasi pada syok adalah RL, NaCl 0,9%, dan *dextrose* 5%. (Leksana, 2015). Cairan kristaloid merupakan cairan untuk resusitasi awal pada pasien. Cairan kristaloid bila diberikan dalam jumlah cukup (3-4 kali cairan koloid) ternyata sama efektifnya seperti pemberian cairan koloid untuk mengatasi defisit volume intravaskuler. Waktu paruh cairan kristaloid di ruang intravaskuler sekitar 20-30 menit (Dewi *et al.*, 2021).

Koloid adalah suspensi molekul yang tidak dapat melewati membran sel karena berat molekulnya. Properti mereka untuk tetap berada di dalam ruang intravaskuler bertanggung jawab atas efek penghematan volume. Koloid terbagi menjadi koloid alami dan koloid buatan/sintetis. Contoh koloid alami (mengandung protein) adalah albumin 4-5%, sedangkan koloid buatan (tidak mengandung protein) antara lain gelatin, hidroksietil pati dan dekstran (Coppola *et al.*, 2014). Koloid adalah suatu campuran zat heterogen antara dua zat atau lebih dimana partikel-partikel zat yang berukuran koloid tersebar merata dalam zat lain. Ukuran koloid berkisar antara 1-100 nm (10^{-7} – 10^{-5} cm (Afiani, 2015).

2.5.1 Cairan Ringer Laktat

Cairan Ringer Laktat (RL) merupakan cairan kristaloid yang paling banyak digunakan untuk resusitasi pasien dengan dehidrasi berat dan syok. Laktat yang terkandung dalam cairan tersebut akan mengalami metabolisme di hati menjadi bikarbonat. Ringer laktat efektif sebagai terapi resusitasi dengan pemberian dalam jumlah yang cukup akan efektif mengatasi defisit volume intravaskuler. Keuntungan dari ringer laktat antara lain harga murah, tersedia dengan mudah di setiap pusat kesehatan, tidak perlu dilakukan *cross match*, tidak menimbulkan alergi atau syok anafilaktik, penyimpanan sederhana dan dapat disimpan lama. Waktu paruh cairan ringer laktat di ruang intravaskuler sekitar 20-30 menit (Dewi *et al.*, 2021).

Keseimbangan asam basa RL dianggap lebih baik dan telah terbukti meningkatkan kelangsungan hidup dalam percobaan model tikus dengan perdarahan masif. Hasil yang serupa juga diamati pada babi menunjukkan keunggulan RL dalam kasus trauma berat. Namun laktat dari RL dimetabolisme di hati membentuk bikarbonat penyangga kunci dalam mencegah asidosis. RL tidak boleh diberikan kepada pasien dengan masalah hati. RL juga mengandung kalsium yang mampu mengikat antikoagulan selama transfusi darah juga dapat menyebabkan penggumpalan darah (Dewi *et al.*, 2021).

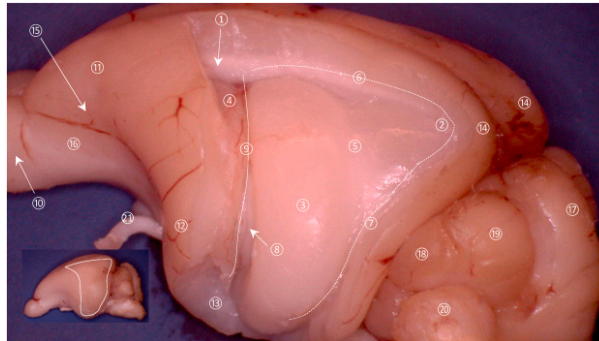
2.5.2 Cairan Gelatin

Cairan koloid berbasis gelatin telah digunakan secara klinis sejak tahun 1950-an dan masih terus tersedia diantara pilihan cairan saat ini. Ada tiga jenis gelatin

yang telah digunakan yaitu oxypolygelatin, gelatin cairan termodifikasi (gelatin suksinilasi), dan gelatin terkait-urea (polygeline). Semuanya berasal dari hidrolisis kolagen tetapi telah mengalami proses kimia yang berbeda untuk menciptakan produk cairan stabil yang mengandung molekul dengan ukuran yang sesuai (Boyd *et al.*, 2021). Gelatin adalah biopolimer yang tidak berasa, sangat murni dan bahan protein kolagen. Gelatin diperoleh dari hidrolisis parsial kolagen, konstituen protein utama dari kulit hewan, tulang dan jaringan ikat (Alias *et al.*, 2017).

2.6 Otak

Otak diciptakan untuk bisa bertahan pada berbagai kondisi, otak sangat peka pada saat kehilangan atau kekurangan oksigen, demikian pula halnya dengan sel-sel lainnya yang berada di otak. Sel-sel neuron di dalam otak bertugas untuk menerima, mengolah, dan meneruskan rangsangan. Terjadinya perubahan pada sel-sel neuron otak dapat disebabkan oleh berbagai faktor seperti penurunan aliran darah ke otak. Penurunan aliran darah ke otak dapat menyebabkan iskemia. Akibatnya sel-sel neuron tidak dapat mempertahankan metabolisme sehingga terjadi kekurangan sumber kalori berupa glukosa dan mineral, serta oksigen (Korobitua *et al.*, 2017).



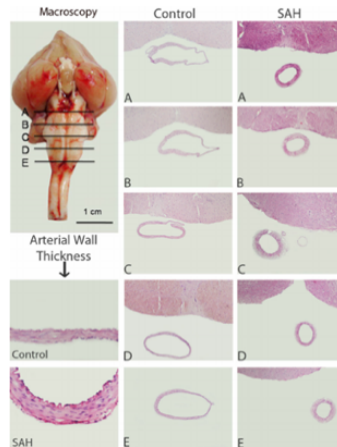
Gambar 4. Anatomi Otak Kelinci (Wu *et al.*, 2021)

Keterangan gambar 4. Tampak lateral *cerebrum* kelinci dengan lapisan materi abu-abu dan putih di atas ventrikel lateral dihilangkan: 1. frontal; 2. oksipital; 3. *Hipocampus*; 4. Bagian anterior ventrikel lateral, 5. Bagian posterior ventrikel lateral; 6. Sulcus dorsalis sirkular ventrikel lateral; 7. Sulcus caudalis sirkular ventrikel lateral; 8. Fimbria; 9. Fisura koroid dan pleksus koroid; 10. Bola penciuman; 11. *Cortex cerebri*, area frontalis; 12. *Cortex cerebri*, daerah temporalis; 13. *Cortex cerebri*, area piriformis; 14. *cortex cerebri* homolateral dan kontralateral, area oksipitalis; 15. *Fissura rhinalis*; 16. Traktus nasi lateralis; 17. Vermis; 18. Lobulus ansiformis crus I serebelum; 19. Lobulus ansiformis crus II serebelum; 20. Lobulus paraflocculus; 21. Saraf optik.

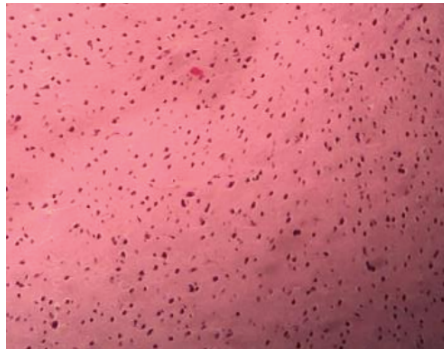
Cerebrum menerima suplai darah dari jantung melalui aorta, arteri karotis (sirkulasi anterior), dan arteri vertebralis, yang menyatu dengan arteri basilaris (sirkulasi posterior). Dari arteri karotis interna berasal arteri *cerebrum* medial dan arteri *cerebrum* anterior. Arteri basilaris bercabang menjadi arteri serebri posterior. Sirkulasi anterior dan posterior dihubungkan melalui arteri komunikans posterior. Arteri *cerebrum* anterior kanan dan kiri terhubung melalui arteri komunikans

anterior. Transportasi darah dari otak ke jantung dilakukan melalui sistem vena, yang dibangun dari apa yang disebut sinus, yang semuanya mengalir terakhir ke vena jugularis (Jensen-Jarolim, 2014).

Cerebrum terbagi menjadi belahan otak kiri dan kanan. Hemisfer serebral memiliki lipatan dan konvolusi pada permukaannya. Punggungan yang ditemukan di antara konvolusi disebut gyri. Lembah di antara gyri disebut sulci. Jika sulcus dalam, mereka disebut celah. Kedua belahan otak memiliki lapisan luar materi abu-abu yang disebut korteks *cerebral* (Maldonado dan Alsayouri, 2022).



Gambar 5. Histopatologi Otak Kelinci (Kaya *et al.*, 2015)



Gambar 6. Histopatologi Otak Kelinci (Taha dan Ismail, 2023).

Di Otak terdapat sel (astrostit, oligodendrosit, sel mikroglial) yang memiliki peran yaitu menjaga media ionik neuron, mengontrol laju propagasi sinyal saraf dan aksi sinaptik dengan mengatur penyerapan neurotransmitter, menyediakan platform untuk beberapa aspek perkembangan saraf, dan juga membantu dalam pemulihan dari kerusakan saraf (Maldonado dan Alsayouri, 2022).