

**PENGARUH RESUSITASI CAIRAN RINGER LAKTAT DAN GELATIN
TERHADAP FUNGSI GINJAL PADA HEWAN MODEL KELINCI
(*Oryctolagus cuniculus*) YANG MENGALAMI SYOK HEMORAGIK**



ALYA RIFDAH YULIANTI

C031 20 1055



**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN HEWAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

**PENGARUH RESUSITASI CIRAN RINGER LAKTAT DAN GELATIN
TERHADAP FUNGSI GINJAL PADA HEWAN MODEL KELINCI
(*Oryctolagus cuniculus*) YANG MENGALAMI SYOK HEMORAGIK**

ALYA RIFDAH YULIANTI

C031 20 1055



PROGRAM STUDI KEDOKTERAN HEWAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024

**THE EFFECT RINGER LACTATE AND GELATIN FLUID
RESUSCITATION ON KIDNEY FUNCTION IN RABBIT MODELS
(*Oryctolagus cuniculus*) EXPERIENCING HEMORRHAGIC SHOCK**

ALYA RIFDAH YULIANTI

C031 20 1055



VETERINARY MEDICINE STUDY PROGRAM

FACULTY OF MEDICINE

HASANUDDIN UNIVERSITY

MAKASSAR INDONESIA

2024

Pengaruh Resusitasi Cairan Ringer Laktat dan Gelatin terhadap Fungsi Ginjal pada Hewan Model Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) yang Mengalami Syok Hemoragik

ALYA RIFDAH YULIANTI

C031 20 1055

SKRIPSI

sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN HEWAN

Pada

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN HEWAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024

SKRIPSI

Pengaruh Resusitasi Cairan Ringer Laktat dan Gelatin terhadap Fungsi Ginjal pada Hewan Model Kelinci (*Oryctolagus Cuniculus*) yang Mengalami Syok Hemoragik

ALYA RIFDAH YULIANTI

C031 20 1055

Skripsi,

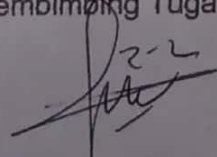
telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Sarjana pada Juli 2024 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Pada

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

Mengesahkan :

Pembimbing Tugas Akhir



Drh. Waode Santa Monica, M.Sc

NIP : 19890625 201903 2 015

Mengetahui :

Ketua Program Studi,



Dr. Drh. Dwi Kesuma Sari, AP.Vet

NIP. 19730216 199903 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Dengan ini saya menyatakan bahwa, skripsi berjudul "Pengaruh Resusitasi Cairan Ringer Laktat dan Gelatin terhadap Fungsi Ginjal pada Hewan Model Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) yang Mengalami Syok Hemoragik" adalah benar karya saya dengan arahan dari pembimbing drh. Waode Santa Monica, M.Sc, sebagai Pembimbing Utama dan drh. Muhammad Zulfadillah Sinusi, M.Si sebagai Pembimbing Pendamping. Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apapun 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 skripsi ini. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta (hak ekonomis) dari karya tulis saya berupa skripsi ini kepada Universitas Hasanuddin

Makassar, 02 Juli 2024



ALYA RIFDAH YULIANTI

C031 20 1055

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah, tiada kata yang lebih patut diucapkan oleh seorang hamba yang beriman selain ucapan puji syukur kehadiran Allah SWT, Tuhan yang Maha Mengetahui, pemilik segala ilmu, dan pencipta seluruh alam. Setiap kemampuan dan kemudahan telah diberikan-Nya sehingga saya selaku penulis dapat menyelesaikan skripsi ini sebagai salah satu syarat untuk mendapat gelar S-1 Kedokteran Hewan pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Penyelesaian skripsi ini juga dipersembahkan untuk keluarga tercinta penulis, orang tua penulis drg. Muh. Dahnia, M.Kes. dan Muda Samsu, S.Kep, Ns. Saudari-saudari penulis drg. Ainiyyah Fildza Zaizafun dan Afiah Rasyidah. Seluruh keluarga besar H. Abbas dan H. Samsu yang tidak bisa penulis tuliskan satu persatu. Terima kasih atas begitu banyak bentuk cinta yang luar biasa, semua doa dan dukungan yang diberikan kepada Penulis. Semoga senantiasa diberikan kemudahan, kekuatan dan rasa syukur.

Dalam menyusun dan menyelesaikan skripsi ini, penulis juga sangat membutuhkan kerjasama, bantuan, bimbingan, pengarahan, petunjuk, saran-saran, dan dukungan dari berbagai pihak. Terima kasih penulis hanturkan 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. drh. Waode Santa Monica, M.Sc. dan drh. Muh. Zulfadillah Sinusi, M.Si sebagai dosen pembimbing yang telah memberi banyak arahan dan masukan selama pengerjaan skripsi.
5. Dr. drh. Fika Yuliza Purba, M.Sc. dan drh. Muhammad Ardiansyah Nurdin, M.Si. sebagai dosen pembahas yang telah membantu dan memberi saran demi kesempurnaan penelitian.
6. Bapak/Ibu dosen pengajar Program Studi Kedokteran Hewan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas semua ilmu yang telah diberikan kepada penulis.
7. Staf tata usaha program studi Kedokteran Hewan ibu Ida, kak Martha dan pak Heri.
8. Sahabat Soon to be drh (Risfa, Nisa, Ayu, Enum, Nanda, Isca, Dhisty, Sipa), yang telah kebersamai dalam suka dan duka selama melewati jenjang S1 dari semester awal.
9. Teman-teman penelitian Tims otw skh (Abdi, Iyas, Fiat, Nisa, Risfa, Enum, Nanda, Isca, Dhisty) yang telah berjuang bersama menyelesaikan penelitian ini dengan sebaik mungkin.
10. Sahabat semasa SMA penulis yang masih setia memberi dukungan hingga saat ini (Nisa, Ninil, Tikah, Uci, Cuki, Malik, Inung, Andil, Iffah, Shofi).

11. Teman-teman KKN yang masih terus menemani dan menyemangati (Jess, Vivi, Shohwah, Wulan, Ainun, Iis, Keisha, Fariz, Wahyu).
12. Teman-teman Barudak yang tidak bisa saya sebutkan satu per satu, yang selalu membantu penulis.
13. Teruntuk Chitos, Wowo, Cemplung, dan kucing peliharaan penulis lainnya yang bahkan tidak sempat kebersamai penulis hingga akhir, terima kasih telah memberikan hiburan dan sumber penyemangat penulis selama ini.
14. 2 Days 1 Night yang telah menjadi acara yang menghibur penulis dikala kalut.
15. Teman-teman dari angkatan 2020, Cione yang telah kebersamai dalam menempuh jenjang S1.
16. Kepada semua pihak yang telah berkontribusi, baik secara langsung maupun tidak langsung, tetapi tidak bisa penulis sebutkan satu per satu di sini, terima kasih telah menjadi bagian penting dalam perjalanan penulis dalam menempuh pendidikan ini

Kepada semua yang telah disebutkan diatas, semoga Tuhan membalas segalanya dengan balasan yang lebih dari kalian berikan. Penulis telah berusaha memberi yang terbaik dalam menyelesaikan skripsi ini. Namun, penulis menyadari sepenuhnya bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, dengan kerendahan hati dan keterbukaan penulis menerima segala saran dan kritik demi lebih baiknya skripsi ini. Akhir kata, semoga skripsi ini dapat digunakan dan dimanfaatkan sebagaimana mestinya.

Makassar, 02 Juli 2024

Alya Rifdah Yulianti

ABSTRAK

ALYA RIFDAH YULIANTI. Pengaruh Resusitasi Cairan Ringer Laktat dan Gelatin terhadap Fungsi Ginjal pada Hewan Model Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) yang Mengalami Syok Hemoragik. (dibimbing oleh Waode Santa Monica dan Muhammad Zulfadillah Sinusi).

Latar Belakang. Perdarahan parah dapat menimbulkan kondisi syok hemoragik yang dapat menghasilkan banyak kegagalan organ, dan ginjal adalah organ awal yang paling merasakan dampak karena penurunan saturasi oksigen pada tahap yang jauh lebih awal dibanding organ lain. Salah satu terapi yang penting dalam penanganan syok hemoragik adalah dengan pemberian resusitasi cairan. Umumnya, cairan yang sering digunakan adalah ringer laktat sebagai kristaloid isotonik dan cairan gelatin sebagai cairan koloid. **Tujuan.** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh resusitasi cairan ringer laktat dan gelatin terhadap fungsi ginjal kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) dilihat dari parameter BUN (*Blood Urea Nitrogen*) dan *creatinin* serta histopatologi ginjal. **Metode.** Penelitian ini menggunakan hewan model yang terdiri dari 12 ekor kelinci yang dibagi dalam 4 kelompok yaitu kelompok KN (Kontrol Negatif) merupakan kelompok tanpa perlakuan, kelompok KP (Kontrol Positif) merupakan kelompok yang diberikan perlakuan berupa perdarahan 32%, kelompok KP1 (RL), merupakan kelompok yang diberikan perlakuan berupa perdarahan 32% kemudian diberikan resusitasi Ringer Laktat, dan kelompok KP2 (RL+Gelatin), merupakan kelompok yang diberikan perlakuan berupa perdarahan 32% kemudian diberikan resusitasi kombinasi Ringer Laktat dan gelatin. Sampel darah setiap kelompok dikumpulkan kemudian diolah menggunakan alat SMT-120VP *Veterinary Automatic Biochemical Analyzer* dan pengamatan sampel histopatologi ginjal dilakukan setelah nekropsis. Analisis data untuk kadar BUN dan *creatinin* menggunakan uji ANOVA Two Way kemudian dilanjutkan dengan uji Duncan, sedangkan analisis data untuk histopatologi ginjal menggunakan metode semi kuantitatif. **Hasil.** Hasil dari parameter kimia darah menunjukkan adanya penurunan kadar *creatinin* dan tetap terjadi peningkatan kadar BUN pada kelompok KP1 dan KP2, namun peningkatan yang terjadi tidak lebih dari batas normal, serta pengamatan histopatologi menunjukkan adanya perbaikan dari gambaran histopatologi ginjal pada kelompok KP1 dan KP2, dan tampilan yang lebih baik ditunjukkan oleh kelompok KP1. **Kesimpulan.** Pemberian resusitasi cairan Ringer Laktat dan Gelatin memberikan pengaruh terhadap fungsi ginjal pada hewan model kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) yang mengalami syok hemoragik.

Kata Kunci : Gelatin, Ginjal, Ringer Laktat, dan Syok Hemoragik.

ABSTRACT

ALYA RIFDAH YULIANTI. *The Effect Ringer Lactate and Gelatin Fluid Resuscitation on Kidney Function in Rabbit Models (Oryctolagus Cuniculus) Experiencing Hemorrhagic Shock.* (supervised by Waode Santa Monica and Muhammad Zufadillah Sinusi).

Background. Severe bleeding can lead to hemorrhagic shock, which can result in multiple organ failure, with the kidneys being the first organ to be affected due to decreased oxygen saturation at a much earlier stage than other organs. One of the important therapies in the management of hemorrhagic shock is the administration of fluid resuscitation. Generally, the fluids that are often used are lactated ringer as an isotonic crystalloid and gelatin fluid as a colloidal fluid. **Objective.** This study aims to determine the effect of lactated ringer fluid resuscitation and gelatin on rabbit kidney function (*Oryctolagus cuniculus*) seen from BUN (Blood Urea Nitrogen) and creatinine parameters and kidney histopathology. **Methods.** This study used an animal model consisting of 12 rabbits which were divided into 4 groups, including group KN (Negative Control) which was a group without treatment, group KP (Positive Control) which was a group given treatment in the form of 32% bleeding, group KP1 (RL), which was a group given treatment in the form of 32% bleeding then given Ringer Lactate resuscitation, and group KP2 (RL + Gelatin), which was a group given treatment in the form of 32% bleeding then given a combination of Ringer Lactate and gelatin resuscitation. Blood samples of each group were collected and processed using the SMT-120VP Veterinary Automatic Biochemical Analyzer and observation of kidney histopathology samples was carried out after necropsy. Data analysis for BUN and creatinine levels used Two Way ANOVA test then continued with Duncan, while data analysis for kidney histopathology used semi-quantitative methods. **Results.** The results of blood chemistry parameters showed a decrease in creatinine levels and an increase in BUN levels in the KP1 and KP2 groups, but the increase did not exceed normal limits, and histopathological observations showed an improvement in the histopathological picture of the kidneys in the KP1 and KP2 groups, and a better appearance was shown by the KP1 group. **Conclusion.** Giving lactated Ringer fluid resuscitation and gelatin has an effect on kidney function in rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) animal models that experience hemorrhagic shock.

Keywords : Gelatin, Hemorrhagic Shock, Kidney, and Lactated Ringer.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
PERNYATAAN PENGAJUAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI.....	iii
UCAPAN TERIMA KASIH.....	iv
ABSTRAK.....	vi
ABSTRACT.....	vii
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
BAB I 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	2
1.3 Tujuan Penelitian.....	2
1.4 Manfaat Penelitian.....	2
1.5 Hipotesis.....	3
1.6 Keaslian Penelitian.....	3
1.7 Kajian Pustaka.....	4
1.7.1 Kelinci.....	4
1.7.2 Syok Hemoragik.....	4
1.7.2.1 Patofisiologi Syok Hemoragik.....	4
1.7.2.2 Stadium Syok Hemoragik.....	5
1.7.3 Cairan Tubuh.....	5
1.7.4 Resusitasi Cairan.....	6
1.7.5 Jenis-Jenis Cairan.....	7
1.7.5.1 Kristaloid.....	7
1.7.5.2 Ringer Laktat.....	8
1.7.5.3 Koloid.....	8
1.7.5.4 Gelatin.....	9

1.7.6	Derajat Dehidrasi	9
1.7.7	Ginjal	10
1.7.7.1	Anatomi Ginjal	10
1.7.7.2	Fisiologi Ginjal	11
1.7.7.3	Histologi Ginjal	12
1.7.7.4	Pengaruh Syok Hemoragik terhadap Ginjal.....	12
1.7.8	Parameter Fungsi Ginjal	13
1.7.8.2	<i>Blood Urea Nitrogen</i> (BUN)	13
1.7.8.2	Creatinin.....	14
BAB II	METODOLOGI PENELITIAN	8
2.1	Waktu dan Tempat Penelitian.....	8
2.2	Jenis Penelitian.....	8
2.3	Materi Penelitian	8
2.3.1	Hewan Penelitian	8
2.3.2	Sampel Penelitian.....	8
2.3.3	Alat.....	9
2.3.4	Bahan	9
2.4	Prosedur Penelitian.....	10
2.4.1	Alur Penelitian.....	10
2.4.2	<i>Timeline</i> Pelaksanaan	11
2.4.3	Pemeliharaan Kelinci.....	11
2.4.4	Persiapan Alat dan Bahan	11
2.4.5	Perhitungan Kebutuhan Cairan	12
2.4.6	Perlakuan pada Kelinci	13
2.4.7	Pengambilan Sampel Kimia Darah	13
2.4.8	<i>Euthanasia</i>	13
2.4.9	Pengambilan Sampel Histopatologi.....	14
2.5	Metode Penelitian.....	14
2.5.1	Pemeriksaan Sampel Kimia Darah.....	14
2.5.2	Pembuatan Preparat Histopatologi.....	14

2.5.3	Pengamatan Mikroskopik Organ Ginjal.....	16
2.6	Analisis Data.....	16
BAB III	HASIL DAN PEMBAHASAN.....	17
3.1	Hasil.....	17
3.1.1	Pengamatan Kadar BUN dan <i>Creatinin</i>	17
3.1.2	Pengamatan Histopatologi Ginjal.....	19
3.2	Pembahasan.....	22
3.2.1	Pengamatan Kadar BUN dan <i>Creatinin</i>	22
3.2.2	Pengamatan Histopatologi Ginjal.....	26
	KESIMPULAN DAN SARAN.....	31
4.1	Kesimpulan.....	31
4.2	Saran.....	31
	DAFTAR PUSTAKA.....	32
	LAMPIRAN.....	43
	RIWAYAT HIDUP.....	61

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Bagan Patofisiologi Syok Hemoragik	5
Gambar 2. Distribusi Cairan Tubuh.....	6
Gambar 3. Anatomi Ginjal Kelinci	11
Gambar 4. Histologi Ginjal Kelinci.....	12
Gambar 5. Alur Penelitian.....	10
Gambar 6. <i>Timeline</i> Pelaksanaan.....	11
Gambar 7. SMT-120VP	14
Gambar 8. Grafik <i>Blood Urea Nitrogen</i> dan <i>Creatinin</i>	18
Gambar 9. KN (Kontrol Negatif).....	19
Gambar 10. KP (Kontrol Positif).....	20
Gambar 11. KP1 (Resusitasi RL).....	20
Gambar 12. KP2 (RL+Gelatin).....	21

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Tanda-tanda klinis yang berhubungan dengan presentase dehidrasi.....	10
Tabel 2. <i>Scoring</i> sistem tubular	16
Tabel 3. Nilai rata-rata pengukuran kadar BUN dan <i>Creatinin</i>	18
Tabel 4. Tabel hasil <i>scoring</i> histopatologi ginjal.....	22

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Data Mentah Pemeriksaan Kimia Darah (BUN dan <i>Creatinin</i>).....	43
Lampiran 2. Hasil Pengolahan Data	44
Lampiran 3. Gambar Hasil Histopatologi Ginjal	57
Lampiran 4. Dokumentasi Kegiatan Penelitian	58

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Perdarahan merupakan penyebab kematian akibat dari trauma maupun non trauma (Supandji et al., 2015). Perdarahan yang parah dapat mengganggu pengiriman oksigen dan nutrisi ke jaringan dan menghasilkan keadaan syok (Gutierrez et al., 2014). Syok hemoragik adalah kondisi penurunan volume darah karena kehilangan darah (Sun et al., 2017). Setelah kehilangan darah yang berlebihan, sirkulasi makro dan mikro akan terganggu, yang mengakibatkan gangguan perfusi jaringan, hipoksia, dan peradangan, yang akhirnya menghasilkan banyak kegagalan organ (Ergin et al., 2023). Pada kasus syok hemoragik, organ awal yang paling merasakan dampak karena penurunan saturasi oksigen pada tahap yang jauh lebih awal dibanding organ lain adalah ginjal (Dress et al., 2017).

Ginjal adalah organ pengatur yang penting untuk mempertahankan homeostasis plasma melalui filtrasi dan reabsorpsi. Selain itu, ginjal juga merupakan pusat pengaturan tekanan darah. Setelah terjadi perdarahan, kadar oksigen mikrovaskular ginjal mulai turun pada tahap yang jauh lebih awal diikuti dengan cedera akut. Kondisi ginjal yang rusak dan terganggu akibat syok menyebabkan gangguan lebih lanjut pada homeostasis, yang mempercepat kegagalan organ-organ lain dan pada akhirnya dapat menyebabkan kematian (Ranjan et al., 2021). Setelah dua jam syok hemoragik, baik studi fungsi ginjal maupun histologi mengungkapkan bahwa terdapat nekrosis tubular dan gagal ginjal akut (Mayeur et al., 2011). Setelah terjadinya gagal ginjal akut, terdapat peningkatan kadar nitrogen urea darah dan kreatinin serum (Huang et al., 2021). Salah satu terapi yang penting untuk pasien cedera kritis setelah syok hemoragik adalah resusitasi cairan (Wang et al., 2012).

Resusitasi cairan atau pengganti cairan adalah praktik medis untuk mengganti cairan tubuh yang hilang (Ningsih, 2015). Pemberian resusitasi cairan dengan jenis dan jumlah yang tepat dan cepat diharapkan dapat meningkatkan status sirkulasi yang berhubungan dengan tekanan darah, dikarenakan resusitasi cairan dapat meningkatkan aliran pembuluh darah yang merupakan bagian terpenting dalam penanganan syok (Abd et al., 2022). Resusitasi cairan segera pada pasien trauma adalah pendekatan standar untuk mengembalikan volume sirkulasi dan mempertahankan organ perfusi (Ramesh et al., 2019).

Umumnya, cairan yang sering digunakan adalah ringer laktat sebagai kristaloid isotonik dan cairan gelatin sebagai cairan koloid. Resusitasi cairan ringer laktat dapat memperbaiki parameter hemodinamik setelah terjadinya syok hemoragik. Pemberian cairan gelatin mampu meningkatkan tekanan plasma dalam darah, sehingga mampu mengembalikan volume darah akibat perdarahan (Monica et al., 2023). Pada penelitian mengenai syok hemoragik, hewan model memainkan peran yang penting (Fülöp et al., 2013).

Salah satu hewan percobaan yang sering digunakan dalam sebuah penelitian adalah kelinci (Yudaniyanti et al., 2010). Kelinci memiliki beberapa keuntungan sebagai hewan model diantaranya sangat jinak dan tidak agresif, banyak dikembangbiakkan dan sangat ekonomis dibandingkan dengan biaya hewan yang lebih besar (Mapara et al., 2012). Pendekatan lain yang digunakan yaitu persamaan volume darah kelinci dengan hewan lain seperti kucing, dimana perkiraan volume darah pada keduanya berkisar 50-60 ml/kg (Dupont et al., 2020; Lichtbenger, 2008). Kelinci juga digunakan sebagai salah satu hewan model untuk beberapa penyakit, seperti artritis reumatoid, gastritis, diabetes melitus, kerusakan hati dan ginjal (Handajani, 2021). Berdasarkan uraian tersebut, menjadi dasar dilakukannya penelitian mengenai "Pengaruh Resusitasi Cairan Ringer Laktat dan Gelatin terhadap Fungsi Ginjal pada Hewan Model Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) yang Mengalami Syok Hemoragik".

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh resusitasi cairan ringer laktat dan gelatin terhadap fungsi ginjal pada hewan model kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) yang mengalami syok hemoragik.

1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dari penelitian ini, yaitu :

1. Untuk mengetahui pengaruh resusitasi cairan ringer laktat dan gelatin terhadap fungsi ginjal dilihat dari parameter kimia darah yaitu *Blood Urea Nitrogen* (BUN) dan *Creatinin* pada hewan model kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) yang mengalami syok hemoragik.
2. Untuk mengetahui pengaruh resusitasi cairan ringer laktat dan gelatin terhadap fungsi ginjal dilihat dari parameter histopatologi ginjal pada hewan model kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) yang mengalami syok hemoragik.

1.4 Manfaat Penelitian

Adapun manfaat dari penelitian ini, yaitu:

1. Menjadi data awal untuk penelitian lebih lanjut yang berkaitan dengan pengaruh resusitasi cairan ringer laktat dan gelatin terhadap fungsi ginjal pada hewan model kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) yang mengalami syok hemoragik.
2. Menambah wawasan bagi para pembaca mengenai pengaruh resusitasi cairan ringer laktat dan gelatin terhadap fungsi ginjal pada hewan model kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) yang mengalami syok hemoragik.
3. Menjadi acuan pada tindakan *emergency* pada kasus syok hemoragik pada hewan.

1.5 Hipotesis

Resusitasi cairan ringer laktat dan gelatin akan memiliki pengaruh yang berbeda terhadap fungsi ginjal pada kelinci yang mengalami syok hemoragik.

1.6 Keaslian Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian mengenai pemberian resusitasi cairan pada kelinci yang mengalami syok hemoragik untuk mengatasi permasalahan fungsi ginjal. Penelitian yang sejenis sudah pernah dilakukan. Namun, terdapat perbedaan antar penelitian ini dengan penelitian sebelumnya.

Judul Penelitian Sebelum	Persamaan	Perbedaan
Mayeur et al. (2011), Morphologic and Functional Renal Impact of Acute Kidney Injury After Prolonged Hemorrhagic Shock in Mice	<ul style="list-style-type: none"> • Indikator penilaian : Histopatologi ginjal • Perlakuan : Syok Hemoragik 	<ul style="list-style-type: none"> • Penelitian sebelumnya : Hewan (Tikus), fungsi ginjal (<i>inulin clearance</i>). • Penelitian yang dilakukan : Hewan (Kelinci), fungsi ginjal (BUN, <i>Creatinin</i>)
Zhang et al. (2013), Effect of Hypotensive Resuscitation with a Novel Combination of Fluids in a Rabbit Model of Uncontrolled Hemorrhagic Shock	<ul style="list-style-type: none"> • Hewan : Kelinci • Perlakuan : Syok Hemoragik 	<ul style="list-style-type: none"> • Penelitian sebelumnya : Jenis cairan, larutan hidroksietil pati 130/0.4 (HES) 6%, dan larutan garam hipertonik 7.5% (HSS) • Penelitian yang dilakukan : Jenis cairan, ringer laktat dan gelatin
Wang et al. (2017), A new mouse model of hemorrhagic shock-induced acute kidney injury	<ul style="list-style-type: none"> • Organ yang diamati : Ginjal • Indikator penilaian : Histopatologi ginjal 	<ul style="list-style-type: none"> • Penelitian sebelumnya : Hewan (Tikus). • Penelitian yang dilakukan: Hewan (Kelinci)

1.7 Kajian Pustaka

1.7.1 Kelinci

Kelinci adalah hewan mamalia dari famili *Leporidae* (pemakan tumbuhan hijau), yang dapat ditemukan di banyak bagian bumi. Dulunya, hewan ini adalah hewan liar yang hidup di Afrika hingga ke daratan Eropa (Wijaya dan Iskandar, 2020). Perkembangan kelinci memiliki tingkat keunggulan berupa pertumbuhan yang tinggi, penggunaan pakan secara efisien, masa panen yang cepat dan tidak membutuhkan lahan pemeliharaan yang besar (Nurhikmah et al., 2022). Ciri-ciri yang dimiliki oleh kelinci *oryctgalus cuniculus* yaitu bulu yang berwarna putih mulus, padat, tebal dan agak kasar jika diraba, serta mata berwarna merah, badannya berukuran medium dan terlihat bundar, kaki depan pendek, kepala besar dan agak bundar, telinga besar dan tebal dengan ujung yang membulat (Nisa et al., 2022).

Kelinci berkembang biak dengan cara beranak yang disebut vivipar. Saat ini, sejumlah jenis kelinci menjadi hewan peliharaan dan hewan pedaging. Beberapa kelinci sebagai hewan pedaging juga ada yang dijadikan hewan peliharaan karena bentuk dan bulunya yang bagus (Rouza et al., 2022). Selain itu, kelinci juga dapat dijadikan sebagai hewan uji laboratorium (Nisa et al., 2022). Kelinci *New Zealand* biasanya digunakan untuk kegiatan penelitian karena jenis ini tidak terlalu agresif dan memiliki lebih sedikit masalah kesehatan dibandingkan dengan ras lain (Mapara et al., 2012). Kelinci memiliki volume darah yang mirip dengan hewan lain seperti pada kucing, dimana perkiraan volume darahnya 50-60 ml/kg (Dupont et al., 2020).

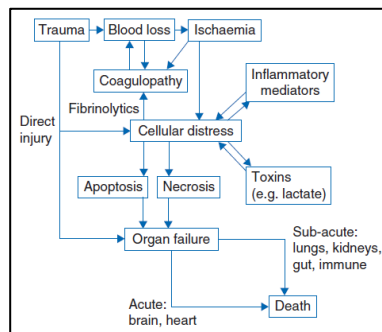
Kelinci memiliki sejarah penggunaan yang luas dan berbagai aplikasi dalam penelitian biomedis. Pada akhir abad ke-19, Louis Pasteur mengembangkan vaksin rabies dengan menggunakan kelinci sebagai spesies yang memberikan manfaat pada penelitiannya. Kelinci telah digunakan dalam pengembangan berbagai model bedah (termasuk pengembangan penggunaan laser bedah) dan sebagai model untuk sindrom gangguan pernapasan akut, asma, emboli otak, penyakit kardiovaskular, endometriosis, dan glaukoma (Hrapkiewicz et al., 2013). Kelinci juga sering dijadikan hewan model dalam penelitian penyakit-penyakit tertentu, seperti artritis rematoid, gastritis, diabetes melitus, serta kerusakan hati dan ginjal (Handajani, 2021).

1.7.2 Syok Hemoragik

1.7.2.1 Patofisiologi Syok Hemoragik

Salah satu penyebab syok adalah perdarahan atau syok hemoragik (Zettira dan Subekti, 2019). Patofisiologi syok hemoragik adalah kehilangan darah mengurangi volume intravaskular sehingga tidak dapat memenuhi kebutuhan oksigen jaringan (Arief dan Subekti, 2023). Penurunan volume darah yang bersirkulasi selama syok hemoragik dapat menekan curah jantung dan menurunkan tekanan perfusi organ. Perdarahan yang parah mengganggu pengiriman oksigen

dan nutrisi ke jaringan dan menghasilkan keadaan syok (Gutierrez et al., 2014). Awalnya, tubuh memiliki cara untuk menjaga tekanan darah dan memastikan darah dialirkan dengan baik ke organ penting, melalui perubahan dalam zat kimia seperti pelepasan katekolamin, hormon antidiuretik, dan peptida natriuretik atrium yang membuat pembuluh darah menyempit dan mempercepat detak jantung. Namun, mekanisme kompensasi ini terbatas, dan tanpa terapi dini dan efektif, hipoksia seluler yang parah dan kerusakan organ dapat terjadi, yang dapat menyebabkan kematian (Fülöp et al., 2013).



Gambar 1. Bagan Patofisiologi Syok Hemoragik (Dutton, 2012).

1.7.2.2 Stadium Syok Hemoragik

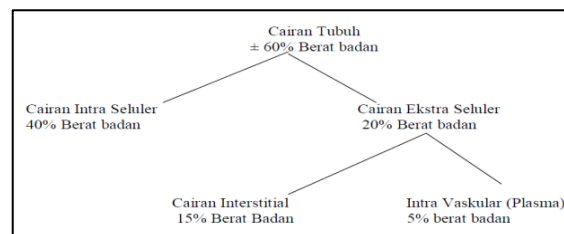
Berdasarkan persentase volume kehilangan darah, syok hemoragik dapat dibedakan menjadi empat tingkatan atau stadium. Stadium I adalah syok hemoragik yang terjadi pada kehilangan darah hingga maksimal 15% dari total volume darah. Syok hemoragik stadium II adalah jika terjadi perdarahan sekitar 15-30% (Hardisman, 2013). Pada stadium ini, vasokonstriksi arteri tidak lagi mampu mengkompensasi fungsi kardiosirkulasi, sehingga terjadi takikardi, penurunan tekanan darah terutama sistolik dan penurunan tekanan nadi, *refilling* kapiler yang melambat, peningkatan frekuensi nafas. Syok hemoragik stadium III bila terjadi perdarahan sebanyak 30-40%. Gejala-gejala yang muncul pada stadium-II menjadi semakin berat (Tafwid, 2015). Pada stadium IV, syok dengan tanda iskemik jantung dan otak atau kehilangan volume darah total > 40% (Bonanno, 2023).

1.7.3 Cairan Tubuh

Jumlah cairan tubuh diperkirakan dua per tiga dari berat badan hewan dan bervariasi pada setiap hewan tergantung atas kandungan lemak dan umur hewan (Suartha, 2010). Pada tubuh hewan dewasa yang sehat, sekitar 60% berat badannya terdiri dari air. Air adalah komponen utama dari semua cairan tubuh, yang didistribusikan ke dalam beberapa kompartemen yang berbeda secara fisik. Volume cairan di dalam setiap bagian tubuh diatur dengan cara yang kompleks. Untuk mengetahui volumenya, dapat menggunakan berbagai teknik seperti

pengenceran isotop atau pewarna, kemudian menghitung seberapa banyak cairan tersebar di seluruh tubuh. Hasilnya biasanya dinyatakan sebagai persentase berat badan, yang bisa berguna saat menghitung kebutuhan cairan untuk terapi, atau sebagai persentase total air tubuh, yang dapat membantu dalam memahami bagaimana cairan tersebar di dalam tubuh (DiBartola, 2012).

Total cairan tubuh didistribusikan di dalam sel (intraseluler) atau di luar sel (ekstraseluler). Kompartemen cairan intraseluler diperkirakan mencapai 38-53% dari berat badan (BB). Kompartemen cairan ekstraseluler terdiri dari cairan dalam darah, cairan interstitial, tulang, jaringan ikat, dan cairan transeluler. Kompartemen ekstraseluler diperkirakan mencapai 22-26% berat badan (Marshall et al., 2014).



Gambar 2. Distribusi Cairan Tubuh (Anthara dan Suartha, 2011).

Cairan intraseluler adalah cairan yang terkandung di dalam sel. Volume cairan intraseluler sebanyak 2/3 dari volume total air tubuh. Cairan intraseluler banyak mengandung kation *potassium* (K^+), dan anion *phosphat* (PO_4^{3-}). Cairan ekstraseluler, yang bergerak secara konsisten, berperan sebagai lingkungan internal dalam tubuh. Komposisi cairan ekstraseluler mencakup ion elektrolit natrium, klorida, dan bikarbonat. Proses perpindahan air dan zat terlarut melalui membran sel terjadi melalui difusi, osmosis, dan pompa Na-K. Difusi dan osmosis merupakan proses pasif, sedangkan pompa Na-K merupakan proses aktif. Ginjal memainkan peran penting dalam menjaga homeostasis cairan tubuh dengan mengatur pengeluaran cairan melalui produksi urin. Asam dan basa dalam cairan tubuh, seperti atom hidrogen, CO_2 , dan HCO_3 , berperan signifikan. Sistem *buffer* kimiawi dalam darah berfungsi mengikat ion H^+ untuk mencapai keseimbangan. Sistem respirasi mengeluarkan CO_2 dan H_2CO_3 dari tubuh, sementara ginjal bertanggung jawab mengeluarkan asam atau basa dari dalam tubuh (Anthara dan Suartha, 2011).

1.7.4 Resusitasi Cairan

Resusitasi cairan atau pengganti cairan adalah praktik medis untuk mengganti cairan tubuh yang hilang karena berdehidrasi, perdarahan, perpindahan cairan atau karena proses patologis. Tujuan resusitasi cairan adalah untuk mengembalikan volume darah yang hilang. Pada syok, tujuan resusitasi cairan adalah untuk mengembalikan perfusi jaringan dan pengiriman oksigen ke sel,

sehingga dengan demikian mengurangi iskemia jaringan dan kemungkinan kegagalan organ (Ningsih, 2015).

Resusitasi cairan merupakan langkah penting untuk meningkatkan *cardiac output* (CO) dan *delivery oxygen* (DO₂) pada pasien syok. Cairan memengaruhi aktivitas neutrofil dengan memengaruhi rentang hidup, aktivasi, dan ekspresi gennya. Cairan juga bisa memperkuat peradangan dengan meningkatkan jumlah reseptor dan mediator yang memicu peradangan di dalam sel. Selain itu, jenis cairan yang digunakan juga bisa mempengaruhi bagaimana gen dalam sel diaktifkan, serta proses kematian sel dan kekokohan struktur di luar sel (Santry dan Alam, 2010).

Cairan yang ideal untuk resusitasi harus dapat meningkatkan volume intravaskular yang diprediksi dengan baik dan bertahan lama. Cairan tersebut juga harus memiliki komposisi kimia yang mirip dengan cairan ekstraseluler, mudah diproses oleh tubuh, tidak menumpuk di jaringan, dan tidak menimbulkan efek samping pada metabolisme atau sistem tubuh secara keseluruhan. Selain itu, harus juga efisien secara biaya (Supandji et al., 2015).

1.7.5 Jenis-Jenis Cairan

1.7.5.1 Kristaloid

Kristaloid mengacu pada larutan intravena yang mengandung air, elektrolit atau zat terlarut *non*-elektrolit yang mampu masuk ke dalam semua kompartemen cairan tubuh. Larutan kristaloid dapat bersifat isotonik, hipertonik, atau hipotonik terhadap plasma. Cairan isotonik berfungsi untuk menambah volume air tubuh secara keseluruhan tanpa mengganggu konsentrasi ion atau menyebabkan pergeseran cairan yang besar (Kemp, 2020). Cairan kristaloid isotonik dapat bervariasi dalam konsentrasi elektrolit natrium, klorida, kalium, magnesium, dan kalsium. Cairan ini juga dapat mengandung anion organik seperti laktat, glukonat, dan asetat. Contoh kondisi di mana kristaloid isotonik digunakan paling efektif termasuk dehidrasi, perdarahan, muntah, dan diare (Rudloff dan Hopper, 2021).

Cairan hipotonik memiliki osmolalitas efektif yang jauh lebih rendah daripada cairan tubuh. Deksrosa sering ditambahkan ke cairan hipotonik sehingga bersifat isosmotik selama pemberian intravena untuk mencegah hemolisis. Namun, ketika dekstrosa bergerak ke dalam sel dan dimetabolisme, cairan menjadi hipotonik dan diharapkan untuk mendistribusikan kembali ke kompartemen intraseluler. Larutan kristaloid hipotonik digunakan untuk mempertahankan kebutuhan cairan perawatan, pengobatan defisit air bebas zat terlarut, dan pemberian obat (Rudloff dan Hopper, 2021).

Cairan hipertonik adalah cairan yang memiliki osmolalitas (tonisitas) efektif lebih besar daripada osmolalitas pasien. Cairan hipertonik akan meningkatkan osmolalitas cairan ekstraseluler yang mengakibatkan redistribusi air keluar dari kompartemen cairan intraseluler, sehingga meningkatkan volume ekstraseluler. Larutan hipertonik yang umum digunakan dalam kedokteran hewan meliputi larutan

hypertonic saline (HTS) dan manitol. *Hypertonic saline* juga digunakan untuk menyesuaikan larutan cairan kristaloid untuk menargetkan konsentrasi natrium yang diinginkan, paling sering untuk pengobatan pasien dengan disnatremia. Selain itu, manitol dan HTS dapat diresepkan untuk pasien dengan tanda-tanda hipertensi *intracranial* (Rudloff dan Hopper, 2021).

1.7.5.2 Ringer Laktat

Larutan Ringer dikembangkan oleh Sydney Ringer, seorang ilmuwan dokter di London yang pada tahun 1870-an mempelajari efek larutan natrium klorida terhadap kontraktilitas jantung katak secara *in vitro* (Moore, 2011). Ringer laktat, adalah jenis cairan kristaloid isotonik yang diklasifikasikan lebih lanjut sebagai larutan penyeimbang atau penyangga yang digunakan untuk penggantian cairan. Kandungan ringer laktat termasuk natrium, klorida, kalium, kalsium, dan laktat dalam bentuk natrium laktat, yang dicampur ke dalam larutan dengan osmolaritas 273 mOsm/L dan pH sekitar 6,5. Ringer laktat sebagian besar digunakan dalam resusitasi volume agresif akibat kehilangan darah atau luka bakar (Singh et al., 2020).

Resusitasi cairan ringer laktat dapat memperbaiki parameter hemodinamik setelah terjadinya syok hemoragik. Cairan ringer laktat memiliki jumlah elektrolit yang sama dengan yang dimiliki darah (Monica et al., 2023). Komposisi RL dibuat menyerupai plasma, dan laktat ditambahkan sebagai *buffer*. Metabolisme intrahepatik akan mengubah laktat menjadi bikarbonat melalui proses glukoneogenesis dengan terjadi peningkatan glukosa plasma sebanyak 50-100 mg/dL pada setiap liter. Pada resusitasi cairan yang dikarenakan perdarahan, kebanyakan pasien trauma akan mengalami asidosis laktat. RL merupakan pilihan pertama untuk resusitasi sedangkan *normal saline* (NS) merupakan pilihan kedua. Walaupun NS merupakan pengganti volume yang memuaskan pada pasien trauma namun NS berpotensi menyebabkan asidosis hiperkloremik (Posangi, 2012).

1.7.5.3 Koloid

Koloid adalah cairan yang mengandung zat dengan berat molekul besar yang umumnya tidak dapat melewati membran kapiler. Koloid dapat dianggap sebagai penambah volume intravaskular (Lichtenberger, 2008). Larutan koloid mengandung partikel dengan berat molekul besar seperti protein atau *hydroxyethyl starch* yang tersuspensi dalam larutan kristaloid. Molekul besar yang tidak larut tidak mudah melintasi glikokaliks dan membran endotel. Larutan koloid dapat dibagi menjadi alami dan koloid sintetis (Rudloff dan Hopper, 2021). Koloid mengandalkan suspensi molekul sintetis dengan berat molekul yang cukup besar untuk memberikan tekanan onkotik melintasi membran basal kapiler. Dalam praktik klinis, gelatin, pati, atau dekstran disuspensikan dalam larutan garam, biasanya 0,9% natrium klorida (Buckley, 2013).

Koloid mengandung makromolekul seperti *hydroxyethyl starch* (HES), gelatin, dekstran, atau albumin. Dahulu, koloid dianggap didistribusikan terutama di ruang intravaskular dan oleh karena itu dianggap 3-4 kali lebih efektif daripada kristaloid untuk memulihkan intravaskular volume (Martin et al., 2018). Koloid tetap berada di dalam intravaskular lebih lama, dengan cepat memperbesar volume plasma, dan mencapai tujuan yang sama dengan cepat dengan volume yang lebih sedikit daripada kristaloid. Penggunaan koloid direkomendasikan ketika pasien tidak dapat mentoleransi volume kristaloid yang besar (Ramesh et al., 2019).

1.7.5.4 Gelatin

Gelatin adalah koloid sintetis dengan berat molekul ~ 35 kDa dan waktu paruh plasma yang relatif singkat (sekitar 2-3 jam) (Martin et al., 2018). Gelatin dibuat dari kolagen protein dengan cara merusak ikatan silang antara rantai polipeptida serta memotong beberapa ikatan polipeptida. Proses ini menghasilkan campuran peptida yang beragam. Ketika gelatin terurai lebih lanjut oleh enzim, maka akan berubah menjadi hidrolisat gelatin (Liu et al., 2015). Gelatin merupakan bagian dari koloid sintesis yang biasanya berasal dari *collagen bovine*. Larutan gelatin adalah urea atau modifikasi *succinylated cross-linked* dari kolagen sapi (Wiriansya et al., 2022).

Gelatin memiliki berat molekul rendah, lebih murah daripada albumin dan koloid sintetis lainnya, cepat diekskresikan oleh ginjal, terkait dengan gangguan ginjal yang lebih sedikit daripada HES, dan tidak memiliki batas atas volume yang dapat diinfuskan, tidak seperti pati dan dekstran. Gelatin memiliki risiko koagulopati dilusi yang lebih rendah daripada dekstran dan pati. Walaupun gelatin lebih sering menyebabkan reaksi anafilaktoid daripada albumin, beberapa penelitian terbaru menunjukkan bahwa tidak ada reaksi anafilaksis yang terjadi (Ramesh et al., 2019).

Gelatin diekskresikan dengan cepat oleh ginjal, dan durasi kerjanya lebih pendek daripada albumin (Kemp, 2020). Gelatin mampu mengembalikan dan mempertahankan volume darah, tekanan darah dan pengiriman oksigen. Pemberian cairan gelatin untuk mengembalikan volume darah akibat perdarahan karena gelatin mampu meningkatkan tekanan plasma dalam darah (Monica et al., 2023). Kerugian utama gelatin adalah terjadinya reaksi anafilaktoid, meskipun kejadian pastinya tidak jelas. Efeknya terhadap koagulasi juga tidak jelas, tetapi gelatin mungkin mengaktifkan koagulasi. Efeknya menyebabkan peningkatan plasma kadar renin dan aldosteron (Kemp, 2020).

1.7.6 Derajat Dehidrasi

Dehidrasi merupakan suatu gangguan keseimbangan cairan atau air pada tubuh. Hal ini terjadi karena pengeluaran air melebihi pemasukan, sehingga jumlah air pada tubuh berkurang (Mulyani et al., 2021). Dehidrasi didefinisikan sebagai pengurangan total air tubuh. Dalam pengaturan perawatan kritis, hal ini biasanya mengacu pada kehilangan cairan dalam kompartemen cairan interstisial. Dehidrasi

terjadi karena kekurangan air, baik karena kurangnya akses ke air atau karena ketidakmampuan untuk minum. Dehidrasi juga terjadi akibat kehilangan cairan yang berlebihan. Berlawanan dengan status hidrasi, volume sirkulasi mengacu pada kompartemen cairan intravaskular. Pada dehidrasi, volume sirkulasi dapat berkurang, tetapi jika dehidrasi yang terjadi sangat parah, volume sirkulasi dapat dipertahankan meskipun terjadi penurunan total air tubuh. Volume sirkulasi efektif juga berkurang ketika cairan diserap dalam jumlah yang tidak normal dalam satu bagian tubuh pada hemoragik dan syok hipovolemik (Marshall et al., 2014).

Dehidrasi dapat dikategorikan sebagai ringan, sedang, atau berat berdasarkan ada atau tidaknya tanda-tanda fisik seperti selaput lendir yang kering, hilangnya turgor kulit, *enophthalmos*, denyut nadi yang lemah, atau tingkat kesadaran yang berubah. Memperkirakan persen dehidrasi adalah alat yang penting dalam terapi dehidrasi (Atata et al., 2018).

Tabel 1. Tanda-tanda klinis yang berhubungan dengan presentase dehidrasi (Dibartola, 2012)

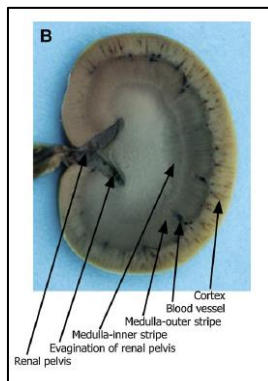
Dehidrasi	Tanda Klinis
<5%	Tidak terdeteksi
5-6%	Hilangnya elastisitas kulit secara bertahap
6-8%	Adanya penundaan yang signifikan dalam mengembalikan kulit ke posisi normal. Pemanjangan waktu pengisian ulang kapiler yang sedikit lebih lama. Mata mungkin terlihat cekung dalam rongga mata. Selaput lendir mungkin kering
10%	Turgor kulit berat. Waktu pengisian kapiler yang lama. Mata cekung dalam rongga mata. Selaput lendir kering Kemungkinan tanda-tanda syok (takikardia, ekstremitas dingin, denyut nadi cepat dan lemah)
12-15%	Tanda-tanda syok yang pasti. Kematian sudah dekat.

1.7.7 Ginjal

1.7.7.1 Anatomi Ginjal

Kelinci memiliki ginjal *unipapillate* yang berbeda dari kebanyakan mamalia lain yang memiliki ginjal *multipapillate*. Ginjal *unipapillate* kelinci mirip dengan hewan pengerat, di mana satu *papilla* dan satu kelopak langsung terhubung ke ureter. Anatomi ini membuat pelvis ginjal menjadi perpanjangan langsung dari ureter. Seperti umumnya pada mamalia, ginjal kanan kelinci terletak lebih tinggi daripada ginjal kiri. Medula ginjal kelinci memiliki ujung yang sempit dan melingkar di kutub bawah dan atas ginjal. Struktur *medulla* ini, yang mencakup *loop Henle*,

saluran pengumpul, dan vasa rekta, bergabung menuju *papilla* yang menjorok keluar dari pusat *medulla* (Suckow et al., 2012).



Gambar 3. Anatomi Ginjal Kelinci (Brown, 2013).

Seperti pada hewan lain, bagian dalam ginjal terdiri dari lapisan luar yang disebut korteks dan bagian dalam yang disebut *medulla*. Korteks berwarna pucat dengan titik-titik merah yang disebut glomeruli. *Medulla* dibagi menjadi dua bagian, zona luar dan dalam, yang bisa terlihat ketika ginjal dibelah secara melintang (Gambar 3). Lingkaran-lingkaran kecil, saluran pengumpul di *medulla*, dan pembuluh darah kecil dapat terlihat sebagai garis-garis yang berjalan dari tengah ke luar (Brown, 2013).

1.7.7.2 Fisiologi Ginjal

Fungsi ginjal dijalankan oleh beberapa aktivitas metabolisme yang kompleks yang memerlukan mekanisme yang efektif untuk menyaring darah. Hal ini terjadi di dalam nefron, yang merupakan unit struktural dan fungsional yang terdiri dari glomerulus, tubulus proksimal, lingkaran *Henle*, tubulus distal, dan saluran pengumpul (Brown, 2013). Proses fisiologis yang terjadi dalam nefron ginjal adalah osmosis yaitu perpindahan air dari larutan yang lebih lemah ke larutan yang lebih kuat melintasi membran semi permeabel. Difusi adalah perpindahan zat dari konsentrasi tinggi ke konsentrasi rendah. Reabsorpsi adalah perjalanan suatu zat dari lumen tubulus ginjal ke dalam kapiler ginjal dan kembali ke dalam sirkulasi. Sekresi adalah keluarnya zat-zat kimia dari kapiler ginjal ke dalam lumen tubulus dan keluar dari tubuh melalui urin, adalah proses aktif dan membutuhkan energi (Aspinall dan Cappello, 2015).

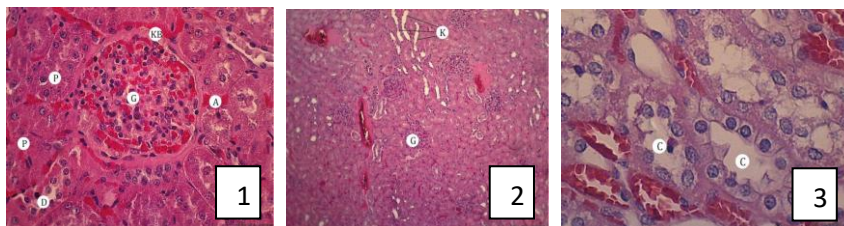
Sekitar 21% darah dipompa oleh jantung ke seluruh ginjal. Darah dari tubuh yang masuk ke dalam arteri renalis akan melewati arteriol aferen menuju glomerulus. Di dalam glomerulus, akan terjadi proses penyaringan. Hasil filtrasi disebut filtrat glomerulus yang akan mengalir melalui kapsul *Bowman* menuju tubulus proksimal. Komponen-komponen yang terlarut dalam filtrat glomerulus yang masih dibutuhkan akan diserap kembali oleh tubulus proksimal kembali ke aliran

darah. Setelah itu, filtrat akan mengalami proses augmentasi di ujung tubulus distal. Hasil dari proses ini akan mengalir dari *tubulus distal* ke tubulus kolektif (Farhana dan Wibowo, 2019).

1.7.7.3 Histologi Ginjal

Secara eksternal, korteks ditutupi dengan jaringan ikat yang padat dan tidak teratur yang disebut kapsul ginjal. Kapsul ginjal tersusun atas fibrosa dan serat elastis dan sedikit otot polos. Pembesaran korteks yang lebih tinggi menunjukkan tubulus proksimal dan distal, glomerulus, dan lapisan medula. Ruas medula terdiri dari nefron yang tersusun lurus, pembuluh darah, dan tubulus kolektif yang terhubung ke medula membentuk saluran kolektif (Farhana dan Wibowo, 2019).

Bagian dari sel ginjal adalah glomerulus. Semakin tinggi perbesaran nefron menunjukkan arteriol aferen, glomerulus, kapsul *bowman*, tubulus proksimal, dan tubulus distal. Tubulus kolektif terlihat pada perbesaran tinggi korteks. Perbesaran tinggi medula menunjukkan duktus kolektif (Gambar 4) (Farhana dan Wibowo, 2019).



Gambar 4. (1) Histologi nefron dengan perbesaran 400x. A= arteriol aferen, G= Glomerulus, KB = kapsul *Bowman*, P= tubulus proksimal, D= tubulus distal. (2) Histologi korteks. G = Glomerulus, K= tubulus kolektif. (3) Perbesaran 100x. C= Histologi medula yang menunjukkan duktus kolektif (Farhana dan Wibowo, 2019).

1.7.7.4 Pengaruh Syok Hemoragik terhadap Ginjal

Syok hemoragik dan cedera iskemia-reperfusi bisa membuat ginjal tidak berfungsi dengan baik dan merupakan penyebab umum *acute kidney injury* (AKI). Syok hemoragik menyebabkan berkurangnya aliran darah dan pasokan oksigen serta nutrisi yang cukup ke jaringan, yang dapat menyebabkan kurangnya pasokan darah ke beberapa organ dalam tubuh. Ketika upaya dilakukan untuk meningkatkan aliran darah, hal ini bisa menyebabkan cedera lebih lanjut. Ginjal sangat rentan terhadap jenis cedera ini (Wang et al., 2017).

Menurut Fage et al. (2023), selama syok hemoragik, beberapa mekanisme dapat menyebabkan *accute kidney injury* (AKI):

1. Penurunan tekanan arteri rata-rata dan penurunan CO secara berurutan berkaitan dengan berkurangnya aliran darah ginjal, pengantaran O₂, dan perfusi mikrovaskuler.
2. Melalui aktivitas hormonal, yaitu aktivasi sistem simpatis, redistribusi darah ke organ-organ vital, jantung, dan otak semakin mengurangi aliran darah ginjal.

Di dalam parenkim ginjal, aliran darah ginjal didistribusikan kembali dengan mengorbankan korteks ginjal dan medula luar. Karena tekanan parsial O₂ mikrovaskuler (PvO₂) menurun jauh lebih awal di ginjal daripada di organ lain, AKI dengan cedera glomerulus dan tubulus dapat terjadi.

1.7.8 Parameter Fungsi Ginjal

1.7.8.2 Blood Urea Nitrogen (BUN)

Blood urea nitrogen (BUN) adalah produk hasil buangan dari protein. Ureum merupakan produk akhir dari metabolisme protein dan asam amino yang diproduksi oleh hati (Nuroini dan Wijayanto, 2022). BUN dapat digunakan untuk menyaring fungsi ginjal sebagai bagian dari profil kesehatan umum atau pada hewan yang sakit. Pada ginjal yang sehat, BUN akan disaring dari darah dan dikeluarkan melalui urin, sedangkan pada ginjal yang sudah tidak berfungsi dengan baik, BUN akan tetap tertahan di dalam darah. Oleh karena itu, peningkatan kadar BUN di dalam darah menjadi salah satu indikator terjadinya gangguan pada ginjal (Cahyani et al., 2022).

Gagal ginjal akut adalah penyebab utama kematian di antara pasien dengan trauma berat karena kehilangan banyak darah dan syok hemoragik (Drees et al., 2017). Gagal ginjal akut secara klinis diikuti dengan peningkatan kadar BUN (Hayuningtyas, 2018). BUN, produk limbah metabolisme protein yang diproduksi di hati dan diekskresikan oleh ginjal, sering kali digunakan bersama dengan *creatinin* (Cr) untuk mengevaluasi fungsi ginjal (Peng et al., 2021). Kerusakan ginjal progresif dapat berakibat fatal dimana kemampuan tubuh gagal untuk mempertahankan metabolisme dan keseimbangan cairan dan elektrolit, menyebabkan azotemia (retensi urea dan sampah nitrogen lain dalam darah) (Pasaribu et al., 2021).

Kadar urea pada kelinci bergantung pada ritme sirkadian (puncaknya pada sore dan malam hari), kuantitas dan kualitas protein dalam makanan, status nutrisi, fungsi hati, penyerapan usus, aktivitas urease dari flora usus besar, dan status hidrasi. Seringkali, perubahan kecil pada kadar urea sulit untuk diinterpretasikan (Melillo, 2007). Pada kelinci, kadar BUN normal adalah sekitar $41,28 \pm 1,74$ mg/dL (Cahyani et al., 2022).

1.7.8.2 Creatinin

Creatinin merupakan produk akhir metabolisme hasil dari pemecahan keratin fosfat otot yang dilepaskan dari otot dengan kecepatan konstan dan diekskresi oleh ginjal melalui kombinasi filtrasi dan sekresi. Banyaknya kadar *creatinin* yang diproduksi dan disekresikan berbanding sejajar dengan massa otot. *Creatinin* ditemukan dalam serum, plasma, dan urin dan diekskresikan melalui filtrasi glomerulus dengan kecepatan yang konstan dan konsentrasi yang sama dengan plasma (Nuroini dan Wijayanto, 2022).

Creatinin dibentuk oleh dehidrasi spontan dan tidak dapat dipulihkan dari kreatin otot dan defosforilasi kreatin fosfat. Kreatin berasal dari biosintesis asam amino glisin, arginin, dan metionin, dan sebagian lagi berasal dari suplai makanan karena konsentrasi kreatin yang tinggi dalam daging. Sejumlah kecil kreatinin juga dapat disekresikan dalam tubulus proksimal ginjal (Peterson dan Kutzler, 2011). *Creatinin* disaring secara bebas melalui glomerulus, tidak diserap kembali dalam tubulus, dan diekskresikan dalam urin. Laju filtrasi glomerulus yang menurun akan memungkinkan penyaringan yang lebih sedikit sehingga kadar *creatinin* meningkat. Setiap perubahan kadar kreatinin dalam darah berkaitan dengan ekskresi dan oleh karena itu mencerminkan fungsi ginjal (Mayer dan Donnely, 2013).

Beberapa penyebab peningkatan abnormal kadar *creatinin* yaitu, prerenal karena penurunan perfusi ginjal seperti syok, endotoksemia, hipovolemia, dehidrasi, dan penyakit kardiovaskular (Mayer dan Donnely, 2013). Gagal ginjal akut merupakan suatu penurunan mendadak dari fungsi ginjal (laju filtrasi glomerulus) yang bersifat sementara, ditandai dengan peningkatan kadar kreatinin serum. *Creatinin* adalah hasil metabolisme sel otot yang terdapat di dalam darah setelah melakukan kegiatan, ginjal akan membuang *creatinin* dari darah ke urin. Laju filtrasi glomerulus yang menurun dengan cepat menyebabkan kadar *creatinin* serum meningkat (Hayuningtyas, 2018). Penurunan kadar *creatinin* juga dapat terjadi pada gagal jantung kongestif, syok, dan dehidrasi, pada keadaan tersebut terjadi penurunan perfusi darah ke ginjal sehingga makin sedikit pula kadar *creatinin* yang dapat difiltrasi ginjal (Verdiansah, 2016). Kadar *creatinin* normal pada kelinci sekitar $1,00 \pm 0,05$ mg/dL (Cahyani et al., 2022).

BAB II

METODOLOGI PENELITIAN

2.1 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan 16 Februari 2024 sampai selesai. Pemeliharaan, pemberian perlakuan, dan pengambilan sampel, serta pemeriksaan dilakukan di Rumah Sakit Hewan Pendidikan Universitas Hasanuddin.

2.2 Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan jenis penelitian eksperimental dengan melihat pengaruh resusitasi cairan ringer laktat dan gelatin terhadap fungsi ginjal pada hewan model kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) yang mengalami syok hemoragik.

2.3 Materi Penelitian

2.3.1 Hewan Penelitian

Hewan yang digunakan pada penelitian ini yaitu kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) yang dinyatakan sehat melalui hasil pemeriksaan dengan masa aklimatisasi selama 14 hari. Kelinci yang digunakan berjenis kelamin jantan dengan karakteristik telinga panjang, berat badan normal 2-3 kg, dan berumur 6-18 bulan.

2.3.2 Sampel Penelitian

Dalam penelitian ini, dilakukan empat jenis perlakuan diantaranya kelompok 1 sebagai kelompok kontrol negatif (KN) yaitu kelompok kelinci yang tidak mengalami syok hemoragik, kelompok 2 sebagai kelompok kontrol positif (KP) yaitu kelompok kelinci yang mengalami syok hemoragik, kelompok 3 sebagai kelompok perlakuan (KP1) yaitu kelompok kelinci yang mengalami syok hemoragik dengan terapi cairan *ringer laktat*, kelompok 4 sebagai kelompok perlakuan (KP2) yaitu kelompok kelinci yang mengalami syok hemoragik dengan terapi kombinasi cairan *ringer laktat* dan gelatin. Ukuran sampel dihitung dengan menggunakan rumus Federer $(n-1)(t-1) \geq 15$ (Lusiantari et al., 2018).

$$\text{Rumus Federer : } (n-1)(t-1) \geq 15$$

Dimana n = jumlah sampel per kelompok

t = jumlah pengelompokan

Dalam penelitian dilakukan 4 perlakuan ($t = 4$) yang terdiri dari 2 kelompok perlakuan dan 2 kelompok kontrol. Maka dapat ditentukan besar sampel pada tiap kelompok yaitu :

$$(n-1)(t-1) \geq 15$$

$$(n-1)(4-1) \geq 15$$

$$3(n-1) \geq 15$$

$$n-1 \geq 5$$

$$n \geq 5+1$$

$$n \geq 6$$

Berdasarkan hasil perhitungan menggunakan rumus Federer, terungkap bahwa dalam satu kelompok sampel terdapat enam ekor kelinci. Namun, sebagai makhluk hidup, konsep kesejahteraan hewan tidak bisa diabaikan ketika menggunakan kelinci sebagai subjek uji. Sebuah alternatif dari pendekatan analisis untuk menentukan ukuran sampel dalam penelitian pada hewan adalah pendekatan *resource equation* (RE) (Arifin dan Zahiruddin, 2017). Menurut Charan dan Kantharia (2013), metode ini, dimana nilai "E" diukur, yang tidak lain adalah tingkat kebebasan analisis varians, harus berada di antara 10 dan 20. E dapat diukur dengan rumus berikut:

E = Jumlah keseluruhan hewan sampel – Jumlah keseluruhan kelompok

$$E_1 = 24 - 4 = 20$$

$$E_2 = 20 - 4 = 16$$

$$E_3 = 16 - 4 = 12$$

Hasil dari perhitungan dengan rumus E menjadi penentu jumlah sampel yang digunakan pada penelitian, yaitu sebanyak 12 ekor kelinci.

2.3.3 Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain kandang kelinci berukuran 60x90 cm, tempat pakan dan minum kelinci, baju lab, alat bedah minor (gunting, *scalpel*, *blade*, pinset, bak instrumen), *clipper*, lampu bedah, meja operasi, ultrasonografi (USG), tiang infus, *tourniquet*, gelas ukur 30 ml untuk wadah penampungan darah, kamera, alat tulis, alat SMT-120 VP, tabung histopat, timbangan digital, penggaris, nampan, jangka sorong, pisau mikrotom, kaset *pink*, kaset biru, kulkas preparat, *hot plate*, *cool plate*, *waterbath*, *base mould*, mikrotom, inkubator, objek *glass*, *cover glass*, dan mikroskop.

2.3.4 Bahan

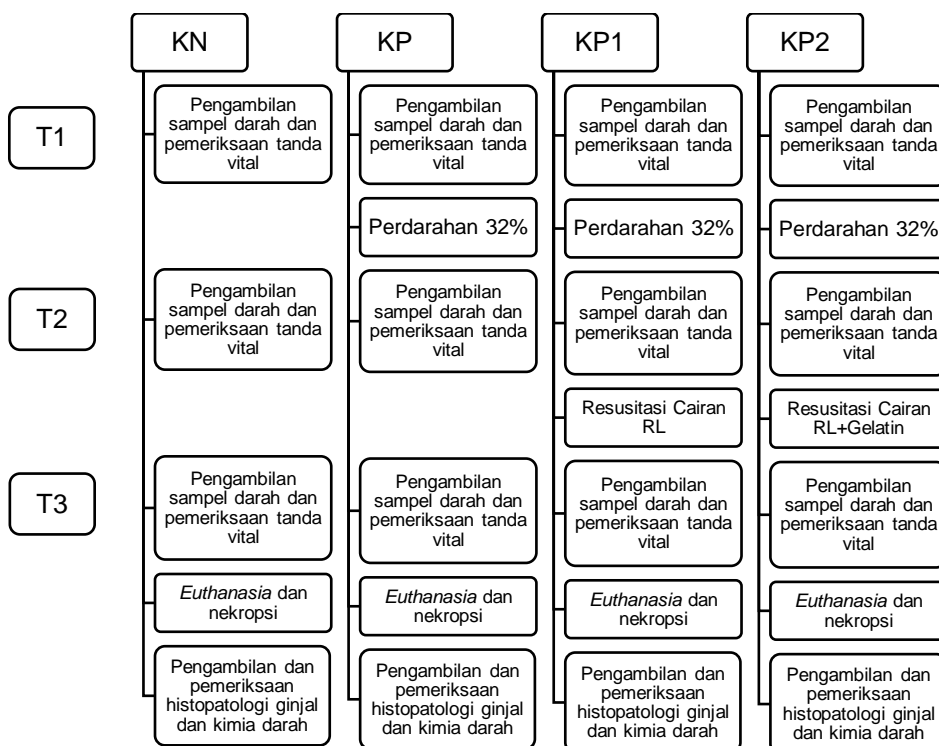
Bahan penelitian yang digunakan antara lain kelinci (*Oryctolagus cuniculus*), *atropine* injeksi, *ketamine* injeksi, *xylazine* injeksi, infus *set pediatric*, *iv cath* nomor 26, *underpad*, *hypafix*, tampon, pakan dan air minum kelinci, *handscoon*, masker, spuit 1 ml, spuit 3 ml, RL, gelatin, formalin 10%, alkohol 70%,

alkohol 80%, alkohol 90%, alkohol 95%, alkohol 100%, *xylol*, parafin, pewarnaan histopatologi *hematoksilin-eosin*, dan tisu, tabung *plain*, tampon, *underpad*.

2.4 Prosedur Penelitian

2.4.1 Alur Penelitian

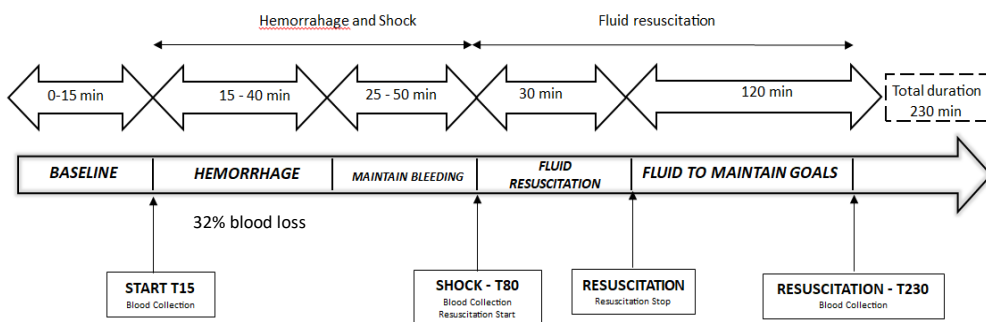
Terdapat empat jenis perlakuan. Kelompok 1 dianggap sebagai kelompok kontrol negatif (KN). Kelompok 2 diidentifikasi sebagai kelompok kontrol positif (KP). Kelompok 3 dijadikan kelompok perlakuan pertama (KP1). Kelompok 4 merupakan kelompok perlakuan kedua (KP2) (Tabel 2). Pada saat T1, setiap kelompok dilakukan pengambilan sampel darah dan pemeriksaan tanda vital. Kemudian perdarahan 32% dilakukan pada setiap kelompok selain kelompok KN. Pada T2, selain kelompok KN, kembali dilakukan pengambilan sampel darah dan pemeriksaan tanda vital. Resusitasi cairan RL dilakukan untuk kelompok KP1, sedangkan kelompok KP2 dilakukan resusitasi kombinasi cairan RL dan gelatin. Pada saat T3 kemudian dilakukan pengambilan sampel darah dan pemeriksaan tanda vital pada kelompok KP1 dan KP2. Tahap selanjutnya dilakukan *Euthanasia* dan nekropsi. Selanjutnya pemeriksaan histopatologi ginjal dan kimia darah dilakukan (Tabel 2).



Gambar 5. Alur Penelitian

2.4.2 Timeline Pelaksanaan

Waktu pelaksanaan dimulai dari menit pertama sampai menit ke 15 merupakan waktu pengambilan sampel T1, yang merupakan tahap pre-hemoragik. Kemudian tahap hemoragik (pendarahan) dilakukan selama 35 menit dan dilakukan pengambilan sampel T2 pada menit ke 80. Selanjutnya tahap resusitasi cairan terjadi selama 90 menit. Pengambilan sampel T3 dilakukan pada menit ke 230.



Gambar 6. Timeline pelaksanaan

2.4.3 Pemeliharaan Kelinci

Kelinci yang akan digunakan untuk penelitian diaklimatisasi terlebih dahulu selama 14 hari. Aklimatisasi dilakukan sebagai bentuk adaptasi kelinci dengan lingkungan dan kebiasaan baru untuk menstabilkan kondisi dan memenuhi aspek kesejahteraan hewan. Kondisi lingkungan dan kandang kelinci saat aklimatisasi harus dijaga agar tetap bersih dan nyaman. Kebutuhan makan dan minum kelinci juga harus dipastikan terpenuhi. Pengamatan kelinci dilakukan setiap hari untuk melihat tanda-tanda penyakit, cedera atau kematian (Noor, 2022).

Kelinci dikandangkan di dalam kandang besi selama proses aklimatisasi. Kandang di bersihkan secara rutin setiap hari. Pakan diberikan sebanyak 2 kali sehari secara rutin menggunakan pakan merek *vital rabbit* dan pemberian air dilakukan secara *ad libitum* (tidak dibatasi dan dipastikan air selalu tersedia dalam kandang).

2.4.4 Persiapan Alat dan Bahan

Tahap persiapan dimulai dengan mengukur berat badan kelinci untuk menentukan dosis anestesi yang akan diberikan. Pencukuran bulu pada bagian *extremitas* dan leher juga dilakukan sebagai bentuk sterilisasi dan untuk mempermudah saat pengambilan sampel. Alat dan bahan yang akan digunakan untuk memberikan perlakuan dipersiapkan dan diletakkan di dekat meja operasi untuk kelancaran prosedur penelitian.

Perhitungan dosis anestesi dilakukan sebagai berikut:

$$\text{Volume yang diberikan} = \frac{\text{Volume anjuran} \times \text{BB(kg)}}{\text{Konsentrasi}}$$

Dosis *atropine*, *xylazine*, dan *ketamine* yang digunakan berdasarkan rumus Plumb (2008), dimana dosis yang digunakan adalah dosis tinggi sehingga volume anjuran yang diberikan berturut-turut adalah 0,08 mg/kg, 5 mg/kg, dan 60 mg/kg. Untuk konsentrasi pada masing-masing dari *atropine*, *xylazine*, dan *ketamine* adalah 0,25 ml, 20 ml, dan 100 ml. Setelah perhitungan dosis, anestesi diambil menggunakan spuit. Satu-persatu anestesi kemudian diinjeksikan pada kelinci. Urutan injeksi dimulai dari *atropine*, *xylazine*, *ketamine* dengan jarak masing-masing 10 menit. Kelinci yang sudah berada di bawah pengaruh anestesi diletakkan pada meja operasi yang telah diberikan *underpad* sebagai alas.

2.4.5 Perhitungan Kebutuhan Cairan

Jumlah cairan yang diperlukan dalam pemberian tindakan resusitasi cairan untuk mencapai titik akhir resusitasi yang diinginkan harus didasarkan pada stadium syok yang dialami hewan (Quesenberry et al., 2021). Penentuan kebutuhan resusitasi cairan dapat dilakukan dengan menjumlahkan volume total pendarahan, defisit dehidrasi, dan volume cairan *maintenance* (Mazzaferro, 2013). Berdasarkan *Guidelines for Blood Collection, The University of Texas at Austin Institutional Animal Care and Use Committee* (2021), total volume darah kelinci adalah 60 ml/kg atau 6% dari total berat badan (BB). Sehingga rumus volume total darah pada penelitian, yaitu :

$$\text{Rumus volume total darah: } 6\% \times \text{BB (kg)} \times 1.000$$

Pendarahan yang terjadi pada hewan percobaan yaitu kehilangan darah sebesar 30%-40% yang dapat digolongkan pada syok hemoragik stadium III (Bonanno, 2023). Pada percobaan dilakukan penghilangan darah sebesar 32%, sehingga penentuan volume total pendarahan dilakukan dengan perhitungan:

$$\text{Rumus vol. total pendarahan: } 6\% \times \text{BB (kg)} \times 1.000 \times 32\%$$

Menurut Thorp (2018), setelah tingkat dehidrasi diperkirakan, jumlah volume cairan yang diperlukan dapat dihitung. Defisit cairan dapat dihitung dengan menggunakan rumus berikut :

$$\text{Defisit dehidrasi: } \% \text{ dehidrasi} \times \text{BB (kg)} \times 1.000 \times 80\%$$

Menurut Suartha (2010), kebutuhan cairan untuk *maintenance* dapat dihitung dengan menggunakan rumus :

$$\text{Rumus volume cairan } \textit{maintenance}: \{30 \times \text{BB (kg)}\} + 70$$

Pada penelitian ini, kelompok yang diberikan perlakuan resusitasi cairan yaitu KP1 dan KP2. Pada kelinci perlakuan KP1 yang hanya diberikan resusitasi cairan ringer laktat selama 30 menit, digunakan rumus sebagai berikut :

$$\text{Volume cairan isotonis RL} = 3 \text{ (Total pendarahan + defisit dehidrasi + cairan } \textit{maintenance})$$

Pada kelinci perlakuan KP2 yang diberikan resusitasi cairan berupa ringer laktat dan gelatin selama 30 menit, digunakan rumus perbandingan sebagai berikut:

$$\text{RL : Gelatin} = 2 : 1$$

$$\text{Volume RL} = 2 \text{ (Total pendarahan + defisit dehidrasi + cairan } \textit{maintenance})$$

$$\text{Volume Gelatin} = 1 \text{ (Total pendarahan + defisit dehidrasi + cairan } \textit{maintenance})$$

2.4.6 Perlakuan pada Kelinci

Pemberian perlakuan syok pada hewan dilakukan setelah berada di bawah pengaruh anestesi dengan membuat pendarahan pada bagian vena *auricularis*. Pendarahan dilakukan dengan mengeluarkan sebanyak 32% volume darah hewan selama 15 menit untuk mencapai stadium III syok hemoragik. Perlakuan untuk membuat hewan mengalami syok diberikan pada kelompok KP, KP1, dan KP2. Pada KP1 dan KP2 hewan yang mengalami syok diberikan resusitasi cairan masing-masing 30 menit. Pada KP1 resusitasi dilakukan dengan menggunakan cairan *ringer laktat*. Sedangkan, pada KP2 resusitasi dilakukan dengan menggunakan kombinasi cairan *ringer laktat* dan gelatin.

2.4.7 Pengambilan Sampel Kimia Darah

Darah kelinci diambil pada bagian vena *auricularis*. Prosedur pengambilan darah dilakukan dengan membersihkan telinga terlebih dahulu menggunakan alkohol 70%. Jarum kemudian dimasukkan ke dalam pembuluh darah dengan tingkat kemiringan sudut jarum sebesar $\pm 20^\circ$ derajat atau kurang. Setelah jarum masuk ke dalam pembuluh darah, posisi sudut jarum diturunkan hingga hampir sejajar dengan pembuluh darah lalu kemudian darah di sedot masuk ke dalam spuit. Ketika sampel darah telah dikumpulkan, jarum ditarik perlahan dengan posisi sudut yang sama seperti saat memasukkan jarum. Setelah jarum dikeluarkan, pembuluh darah kemudian ditekan selama 3 menit untuk memberikan hemostasis (Misniwaty dan Putra, 2016).

2.4.8 Euthanasia

Setelah pengambilan sampel, kelinci yang masih dibawah pengaruh anestesi. *Euthanasia* dilakukan secara *intracardiac* dengan menusukkan jarum ke

dalam bagian jantung kelinci. Setelah itu, *Ketamine* diinjeksikan masuk kedalam jantung.

2.4.9 Pengambilan Sampel Histopatologi

Pengambilan organ ginjal dilakukan melalui proses nekropsi. Nekropsi dilakukan pada kelinci dimulai dari proses *euthanasia* dengan cara *euthanasia intracardiac*. Kelinci terlebih dahulu diambil darahnya melalui jantung sekitar 3 ml kemudian diinjeksikan *ketamine* sekitar 0,3– 0,5 ml pada jantung dan ditunggu beberapa saat sampai kelinci benar-benar mati ditandai dengan suara detak jantung yang terdengar sangat lambat dan pernapasan berhenti. Insisi dilakukan pada *abdomen* dengan tujuan mengambil organ ginjal kemudian dimasukkan ke dalam formalin 10% untuk menghindari kerusakan pada ginjal.

2.5 Metode Penelitian

2.5.1 Pemeriksaan Sampel Kimia Darah

Darah yang telah dikoleksi kemudian di sentrifuse menggunakan alat sentrifugator kemudian serumnya diambil dan dimasukkan ke dalam *Rotor*. Pemeriksaan kimia dilakukan dengan menggunakan sampel yang di analisis menggunakan alat SMT-120VP.



Gambar 7. SMT-120VP Veterinary Automatic Biochemical Analyzer

2.5.2 Pembuatan Preparat Histopatologi

Pembuatan preparat histopatologi ginjal terdiri dari beberapa tahap yaitu :

a. Fiksasi

Pembuatan preparat histopatologi dimulai dengan merendam spesimen dalam larutan formalin 10% selama 2x24 jam. Setelah itu, spesimen dipotong dan ditempatkan dalam wadah spesimen plastik. Langkah berikutnya melibatkan proses dehidrasi menggunakan alkohol dalam konsentrasi bertingkat, termasuk alkohol

70%, 80%, 90%, alkohol *absolute* I, dan alkohol *absolute* II, masing-masing selama 2 jam (Muttaqien et al., 2018).

b. *Trimming*

Jaringan yang telah difiksasi dipotong dengan menggunakan pisau bedah yang tajam dan steril. Setelah proses *trimming* (pemilihan jaringan), jaringan ditempatkan ke dalam *cassette* jaringan (Pratiwi dan Manan, 2015). Ukuran *trimming* atau pemilihan jaringan adalah 1 x 1 x 1 cm. *Cassette* jaringan tersebut kemudian mengalami proses dehidrasi menggunakan alkohol 70%, 80%, 90%, alkohol *absolute* I, dan alkohol *absolute* II secara berurutan, dengan durasi masing-masing dua jam pada setiap konsentrasi alkohol (Kamaliani et al., 2019).

c. *Embedding* (Dehidrasi Jaringan)

Proses dehidrasi jaringan bertujuan untuk menghilangkan seluruh cairan yang terdapat dalam jaringan yang telah difiksasi, sehingga nantinya dapat diisi dengan parafin atau zat lain yang digunakan dalam pembuatan blok preparat. Tindakan ini diperlukan karena air tidak dapat bercampur dengan cairan parafin atau zat lain yang digunakan untuk pembuatan blok preparat (Pratiwi dan Manan, 2015).

d. *Blocking*

Pembuatan blok jaringan dilakukan untuk mempertahankan keadaan setiap bagian jaringan agar tidak mengalami perubahan sejak tahap awal pemotongan, menggunakan perangkat yang disebut *tissue embedding*. Dalam proses ini, cetakan anti karat atau *basemold* digunakan untuk pembuatan blok parafin. Pada tahap ini, zat pembedam yang digunakan adalah parafin cair panas dengan suhu 70°C (Pratiwi dan Manan, 2015).

e. *Cutting*

Pengirisan jaringan adalah langkah dalam pemotongan blok jaringan dengan menggunakan mikrotom, sebuah perangkat yang berfungsi untuk memotong tipis atau irisan jaringan. Pada proses ini, sampel jaringan berparafin dipindahkan secara manual ke arah pisau mikrotom sesuai dengan ketebalan irisan yang diinginkan. Hasil dari pengirisan jaringan ini berupa pita tipis yang memiliki signifikansi penting karena irisan tipis tersebut berperan dalam meningkatkan akurasi dalam proses diagnosis (Pratiwi dan Manan, 2015).

f. *Staining* (Pewarnaan Jaringan)

Pewarnaan merupakan langkah dalam memberikan warna pada jaringan yang telah dipotong, sehingga memungkinkan identifikasi jaringan dan memudahkan pengamatan di bawah mikroskop. Salah satu metode pewarnaan

yang umum digunakan adalah pewarnaan *hematoksin-eosin* (HE), yang dapat memberikan warna pada inti dan sitoplasma sel, serta jaringan penyambungannya. Pada pewarnaan HE, digunakan dua jenis pewarna, yakni hematoksin yang berfungsi untuk memberikan warna biru pada inti sel (basofilik), dan eosin yang berperan sebagai pewarna kontras (Pratiwi dan Manan, 2015).

2.5.3 Pengamatan Mikroskopik Organ Ginjal

Pengamatan dilakukan dibawah mikroskop dengan perbesaran 100x. Pengamatan dan pengambilan gambar dilakukan dengan menggunakan program *Optic Lens*. Penilaian terhadap gambaran histopatologi ginjal dilakukan secara semi kuantitatif dengan melihat perubahan serta kerusakan yang terjadi serta membandingkan tiap kelompok perlakuan berdasarkan skor kerusakannya. Penilaian kerusakan dinilai berdasarkan kriteria sebagai berikut :

Tabel 2. Scoring sistem tubular (Gibson-Corley et al., 2013).

Skor	Skoring Ginjal untuk Kerusakan Tubulus Akut
1 (25%)	Ektasia tubulus, sel-sel terkelupas dalam lumen tubulus (<i>brush border</i>), tidak ada peradangan
2 (50%)	Multifokal ektasia tubulus, sel-sel <i>brush border</i> yang terkelupas dalam lumen tubulus, peradangan yang multifokal
3 (75%-100%)	Difus ektasi tubulus, sel-sel <i>brush border</i> terkelupas dan sel nekrotis yang menyumbat lumen tubulus, inflamasi multifokal hingga difus

2.6 Analisis Data

Analisis data untuk kimia darah dilakukan dengan metode analisis ANOVA *two way* menggunakan *software* SPSS, untuk mengetahui apakah apakah ada perbedaan signifikan antara dua atau lebih variabel yang diteliti. Selanjutnya, data dianalisis dengan uji lanjutan menggunakan uji *Duncan* sebagai bentuk lanjutan dari analisis ANOVA, untuk menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan di antara kelompok-kelompok tersebut. Hasil perubahan ginjal dianalisis secara semi kuantitatif untuk menjelaskan mengenai pengaruh resusitasi cairan (*Ringer Laktat* dan Gelatin) terhadap gambaran histopatologi ginjal.