

I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sistem urinari terdiri dari organ ginjal dan ureter pada bagian atas, serta organ vesika urinaria dan uretra pada bagian bawah. Insidensi kasus batu pada saluran urinari di manusia berkisar antara 5 – 10% dari semua gangguan sistem urinari (Mosayyebi *et al.* 2017). Kasus obstruksi karena batu di saluran urinari paling sering ditemukan pada organ ginjal dan ureter. Kasus obstruksi yang tidak ditangani dapat menyebabkan hidronefrosis hingga kerusakan parenkim ginjal (Becker dan Baum 2006). Terapi untuk kasus obstruksi saluran urinari bagian atas ditangani dengan *ureteroscopy* dan pemasangan *ureteral stent* (Linto dan Hall 2013). *Ureteral stent* diindikasikan untuk penanganan kejadian obstruksi pada saluran urinari atas (El-Harrech *et al.* 2014), perbaikan, dan *remodelling* saluran urinari (Zhang *et al.* 2016).

Material yang sering digunakan untuk *ureteral stent* terbuat dari *stainless steel*, titanium murni (Zhang *et al.* 2016), silikon (Mosayyebi *et al.* 2018), dan nikel-titanium *alloy* (Song *et al.* 2003). *Alloys* merupakan gabungan dari dua material atau lebih. Material tersebut dapat bertahan lama dan stabil, namun memberikan beberapa efek samping. Efek samping yang terjadi seperti rasa sakit saat aktivitas harian, *dysuria*, hematuria, hingga penurunan kualitas hidup (El-Harrech *et al.* 2014). *Ureteral stent* yang telah selesai digunakan harus dikeluarkan dari dalam tubuh. Penggunaan material terdegradasi diharapkan dapat menjadi solusi untuk tindakan tambahan dari *ureteral stent* terdahulu (Barros *et al.* 2016).

Material *zinc* (Zn), magnesium (Mg), dan aluminium (Al) menjadi pilihan sebagai bahan dasar dari *ureteral stent* terdegradasi (Zhang *et al.* 2016). *Zinc* merupakan mineral penting yang dibutuhkan manusia untuk menjalankan fungsi perkembangan dan pertumbuhan sistem saraf (Murni *et al.* 2015). Material Zn mulai dikembangkan karena tingkat korosinya yang sedang dan memiliki sitokompatibilitas yang baik pada banyak sel. Material Mg memiliki sifat mekanik yang sangat mirip dengan tulang manusia (Sezer *et al.* 2018) sehingga Mg memiliki potensi tinggi untuk menjadi material terdegradasi (Chen *et al.* 2014). Material Zn dan Mg telah diaplikasikan pada sistem kardiovaskular dan ortopedik. Kedua material tersebut terbukti aman pada penggunaan hingga 12 bulan (Mostaed *et al.* 2016). Logam Al memiliki sifat kuat, ringan dan tahan terhadap korosi (Alam dan Anshar 2018). Logam Al dapat meningkatkan kekuatan logam Zn dan lebih tahan terhadap kalsifikasi (Champagne *et al.* 2019). Logam-logam tersebut digabungkan untuk mendapatkan komposisi terbaik.

Syarat suatu material untuk menjadi bahan dasar *ureteral stent* adalah tidak menyebabkan *encrustation*, *non-calculogenic*, dan tidak menyebabkan infeksi. *Encrustation* merupakan akumulasi dari mineral atau bahan organik pada implan. Studi *in vitro* material ZnMg dan Zn-0.5Al pada sel ureter manusia menunjukkan material tersebut bersifat non-toksik (Paramitha *et al.* 2019). Studi *in vivo* material Zn-6Mg telah dilakukan pada hewan model tikus dan menunjukkan histokompatibilitas yang baik (Zhang *et al.* 2016). Studi *in vitro* ZnMg dan Zn-0.5Al dengan urin buatan yang dilakukan oleh Champagne *et al.* (2019) menunjukkan laju korosi yang rendah. Berdasarkan penelitian tersebut,

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

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

ZnMg dan Zn-0.5Al berpotensi menjadi material dasar dari *ureteral stent*. Informasi mengenai interaksi logam dengan urin pada hewan model sangat diperlukan untuk mengevaluasi biokompatibilitas logam. Babi merupakan hewan yang direkomendasikan menjadi hewan model untuk berbagai sistem organ pada manusia, salah satunya sistem urinari (Swindle *et al.* 2012).

Implan material terdegradasi pada tubuh akan memberikan respon koagulasi dan/atau inflamasi. Evaluasi terhadap respon tersebut dapat dilakukan melalui pemeriksaan hematologi dan ultrasonografi (Jezek *et al.* 2018). Pada penelitian ini, respon tubuh (terhadap implan material terdegradasi) secara lokal diamati menggunakan ultrasonografi dan urinalisis, sedangkan respon sistemik tubuh diamati melalui evaluasi hematologi. Pengamatan kondisi klinis juga dilakukan untuk mengevaluasi adanya efek negatif dari pemasangan implan.

1.2 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi respon tubuh setelah pemasangan material implan ZnMg dan Zn-0.5Al pada vesika urinaria babi melalui profil darah, urinalisis, *monitoring* klinis, dan ultrasonografi.

1.3 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai profil darah, urinalisis, *monitoring* klinis, dan sonogram vesika urinaria babi sebagai hewan model setelah dilakukan pemasangan implan jenis logam material ZnMg dan Zn-0.5Al.

1.4 Hipotesis

Hipotesis dari penelitian ini adalah material implant ZnMg dan Zn-0.5Al memiliki biokompatibilitas yang baik dilihat dari profil darah, urinalisis, *monitoring* klinis, dan sonogram vesika urinaria. Material ZnMg dan Zn.05Al dapat dijadikan material dasar untuk *ureteral stent*.

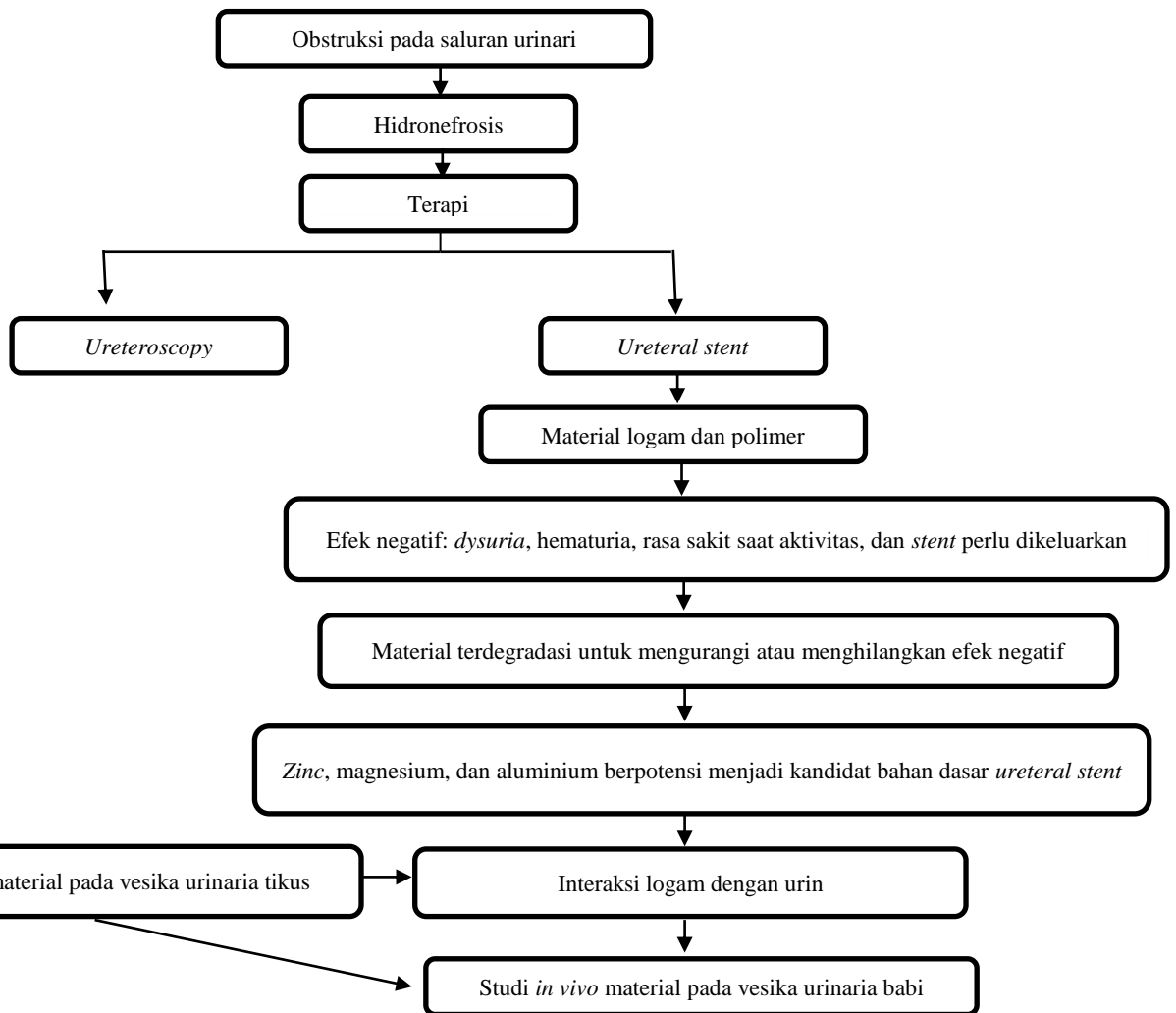
Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :

a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.

2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

1.5 Kerangka Pemikiran



Gambar 1 Kerangka pemikiran

II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Ureteral Stent

Aplikasi *ureteral stent* di dunia medis sudah dimulai sejak 1967 (Auge *et al.* 2007). Indikasi pemasangan *ureteral stent* adalah penanganan kejadian obstruksi pada saluran urinari atas (El-Harrech *et al.* 2014), perbaikan dan *remodelling* saluran urinari (Zhang *et al.* 2016). Berbagai perkembangan *ureteral stent* terus dilakukan untuk mendapatkan desain dan material yang tepat dengan efek samping yang minimal. Material yang menjadi bahan dasar *ureteral stent* dibagi menjadi tiga jenis, yaitu logam, polimer, dan material terdegradasi (Mosayyebi *et al.* 2017). Material yang digunakan adalah nikel-titanium *alloys*, *stainless steel*, titanium murni, dan silikon (Mosayyebi *et al.* 2018). Masing-masing material memiliki kelebihan dan kekurangan. Kekurangan material yang sudah diuji diantaranya adanya penumpukan kalsium pada material (Tunney *et al.* 1996).

Kriteria *ureteral stent* yang ideal adalah mudah dalam pemasangan, tidak menyebabkan infeksi, dan tahan terhadap *encrustation* (Becker dan Baum 2006, Brotherhood *et al.* 2014). *Ureteral stent* merupakan benda asing yang dipasangkan pada tubuh pasien. Pemasangan *ureteral stent* pada tubuh dapat memberikan efek samping seperti rasa nyeri pada tubuh, pembentukan *biofilm*, dan adanya *encrustation* (Liatsikos *et al.* 2010). Individu yang menggunakan *ureteral stent* membutuhkan tindakan tambahan operasi untuk mengeluarkan *stent* yang telah selesai digunakan. Tindakan tersebut menimbulkan rasa tidak nyaman dan membutuhkan biaya yang tinggi (El-Harrech *et al.* 2014).

Biomaterial terdegradasi menjadi pilihan material dasar *ureteral stent*. Biomaterial terdegradasi yang umum digunakan adalah logam Zn, Mg, dan Al. Logam Zn menjadi kandidat bahan dasar *ureteral stent* karena tingkat korosinya yang sedang dan memiliki sitokompatibilitas yang baik pada banyak sel (Sezer *et al.* 2018). Paduan logam Zn mulai dikembangkan untuk melengkapi sifat logam. Material Zn mulai dipadukan dengan logam Mg dan Al. Menurut Champagne *et al.* (2019), paduan Zn Mg dapat meningkatkan laju korosi Zn, sedangkan paduan Zn Al dapat menurunkan peluang terjadinya kalsifikasi.

2.2 Babi sebagai Hewan Model

Hewan model pada suatu penelitian menjadi hal yang penting untuk memahami perjalanan penyakit dan mengesahkan kegunaan dari suatu obat atau alat (Bassols *et al.* 2014). Babi merupakan salah satu hewan model yang sudah banyak digunakan dalam penelitian biomedis, seperti penelitian kardiovaskular, urinaria, dan saluran pencernaan (Smith dan Swindle 2006). Alasan penggunaan babi sebagai hewan model adalah kemiripan dari segi fisiologis dan anatomis dengan organ pada manusia, serta profil metabolisme (Yeom *et al.* 2012; Gutierrez *et al.* 2015). Selain itu, babi juga memiliki kemiripan dari segi filogenetik dengan primata (Chen *et al.* 2007).

Menurut Smith dan Swindle (2006), terdapat lebih dari 100 ras babi dan 45 ras diantaranya merupakan babi mini. Laju pertumbuhan babi domestik sangat cepat sehingga penggunaan babi sebagai hewan model pada studi jangka panjang sangat terbatas. Jangka waktu penggunaan babi domestik yang disarankan adalah

selama empat sampai enam minggu, kecuali untuk studi mengenai pertumbuhan badan. Lamanya protokol penelitian menggunakan babi domestik sebagai hewan model juga dipengaruhi oleh umur babi saat pertama kali digunakan (Swindle *et al.* 2012)

Menurut Wang (2015), babi sebagai hewan model yang digunakan pada penelitian *ureteral stent* terdegradasi dapat memberikan respon fisiologi dan histologi yang sama dengan manusia. Babi juga menjadi hewan yang direkomendasikan penggunaannya untuk uji *in vivo* material *ureteral stent* (Thomas *et al.* 2015). Selain babi domestik, peneliti mulai banyak menggunakan babi mini (*mini-pigs*) dengan alasan lebih mudah dicari dan ekonomis (Patil *et al.* 2014).

2.3 Biokompatibilitas Logam

Material logam sebagai implan dalam tubuh akan berinteraksi dengan cairan ekstrasel dan jaringan sekitar implan. Material tersebut akan menghasilkan produk korosi dan io-ion logam yang mungkin dapat mengganggu keseimbangan sistem tubuh baik lokal atau sistemik. Setiap material terdegradasi yang menjadi bahan implan seharusnya tidak menyebabkan efek negatif atau merugikan bagi tubuh. Respon tubuh terhadap pemasangan biomaterial dapat menentukan keberhasilan dari pemasangan implan (Anderson dan Cramer 2015).

Pengamatan respon tubuh terhadap implan dapat dilakukan dengan beberapa teknik, diantaranya ultrasonografi (USG), radiografi, dan pemeriksaan darah (Paramitha *et al.* 2017). Ultrasonografi dan radiografi digunakan untuk melihat interaksi logam dan jaringan secara tidak langsung. Pemeriksaan darah digunakan untuk melihat respon inflamasi, baik akut maupun kronis, dan juga dapat digunakan untuk melihat respon persembuhan. Inflamasi merupakan respon paling awal yang dapat teramati dari pemasangan implan (Yanez *et al.* 2017).

Pemasangan material implan dapat menyebabkan terjadinya inflamasi kronis akibat biomaterial terbatas pada lokasi implan (Thomas *et al.* 2015). Inflamasi lokal pada vesika urinaria sebagai lokasi implantasi dapat diketahui melalui urinalisis dan pemeriksaan ultrasonografi. Urinalisis bertujuan diantaranya untuk mengetahui adanya perubahan profil fisik (berat jenis) dan kimia urin akibat inflamasi lokal dan ultrasonografi untuk melihat adanya interaksi antara logam implan dengan jaringan sekitar.

III METODE

3.1 Waktu dan Tempat

Penelitian dilakukan mulai Oktober 2019 – Januari 2020. Karakterisasi material implan dilakukan di *Department of Mining, Metallurgical and Materials Engineering, Laval University, Quebec City, Canada*. Pembentukan dan pemotongan material implan dilakukan di Laboratorium Fisika Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (LIPI). Penelitian *in vivo* dilakukan di Rumah Sakit Hewan Pendidikan Fakultas Kedokteran Hewan, Institut Pertanian Bogor (RSHP FKH IPB). Pemeliharaan hewan coba selama masa karantina dan aklimatisasi dilakukan di Unit Pengelolaan Hewan Laboratorium (UPHL) FKH IPB dan

pemeliharaan pasca pemasangan implan dilakukan di kandang hewan laboratorium RSHP FKH IPB.

3.2 Persetujuan Protokol

Penelitian ini telah disetujui oleh Komisi Etik Hewan (KEH) Fakultas Kedokteran Hewan, Institut Pertanian Bogor dengan nomor etik 52/KEH/SKE/X/2019.

3.3 Alat dan Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah 9 ekor babi domestik (*Sus domestica*), antibiotik *trimetoprim-sulfadiazine*, dan antiparasit *ivermectin* untuk terapi sebelum perlakuan. Anestetikum kombinasi *zolazepam* dan *tiletamine* (Zoletil) 50 mg/ml dan premedikasi dengan *xylazine* 2 %. Antibiotik yang digunakan untuk terapi pasca operasi adalah *marbofloxacin* 2 % dan analgesik *tolfenamic acid* 4 %. Material implan berbahan ZnMg dan Zn-0.5Al. Material ZnMg terdiri atas 2 jenis yang dibedakan berdasarkan tingkat *stressing* material yaitu tiga kali (3x) dan empat kali (4x). Alat yang digunakan pada penelitian adalah alat bedah minor, *strip test* urinalisis, dan ultrasonografi.

3.4 Prosedur

3.4.1 Persiapan implan

Implan yang digunakan adalah kombinasi *zinc-aluminium* dan *zinc-magnesium* dengan tingkat proses *stressing* material yang berbeda-beda. Karakterisasi material dilakukan di *Laval University, Quebec City, Canada*. Material yang sudah siap kemudian dibentuk dan dipotong sesuai dengan kebutuhan di laboratorium fisika LIPI. Material dibentuk seperti koin dengan diameter 1 cm dan ketebalan 1 mm. Material diberi lubang pada kedua tepi dengan diameter lubang 1 mm.

3.4.2 Persiapan hewan

Hewan yang digunakan pada penelitian ini adalah 9 ekor babi (jenis kelamin tidak dibedakan) berumur antara 3 – 4 bulan dengan berat badan berkisar antara 20 – 50 kg. Hewan dikarantina selama 14 hari di kandang kelompok. Setelah masa karantina selesai, hewan diaklimatisasi selama 14 hari. Selama masa aklimatisasi, hewan diberikan antibiotik *trimetoprim-sulfadiazine* 50mg/kg berat badan, satu kali sehari selama tiga hari dengan rute administrasi per oral. Antiparasit *ivermectin* 300µg/kg berat badan diberikan setelah pemberian antibiotik selesai dilakukan dengan rute administrasi intramuskular. Hewan dibagi menjadi 3 kelompok dengan masing-masing kelompok terdiri dari 3 ekor babi, meliputi kelompok implan material Zn-0.5Al, ZnMg (3x), dan ZnMg (4x) (Tabel 1).

Tabel 1 Kelompok perlakuan hewan

Kelompok	Jenis Implan	Jumlah hewan (ekor)
1	Zn- 0.5Al	3
2	Zn- Mg (3x)	3
3	Zn-Mg (4x)	3

3.4.3 Anestesi

Semua babi yang digunakan dalam penelitian ini dianestesi untuk mempermudah proses *handling*, pengumpulan sampel, dan pemberian perlakuan. Anestetikum diberikan dengan terlebih dahulu dilakukan pengukuran berat badan hewan. Anestetikum yang digunakan pada penelitian ini adalah kombinasi dari zoletil dengan premedikasi *xylazine*. Dosis dari zoletil yang digunakan adalah 5 mg/kg berat badan dan dosis *xylazine* 0.2 mg/kg berat badan (Flecknell 2009). Rute administrasi anestetikum tersebut adalah intramuskular (IM).

3.4.4 Koleksi Darah dan Analisis Hematologi

Sampel darah diambil dari vena *femoralis* sebanyak 3 mL dan dimasukkan ke dalam tabung vakum dengan antikoagulan *tripotassium ethylenediaminetetacetic acid* (K₃EDTA) untuk dianalisis terhadap parameter hematologi. Parameter hematologi yang diperiksa meliputi jumlah eritrosit, kadar hemoglobin, jumlah trombosit, *mean corpuscular volume* (MCV), *mean corpuscular hemoglobin* (MCH), *mean corpuscular hemoglobin concentration* (MCHC), jumlah total leukosit, dan diferensial leukosit (jumlah granulosit, limfosit, dan monosit). Analisa hematologi menggunakan hematologi *analyzer* di laboratorium komersil di Bogor.

3.4.5 Ultrasonografi (USG)

Hewan diposisikan dorsal *recumbency* dan rambut pada ventral abdomen dicukur. Pemeriksaan USG dilakukan menggunakan transduser linear dengan frekuensi 5 MHz. Evaluasi organ vesika urinari meliputi ketebalan dinding vesika urinaria dan ketebalan periimplan.

3.4.6 Urinalisis

Sampel urin yang diperoleh dari proses *cystocentesis* dimasukkan ke dalam tabung *Nunc* steril 10 mL. Urinalisis dilakukan sesegera mungkin setelah sampel urin diperoleh menggunakan *strip test*. Pemeriksaan urinalisis diulang sebanyak dua kali (duplo). Parameter yang diamati meliputi leukosit, nitrit, urobilinogen, protein, pH, darah, berat jenis, keton, bilirubin, dan glukosa.

3.4.7 Cystotomy dan pemasangan implan

Proses *cystotomy* dilakukan dengan metode laparotomi. Hewan diposisikan dorsal *recumbency* setelah dilakukan pemeriksaan USG. Urin dikeluarkan menggunakan teknik *cystocentesis*. Kulit disayat pada kaudal umbilikal, lokasi sayatan tepat pada kulit di atas vesika urinaria. Kulit dan lemak subkutan dikuakkan hingga terlihat linea alba. Linea alba kemudian disayat dengan *blade* dan sayatan diperluas menggunakan gunting untuk melihat vesika urinaria. Vesika urinaria disayat pada bagian ventral. Pemasangan implan dilakukan pada mukosa

ventral vesika urinaria yang telah disayat. Implan dijahitkan pada mukosa menggunakan benang *polydioxanone* 3/0 dengan penjahitan sederhana. Dinding vesika urinaria dijahit menggunakan teknik penjahitan sederhana dan *Lambert* dengan benang *polyglycolic acid* 2/0. Penjahitan kulit dilakukan dengan teknik penjahitan sederhana dengan benang *silk* 2/0.

3.4.8 Monitoring klinis

Pengamatan kondisi klinis dilakukan pada hari pertama hingga hari ke tujuh pasca pemasangan implan. Parameter yang diamati adalah kondisi *dysuria*, *stranguria*, rasa nyeri pada abdomen, dan habitus hewan. Parameter tersebut mengarahkan adanya gangguan pada daerah abdomen khususnya sistem urinari.

3.4.9 Pengambilan data

Pemeriksaan hematologi, urinalisis, *monitoring* klinis dan USG diulangi pada hari ke-14 dan hari ke-28 pasca pemasangan implan. Hewan dalam kondisi teranestesi pada saat pengambilan sampel darah, urin, dan pemeriksaan USG. Anestetikum yang digunakan adalah kombinasi *xylazine* 0.2 mg/kg berat badan dan zoletil 5 mg/kg berat badan. Sampel darah dikoleksi dari *vena femoralis* dan sampel urin diambil dengan teknik *cystocentesis*.

3.4.10 Analisis data

Data hematologi, urinalisis, dan *monitoring* klinis dianalisis secara deskriptif. Data ketebalan dinding vesika urinaria dan periimplan dianalisis dengan *software* SPSS dan disajikan dalam bentuk rataan. Alur penelitian dapat dilihat pada Gambar 2.

IV HASIL DAN PEMBAHASAN

Hemokompatibilitas menjadi kriteria utama dalam keberhasilan uji *in vivo* karena eritrosit dan leukosit akan berinteraksi langsung dengan material implan sebagai bentuk respon terhadap adanya benda asing (Weber *et al.* 2018). Hemokompatibilitas meliputi penilaian profil eritrosit (adanya hemolisis), profil trombosit (pembekuan darah), dan profil leukosit (Weber *et al.* 2018; Osario *et al.* 2019). Profil eritrosit yang diamati pada penelitian ini meliputi jumlah eritrosit, kadar hemoglobin, dan nilai hematokrit.

4.1 Profil Hematologi

4.1.1 Profil Eritrosit dan Trombosit

Profil eritrosit dalam penilaian hemokompatibilitas biomaterial meliputi jumlah eritrosit, nilai hematokrit, dan kadar hemoglobin. Profil eritrosit dari semua kelompok implan material berbahan dasar Zn yaitu Zn-0.5Al, ZnMg (3x), dan ZnMg (4x) dapat dilihat pada Lampiran 2. Hasil pengujian menunjukkan rataan jumlah eritrosit H-0 berada dalam kisaran referensi normal seperti yang dilaporkan oleh Semiadi dan Nugraha (2009), yaitu berkisar antara 5.0 – 7.0 x

$10^6/\mu\text{L}$, kecuali pada kelompok ZnMg (4x) pada H-14 dan H-28, dan ZnMg (3x) pada H-14.

Rataan jumlah eritrosit kelompok ZnMg (3x) meningkat pada H-14 dan nilainya melebihi batas atas kisaran referensi normal hewan babi menurut Semiadi dan Nugraha (2009). Hal tersebut terjadi karena salah satu individu hewan pada kelompok hewan ZnMg (3x) memiliki nilai eritrosit yang tinggi. Zinc memiliki kemampuan dalam eritropoiesis seperti yang dilaporkan Chen *et al.* 2018. Hal yang sama juga terjadi pada kelompok ZnMg (4x) pada H-14 dan H-28 namun peningkatannya tidak signifikan. Kondisi dimana jumlah eritrosit dalam sirkulasi darah meningkat melebihi kisaran referensi normal disebut polisitemia. Polisitemia dapat terjadi saat hewan dalam kondisi dehidrasi jika terdapat penurunan volume plasma darah (Reece 2009). Polisitemia yang terjadi pada kelompok ZnMg (3x) diduga karena kondisi dehidrasi (polisitemia relatif).

Rataan kadar hemoglobin pada tiga kelompok material implan selama 28 hari pengamatan dapat dilihat pada Lampiran 2. Kadar hemoglobin hewan babi pada keadaan normal berkisar antara 9 – 13 g/dL (Semiadi dan Nugraha 2009). Rataan kadar hemoglobin pada kelompok Zn-0.5Al cenderung menurun sepanjang waktu pengamatan. Namun demikian nilainya masih berada dalam kisaran referensi normal.

Rataan kadar hemoglobin pada kelompok ZnMg (4x) pada H-14 melebihi batas atas kisaran referensi normal bersamaan dengan jumlah eritrosit yang meningkat. Kadar hemoglobin berbanding lurus dengan jumlah eritrosit (Indrianti *et al.* 2015). Jumlah eritrosit kelompok ZnMg pada H-14 mengalami peningkatan namun masih dalam batas atas referensi normal.

Peningkatan hemoglobin pada kelompok ZnMg (3x) pada H-0 tidak dipengaruhi oleh material implan karena sampel darah diambil sebelum pemasangan implan material pada mukosa vesika urinaria babi. Peningkatan hemoglobin dapat disebabkan oleh beberapa kondisi, seperti dehidrasi, lipemia, atau polisitemia (Whitbread 2015a).

Nilai hematokrit merupakan persentase eritrosit di dalam volume darah dan menjadi dasar dalam perhitungan *Mean Corpuscular Volume/MCV* (Weiss dan Wardrop 2010). Pengukuran hematokrit secara tidak langsung memberi gambaran kapasitas darah dalam mengangkut oksigen (Stockham dan Scott 2008). Nilai hematokrit hewan babi pada keadaan normal berkisar antara 36 – 43% (Semiadi dan Nugraha 2009). Nilai hematokrit pada pengamatan ini sangat bervariasi. Nilai hematokrit pada kelompok Zn0.5Al berada pada batas bawah referensi normal sejak pengamatan hari ke-0 hingga hari ke-28. Nilai hematokrit pada kelompok ZnMg (3x) relatif konstan sejak hari ke-0 hingga hari ke-28, namun nilai tersebut masih berada di batas bawah kisaran referensi normal. Nilai hematokrit pada kelompok ZnMg (4x) di hari ke-14 dan 28 berada pada batas atas kisaran normal. Secara umum, nilai hematokrit berada di batas bawah referensi nilai normal, kecuali kelompok ZnMg (4x) pada H-14.

Trombosit merupakan elemen kunci dalam kondisi fisiologis dan patologis selama proses hemostasis, inflamasi, metastasis tumor, persembuhan luka, dan pertahanan inang. Kontak material dengan darah dapat menyebabkan adanya respon inflamasi dan trombotik (Braune *et al.* 2013). Trombosit menjadi sel awal



yang memberikan respon imun terhadap material implan. Trombosit berperan dalam respon peradangan bersamaan dengan neutrofil, eosinofil, dan monosit. Trombosit menghasilkan mediator inflamasi *P-selectin* yang berikatan dengan leukosit (Eisinger *et al.* 2018).

Jumlah trombosit babi kondisi normal berkisar antara 200 – 500 x 10³/μL (Semiadi dan Nugraha 2009). Jumlah trombosit berada di atas kisaran referensi normal pada kelompok ZnMg (4x) terjadi pada hari ke-0 dan pada kelompok Zn-0.5Al pada pengamatan hari ke-28. Peningkatan trombosit pada kelompok ZnMg (4x) di hari ke-0 tidak dipengaruhi oleh material implan karena koleksi sampel darah dilakukan sebelum pemasangan material implan. Peningkatan trombosit pada kelompok Zn-0.5Al pada hari ke-28 dapat dihubungkan dengan kondisi infeksi, inflamasi, dan kerusakan jaringan (termasuk akibat operasi) (Appleby dan Angelov 2017).

4.1.2 Indeks Eritrosit

Mean corpuscular volume (MCV), *mean corpuscular haemoglobin* (MCH), dan *mean corpuscular haemoglobin concentration* (MCHC) adalah parameter untuk menentukan tipe atau jenis anemia berdasarkan morfologi eritrosit. Nilai MCV hewan babi pada kondisi normal berkisar antara 52 – 62 μm³ (Semiadi dan Nugraha 2009). Nilai MCV pada semua kelompok dan waktu pengamatan berada pada kisaran referensi normal. Nilai MCV masing-masing kelompok pada kisaran normal atau status morfologis eritrosit normositik.

Mean corpuscular hemoglobin merepresentasikan rata-rata masa *haemoglobin* dalam eritrosit. Nilai MCH dipengaruhi oleh nilai MCV, jika eritrosit berukuran kecil mengandung haemoglobin yang lebih sedikit dibandingkan dengan eritrosit yang lebih besar (Thrall *et al.* 2012). Nilai MCH hewan babi pada keadaan normal berkisar antara 17 – 24 pg (Semiadi dan Nugraha 2009). Nilai MCH semua kelompok hewan pada penelitian ini masih dalam batas kisaran referensi normal.

Mean corpuscular hemoglobin concentration adalah rata-rata konsentrasi hemoglobin pada eritrosit. Nilai MCHC babi dalam keadaan normal berkisar 29 – 34 g/dL (Semiadi dan Nugraha 2009). Nilai MCHC pada H-14 dan H-28 pengamatan berada di kisaran referensi nilai normal pada semua kelompok hewan (Lampiran 2). Jumlah eritrosit semua kelompok dalam kisaran normal kecuali kelompok ZnMg (3x) pada H-14 berada di batas atas referensi normal. Kadar hemoglobin dan nilai hematokrit semua kelompok berada pada kisaran referensi normal. Nilai MCHC masing-masing kelompok hewan pada penelitian ini masih pada kisaran normal atau status morfologis eritrosit normokromik.

4.1.3 Leukosit

Pemasangan implan biomaterial pada tubuh akan menimbulkan respon peradangan. Leukosit menjadi pusat respon peradangan, baik *polymorphonuclear* (PMN) maupun monosit akan berkumpul pada lokasi implan. Perlukaan akibat operasi menginduksi vaskularisasi jaringan sebagai respon peradangan karena implan material (Cohen *et al.* 2013). Respon persembuhan luka implantasi biomaterial dipengaruhi oleh ukuran luka atau implan, lokasi implantasi, interaksi darah dan biomaterial, dan respon peradangan (Selders *et al.* 2017).

@elkijayanti IPB University

Jumlah total leukosit pada hari ke-0 atau sebelum implantasi material melebihi batas atas kisaran nilai normal pada semua kelompok pengamatan (leukositosis). Kisaran referensi normal jumlah total leukosit pada babi antara $11 - 22 \times 10^3/\text{mm}^3$. Peningkatan jumlah total leukosit dapat terjadi karena infeksi penyakit, kerusakan jaringan, dan kondisi hewan stres (Eze *et al.* 2010). Berdasarkan jumlah total leukosit, semua kelompok hewan pada H0 mengalami peningkatan yang diduga karena adanya peningkatan aktivitas hewan sebelum sampel darah dikoleksi. Aktivitas berlebihan atau stimulasi aktivitas yang tinggi akan meningkatkan konsentrasi epinefrin. Epinefrin akan mendorong sel dari marginal ke bagian kolom tengah. Hal tersebut membuat total leukosit menjadi berlipat ganda dalam beberapa menit (Wood 2014). Peningkatan aktivitas yang terjadi pada kondisi ini adalah perlakuan *handling* sebelum hewan dianestesi.

Penurunan jumlah total leukosit dapat terlihat pada H-14 di semua kelompok pengamatan. Jumlah total leukosit pada hewan kelompok ZnMg(3x) dan ZnMg (4x) menurun namun masih berada dalam referensi normal. Penurunan leukosit yang terjadi pada hari ke-14 pasca pemasangan implant diduga karena tingkat peradangan yang menurun. Peradangan kronis dari pemasangan biomaterial terdegradasi umumnya terjadi tidak lebih dari 14 hari (Ducheyne *et al.* 2017)

Keberadaan material implan menyebabkan peradangan akibat implantasi material pada area implan atau area luka. Peradangan juga disertai dengan kemotaksis dari polimorfonuklear neutrofil (PMN) dan penarikan monosit. Neutrofil pada hewan babi diproduksi oleh tubuh dalam jumlah tinggi berkisar 28 – 47% (Paramitha *et al.* 2016). Respon peradangan dari PMN pada fase akut didominasi oleh neutrofil, >10% eosinofil, dan 1% basofil (Anderson dan McNally 2011).

Penilaian neutrofil dalam penelitian ini dilihat dari parameter granulosit. Pengamatan persentase granulosit dapat dilihat pada Tabel 1. Persentase granulosit mengalami peningkatan pada pengamatan hari ke-14. Peningkatan terjadi pada semua kelompok dan masih dalam batas normal. Pemasangan implan akan menyebabkan peningkatan persentase PMN sebagai respon tubuh. Kerusakan jaringan akibat perlukaan operasi menstimulasi vasodilatasi dan meningkatkan permeabilitas vaskular yang membuat neutrofil berkumpul pada lokasi luka. Neutrofil dapat bertahan di lokasi luka atau implantasi hingga 3 hari pasca perlukaan atau implantasi (Vishwakarma *et al.* 2016) dan meningkat hingga hari ke-14 pasca implan material (Jhunjhunwala *et al.* 2015).

Monosit memiliki peran penting dalam memberikan respon benda asing yang dipicu dari implantasi material. Monosit dan makrofag berperan dalam perkembangan jaringan dan perbaikan kerusakan jaringan (Ogle *et al.* 2016). Monosit mulai aktif pada empat jam pasca implantasi hingga hari keempat. Awal respon tubuh terhadap benda asing, monosit akan dimobilisasi ke lokasi implan melalui faktor adesi dan selanjutnya akan dibedakan menjadi makrofag (Vishwakama *et al.* 2016). Persentase monosit hewan babi pada keadaan normal berkisar 0 – 10 % (Semiadi dan Nugraha 2009). Persentase monosit pada penelitian ini berada dalam batas normal untuk semua kelompok pengamatan

(Tabel 1). Monosit berperan dalam fagositosis debris dari hasil kontak material dengan darah (Lock *et al.* 2019).

Limfosit merupakan mononuklear leukosit yang berperan pada peradangan kronis dan tergolong dalam respon imun adaptif. Limfosit T penting dalam persembuhan, respon biomaterial, dan reaksi benda asing (Al Maawi *et al.* 2017; Lock *et al.* 2019). Persentase limfosit babi pada keadaan normal dalam kisaran 35 – 75% (Semiadi dan Nugraha 2009). Persentase limfosit hasil pengamatan pada ketiga kelompok menunjukkan masih dalam batas normal. Peningkatan persentase limfosit teramati pada pengamatan hari ke-28 (Tabel 1). Limfosit sebagai respon peradangan kronis mulai aktif setelah hari ke-14. Aktivasi limfosit terjadi saat respon imun bawaan telah mencapai batas maksimal. Respon imun bawaan pada tubuh adalah neutrofil, pada penelitian ini dapat dilihat pada parameter granulosit.

4.2 Pengamatan Fisik

Pengamatan fisik bertujuan untuk melihat pengaruh pemasangan implan terhadap sistem urinari bagian bawah secara klinis. Parameter yang diamati berupa gejala yang dapat terlihat secara langsung dan memberikan arti adanya rasa tidak nyaman atau kesakitan pada sistem urinari. Parameter pengamatan fisik yang diamati meliputi *dysuria*, *stranguria*, dan nyeri pada area abdomen.

Tabel 2 Hasil pengamatan kondisi klinis kelompok hewan selama 7 hari pasca operasi

Kelompok	Pengamatan hari ke-	Parameter Pengamatan		
		<i>Dysuria</i>	<i>Stranguria</i>	Nyeri pada area abdomen
Zn-0.5Al	1	-	-	-
	2	-	-	-
	3	-	-	-
	4	-	-	-
	5	-	-	-
	6	-	-	-
	7	-	-	-
ZnMg (4x)	1	-	-	-
	2	-	-	-
	3	-	-	-
	4	-	-	-
	5	-	-	-
	6	-	-	-
	7	-	-	-
ZnMg(3x)	1	-	-	-
	2	-	-	-
	3	-	-	-
	4	-	-	-
	5	-	-	-
	6	-	-	-
	7	-	-	-

Keterangan : (-) : tidak ada gejala; (+) : ada gejala

Dysuria adalah istilah untuk keadaan kesulitan atau adanya rasa sakit saat urinasi dan menunjukkan adanya kondisi peradangan pada saluran urinari bawah (Bartges 2018). *Stanguria* adalah bagian dari *dysuria* yang ditandai dengan rasa

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

tidak nyaman dan urinasi dalam jumlah yang sedikit. Hasil pengamatan selama 7 hari (Tabel 2) menunjukkan bahwa semua kelompok tidak ada yang menunjukkan adanya *dysuria*, hematuria, dan stranguria.

Nyeri pada area abdomen pada penelitian ini diamati dengan cara melihat posisi tulang punggung. Posisi punggung kifosis (tulang punggung terlihat melengkuk ke arah atas) menandakan adanya rasa sakit pada area abdomen (Smith 2014). Pemasangan material implan menggunakan teknik *cystotomi* dan penjahitan pada otot abdomen serta kulit. Pasca operasi dimungkinkan adanya rasa sakit pada area abdomen akibat pembedahan. Pengamatan selama 7 hari pasca operasi tidak ditemukan adanya kelompok hewan yang menunjukkan posisi tulang punggung kifosis. Hasil pengamatan selama 7 hari (Tabel 2) menunjukkan bahwa semua kelompok tidak ada yang menunjukkan adanya temuan klinis berupa *dysuria*, hematuria, dan stranguria.

4.3 Urinalisis

Urinalisis adalah teknik diagnosis laboratorium yang banyak digunakan dibidang kedokteran hewan. Urinalisis dapat digunakan untuk membantu menegakkan diagnosis untuk banyak gangguan atau penyakit. Teknik ini mampu membantu mendiagnosis penyakit metabolisme dari parameter yang diperiksa (Parrah *et al.* 2013). Urinalisis pada penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi pengaruh pemasangan implan terhadap kesehatan saluran urinari.

Tabel 3 Hasil urinalisis hasil implan biomaterial Zn-0.5Al dan ZnMg pada hari ke-0, 14, dan 28 pada vesika urinaria babi

Parameter	Satuan	Zn 0.5 Al (Hari ke-)			Zn Mg 4x (Hari ke-)			Zn Mg 3x (Hari ke-)		
		0	14	28	0	14	28	0	14	28
Leukosit	sel/ μ L	0	0	0	25	0	0	0	0	0
Darah	sel/ μ L	0	8	16	0	4	2	0	16	0
Nitrit	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+
pH		7.5	7.1	7.2	7.5	6.75	7	7.7	7.1	6.8
Berat Jenis		1.02	1.01	1.01	1.02	1.01	1.01	1.01	1.01	1.01
Urobilinogen	mg/dL	1.3	1.3	2	1.3	1.3	2	1.3	1	1.3
Protein	mg/dL	5	10	5	5	15	15	5	5	10
Keton	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bilirubin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Glukosa	mg/dL	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Keterangan : (-) : tidak ditemukan; (+) : ditemukan

Adanya leukosit dalam urin (piuria) umumnya terjadi pada hewan yang mengalami gangguan pada saluran urinari bawah (Tabel 3). Pengambilan sampel urin dengan teknik *cystocentesis* bertujuan untuk mengurangi kontaminasi (Willard dan Tvedten 2012). Leukosit teramati pada kelompok ZnMg (4x) pada hari ke-0 pengambilan sampel. Keberadaan leukosit pada kelompok tersebut dianggap tidak dipengaruhi oleh implantasi material karena pengambilan sampel dilakukan sebelum implantasi. Leukosit pada urin dapat disebabkan oleh adanya

infeksi atau peradangan pada sistem urogenital seperti *cystitis*, *pyelonephritis*, prostatitis, atau *urethrititis* (Mazutti *et al.* 2013).

Darah dalam urin dapat disebabkan oleh adanya eritrosit utuh (hematuria), atau adanya hemoglobin sebagai produk dari hemolysis intravaskular (hemoglobinuria). Adanya eritrosit utuh dalam jumlah lebih dari lima sel per mikroliter urin menunjukkan kondisi yang signifikan secara klinis. Sampel urin pada kondisi hematuria biasanya berwarna merah keruh, sedangkan pada hemoglobinuria adalah merah bening (Stockham dan Scott 2008).

Pada penelitian ini, adanya darah dalam urin terjadi pada semua kelompok kecuali kelompok ZnMg (3x) pada H-28. Adanya darah dalam urin diduga akibat hemoragi pada saluran urinari. Menurut Stockham dan Scott (2008), hemoragi pada saluran urinari merupakan kausa hematuria yang paling sering terjadi. Diduga hematuria yang terjadi disebabkan karena proses pengambilan sampel menggunakan teknik *cystocentesis*. Menurut Crispi *et al* (2020), teknik pengambilan sampel urin secara *cystocentesis* dapat menyebabkan hemoragi ringan.

Parameter nitrit pada urin menggunakan urinalisis *strip test* memiliki nilai sensitivitas yang rendah. Sensitivitasnya akan meningkat jika parameter darah dan leukosit pada urin memberikan hasil yang positif. Pakan yang kaya akan nitrat dan urin yang tertampung pada vesika urinari selama empat jam akan memberikan hasil yang positif (Mambatta *et al.* 2015).

Urobilinogen terbentuk dari bilirubin diglukoronid yang diangkut darah ke dalam ginjal dan diekskresikan melalui urin. Menurut Kraft dan Dürr (2005), urobilinogen dalam urin dalam jumlah kecil masih dianggap normal. Urobilinogen hasil urinalisis menggunakan *strip test* memiliki spesifisitas yang rendah untuk kondisi klinis (Whitbread 2015b). Konsentrasi urobilinogen dalam urin pada penelitian ini masih dalam kisaran normal.

Nilai pH urin dapat digunakan untuk mengestimasi status asam basa tubuh. Nilai pH yang akurat diukur menggunakan pH meter. Menurut Mazutti *et al.* (2013), pengukuran pH urin babi menghasilkan nilai yang sama pada pemeriksaan menggunakan *strip test* urinalisis dan pH meter. Nilai pH urin pada hewan babi dalam keadaan normal berkisar 5.5 – 8.0 (Kraft dan Dürr 2005). Nilai pH urin semua kelompok hewan pada penelitian ini dalam kisaran referensi normal. Hal tersebut mengindikasikan implan tidak memengaruhi nilai pH urin.

Berat jenis (BJ) urin merepresentasikan kemampuan tubulus ginjal dalam meningkatkan konsentrasi urin. Berat jenis normal urin babi antara 1.020 – 1.040 (Kraft dan Dürr 2005). Berat jenis urin pada penelitian ini menunjukkan nilai di bawah 1.020 pada kelompok ZnMg (3x) sejak awal pengamatan serta kelompok Zn-0.5Al dan ZnMg (4x) pada H-14 dan H-28 pengamatan. Berat jenis urin sangat dipengaruhi oleh nilai protein urin (Piech dan Wycislo 2018).

Proteinuria merupakan suatu kondisi adanya protein dalam urin. Seluruh kelompok hewan pada penelitian ini mengalami proteinuria sejak awal penelitian. Proteinuria umum terjadi pada hewan dengan BJ urin yang rendah (Willard dan Tyedten 2012). Hal ini sejalan dengan kondisi BJ urin babi pada penelitian ini yang berada pada di bawah nilai referensi normal. Menurut Pierch dan Wycislo (2018), proteinuria terdeteksi pada kondisi adanya darah pada urin. Evaluasi dari urinalisis menunjukkan, material Zn-alloy tidak menyebabkan perubahan kondisi urin secara fisik atau kimiawi.

4.4 Ultrasonografi

Sonogram vesika urinaria (VU) pada babi berbentuk bulat berisi urin struktur anekhoik. Vesika urinaria tersusun atas beberapa lapisan dengan ekhogenitas yang berbeda-beda. Lapisan serosa hiperekhoik dan lapisan otot polos hipoekhoik seperti lamina propia submukosa. Lamina propia submukosa mengelilingi mukosa dan dinding mukosa. Lapisan mukosa dan submukosa terlihat jelas ketika VU terisi urin setengah volume total (Soria-Galvez *et al.* 2002).




Ketebalan dinding VU diukur dan dibandingkan dengan ketebalan periimplan. Perbandingan ketebalan dinding VU dapat digunakan sebagai parameter evaluasi respon implan dengan jaringan sekitar. Hasil perbandingan tersebut dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4 Perbandingan ketebalan periimplan dengan dinding VU (mm) babi hasil implan biomaterial Zn-0.5Al dan ZnMg pada hari ke-0,14, dan 28


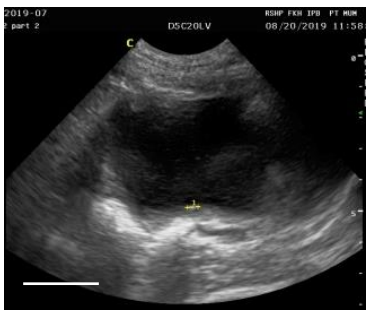
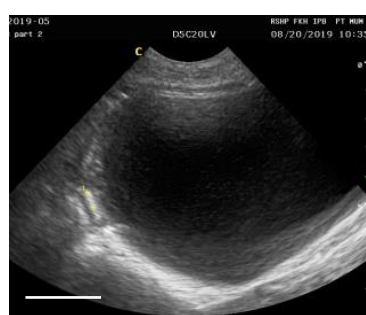
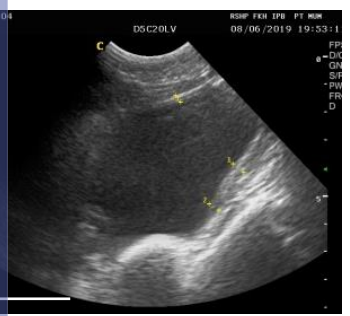
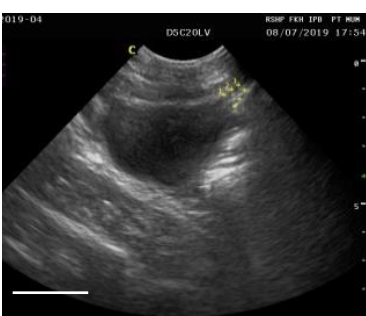
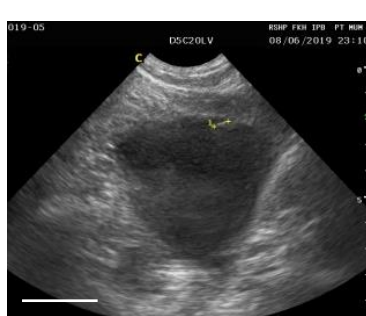
Hari pengamatan	Zn-0.5Al		ZnMg4x		ZnMg3x	
	periimplan	dinding VU	periimplan	dinding VU	periimplan	dinding VU
0	2.01 ± 0.37 ^a	4.05 ± 0.63 ^b	3.34 ± 0.39 ^a	5.33 ± 3.70 ^a	2.88 ± 0.71 ^a	5.05 ± 2.64 ^a
14	3.73 ± 0.93 ^a	3.12 ± 0.56 ^a	6.39 ± 2.76 ^a	3.43 ± 1.17 ^a	4.41 ± 2.92 ^a	1.75 ± 0.63 ^a
28	3.52 ± 0.27 ^a	1.47 ± 0.41 ^b	4.41 ± 2.92 ^a	1.75 ± 0.63 ^a	3.64 ± 1.10 ^a	2.09 ± 0.68 ^a

Keterangan : Huruf superscript yang sama menunjukkan respon yang tidak berbeda nyata pada baris yang sama. Huruf superscript yang berbeda menunjukkan respon yang berbeda nyata nyata pada baris yang sama

Tabel 5 Sonogram vesika urinaria babi hasil implan biomaterial Zn-0.5Al dan ZnMg pada hari ke-0, 14, dan 28

Hari Observasi	Zn-0.5 Al	ZnMg 4x	ZnMg 3x
0			

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

Hari Observasi	Zn-0.5 Al	ZnMg 4x	ZnMg 3x
2019-06-06 part 2			
2019-06-04			

Hasil pemeriksaan USG VU babi diperoleh beberapa jenis ekhogenitas. Massa anekhoik pada bagian tengah pada semua gambar di dalam Tabel 5 merupakan urin yang berada di dalam VU. Massa hiperekhoik yang mengelilingi urin adalah dinding VU. Perimplan adalah area yang berada di sekitar biomaterial implan. Biomaterial implan berbahan dasar logam sehingga pada sonogram akan terlihat massa hiperekhoik dengan area anekhoik di bagian bawah yang disebut sebagai *acoustic shadowing* (Noviana *et al.* 2018). Pengukuran ketebalan periimplan dan dinding VU dilakukan pada massa hiperekhoik. Ketebalan dinding VU dan periimplan akan memengaruhi ketebalan massa hiperekhoik. Ketebalan massa hiperekhoik diukur pada saat pemeriksaan ultrasonografi untuk mendapatkan ketebalan yang akurat.

Ketebalan dinding VU dipengaruhi beberapa faktor, diantaranya volume urin dan kejadian peradangan pada dinding VU. Perbandingan ukuran dinding VU dan periimplan berbeda nyata pada kelompok Zn-0.5Al pada H-0 dan H-28. Hal tersebut dapat disebabkan oleh adanya peradangan pada dinding VU di area periimplan. Uji *in vivo* material Zn-alloy oleh Okamura *et al.* (2020) pada VU tikus menunjukkan adanya peradangan ringan dari hasil pemeriksaan histologi. Peradangan pada periimplan dapat menyebabkan terjadinya peningkatan ketebalan ukuran dinding VU di area tersebut. Peradangan pada periimplan dapat berlangsung hingga 6 minggu pasca implantasi (Tie *et al.* 2020). Evaluasi hasil pemasangan implan biomaterial pada VU babi menggunakan ultrasonografi menunjukkan hasil yang baik. Hal tersebut karena respon peradangan masih dikategorikan dalam peradangan ringan.

V SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Implan material ZnMg dan Zn-0.5Al pada vesika urinaria babi menunjukkan biokompatibilitas yang baik dilihat dari profil darah, hasil urinalisis, dan pemeriksaan ultrasonografi. Implan biomaterial logam yang diuji tidak menyebabkan hemolisis dan infeksi akibat pemasangan di vesika urinaria. Hasil urinalisis juga menunjukkan implan material ZnMg dan Zn-0.5Al tidak memengaruhi kondisi fisik dan kimiawi urin babi. Pemasangan implan material ZnMg dan Zn-0.5Al menunjukkan peradangan ringan pada dinding vesika urinaria dan dikategorikan memberikan respon yang baik.

5.2 Saran

Studi lebih lanjut untuk melihat biokompatibilitas biomaterial terdegradasi yang dilihat dari parameter lainnya, seperti histopatologi dari hasil implan material ZnMg dan Zn.0.5Al.



DAFTAR PUSTAKA

- Alam MT, Ansari AH. 2018. Review on aluminium and its alloys for automotive application. *IJATES*. 5(5): 278 – 294.
- Anderson J, Cramer S. 2015. Perspectives on the inflammatory, healing, and foreign body responses to biomaterials and medical devices. *Host Response to Biomaterials*. 13 – 36.
- Anderson JM, McNally AK. 2011. Biocompatibility of implants: lymphocyte/macrophage interactions. *Semin Immunopathol*. 33(3): 221–233.
- Appleby N, Angelov D. 2017. Clinical and laboratory assessment of a patient with thrombocytosis. *Br J Hosp Med*. 78(10): 558 – 564.
- Auge BK, Sarvis JA, L' Esperance JO, Premingers GL. 2007. Practice patterns of ureteral stenting after routine ureteroscopic stone surgery: a survey of practicing urologists. *J Endourol* 21(11): 1287 – 1292
- Barros AA, Oliveira C, Lima E, Duarte ARC, Reis RL. 2016. Gelatin-based biodegradable ureteral stents with enhanced mechanical properties. *Appl Mater Today*. 5: 9-18.
- Bartges J. 2018. *Textbook of Small Animal Emergency Medicine*. Wiley. 72 – 75
- Bassols A, Costa C, Eckersall PD, Osada J, Sabria J, Tibau J. 2014. The pig as an animal model for human pathologies: a proteomics perspective. *Proteomics Clin Appl*. 8: 715 – 731
- Becker A, Baum M. 2006. Obstructive uropathy. *Early Hum Dev*. 82: 15 – 22
- Braune S, Grunze M, Straub A, Jung F. 2013. Are there sufficient standards for the in vitro hemocompatibility testing of biomaterials?. *Biointerphases*. 8(33): 1 – 9.
- Brotherhood H, Lange D, Chew BH. 2014. Advances in ureteral stents. *Trans Androl Urol*. 3(3): 314–319.
- Champagne S, Mostaed E, Safizadeh F, Ghali E, Vedani M, Hermawan H. 2019. In vitro degradation of absorbable zinc alloys in artificial urine. *Materials*. 12(295):1 – 13
- Chen K, Baxter T, Muir WM, Groenen MA, Schook LB. 2007. Genetic resources, genome mapping and evolutionary genomics of the pig (*Sus scrofa*). *Int J Biol Sci*. 3: 153–165.
- Chen YH, Feng HL, Jeng SS. 2018. Zinc supplementation stimulates red blood cell formation in rats. *Int J Mol Sci*. 19(9): 2824.
- Chen YG, Yan J, Wang ZG, Yu S, Wang XH, Yuan ZM, Zhang XN, Zhao CL, Zheng Q. 2014. In vitro and in vivo corrosion measurements of Mg-6Zn alloys in the bile. *Mater. Sci. Eng. C*. 42 (2014): 116–123.
- Cohen HC, Joyce EJ, Kao WJ. 2013. Biomaterials selectively modulate interactions between human blood-derived polymorphonuclear leukocytes and monocytes. *Am J Pathol*. 182(60): 2180 – 2190.
- Cravedi P, Farouk S, Angeletti A, Edgar L, Tamburrini R, Duisit J, Perin L, Orlando G. 2017. Regenerative immunology: the immunological reaction to biomaterials. *Transpl Int*. 30(2017): 1199 – 1208
- Ducheyne P, Grainger DW, Healy KE, Hutmacher DW, Kirkpatrick CJ. 2017. *Comprehensive Biomaterials II Volume 2*. London (UK): Elsevier.

@Hak cipta milik IPB University

IPB University

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

- Eisinger F, Patzelt J, Langer HF. 2018. The platelet response to tissue injury. *Front Med.* 5(317): 1 – 5
- El-Harrech Y, Abakka N, El Anzaoui J, Ghoundale O, Touitti D. 2014. Clinical study *ureteral stenting* after uncomplicated ureteroscopy for distal ureteral stones: a randomized, controlled trial. *MIS.* 2014(892890): 1 – 4.
- Eze JI. Onunkwo JI. Shoyinka SVO. CHch FK. Ngene AA. Okolinta N. Nwanta JW. Onyenwe IW. 2010. Haematological profiles of pigs raised under intensive management system in south-eastern Nigeria. *Niger Vet J.* 31(2): 115 – 123
- Flecknell P. 2009. *Laboratory Animal Anaesthesia 3rd Ed.* London (UK): Elsevier
- Gutierrez K, Dicks N, Glanzner WG, Agellon LB, Bordignon V. 2015. Efficacy of the porcine species in biomedical research. *Perspective.* 6(293): 1 – 9.
- Indrianti MD, Tana S, Mardiyati SM. 2015. Hematologi kelinci (*Lepus sp.*) setelah perlakuan implantasi material stainless steel AISI 316L selama 3.5 bulan. *Buletin Anatomi dan Fisiologi.* XXIII (2). 79 – 87.
- Jezeck J, Stratic J, Nemec M, Plut J, Oven IG, Klinkon M, Strukel M. 2018. The influence of age, farm, and physiological status on pig hematological profile. *JSHAP.* 26(2): 72 – 78
- Jhunjhunwala S. Aresta-DaSilva S. Tang K. Alvarez D. Webber MJ. Tang MC. Lavin DM. Veiseh O. Doloff JC. Bose S. Vegas A. Ma. M. Sahay G. Chiu A. Bader A. Langan E. Siebert S. Li J. Greiner DL. Newburger PE. von Andrian UH. Langer R. Anderson DG. 2015. Neutrophil Responses to Sterile Implant Materials. *Plos One.* 10(9) : 1 – 16.
- Kraft W. Dürr UM. 2005. *Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin 6th Ed.* Schattauer.
- Liatsikos E, Kallidonis P, Kyriazis I, Constantinidis C, Hendlin K, Stolzenburg J-U. 2010. Ureteral obstruction: is the full metallic double-pigtail stent the way to go? *Eur Urol* 57(3):480 – 487.
- Linto KD, Hall J. 2013. Obstruction of the upper and lower urinary tract. *J Surg.* 31(7): 346 – 353.
- Lock A. Cornish J. Musson DS. 2019. The role of in vitro immune response assessment for biomaterials. *J Funct Biomater.* 10(3): 1 – 15
- Mambatta A. Rashme V. Menon S. Jayarajan J. Harini S. Kuppusamy J. 2015. Reliability of dipstick assay in predicting urinary tract infection. *J Family Med Prim Care.* 4(2): 265 – 268
- Mazutti K, Locatelli-Dittrich R, Lunardon I, Kuchiishi SS, de Lara AC, Zotti E, Alberton GC. 2013. Evaluation of the reagent test strips and microscopic examination of urine in the diagnosis of urinary tract infection in sows. *Pesq Vet Bras.* 33(9):1103-1108
- Mosayyebi A, Manes C, Carugo D, Somani BK. 2018. Advances in *ureteral stent* design and materials. *Curr Urol Rep.* 19(35):1 – 9
- Mosayyebi A, Vijayakumar A, Yue QY, Bres-Niewada E, Manes C, Carugo D, Somani BK. 2017. Engineering solutions to *ureteral stents*: material, coating and design. *Cent European J Urol.* 70:270 – 274.
- Murni NS, Dambatta MS, Yeap SK, Froemming GRA, Hermawan H. 2015. Cytotoxicity evaluation of biodegradable Zn-3Mg alloy toward normal human osteoblast cells. *Mater Sci Eng.* 49(2015): 560 – 566.

Naver HL. 2017. Antimicrobial stewardship in laboratory animal facilities. *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 56 (1) : 6 – 10.

Ogle ME, Segar CE, Sridhar S, Botchwey. 2016. Monocytes and macrophages in tissue repair: implications for immunoregenerative biomaterial design. *Exp Biol Med.* 241(2016) : 1084 – 1097.

Okamura Y, Hinata N, Hoshina T, Nakatsuji T, Ieko N, Furukawa J, Harada K, Nakano Y, Fukumoto T, Mukai Toshiji, Fujisawa M. 2020. Development of bioabsorbable zinc–magnesium alloy wire and validation of its application to urinary tract surgeries. *World J Urol.* 2020 Feb 28

Osario M, Canas A, Puerta J, Diaz L, Naranjo T, Ortiz I, Castro C. 2019. Ex vivo and in vivo biocompatibility assessment (blood and tissue) of three-dimensional bacterial nanocellulose biomaterials for soft tissue implants. *Sci Rep.* 9 (10553): 1 – 14

Paramitha D, Ulum MF, Purnama A, Wicaksono DHB, Noviana D, Hermawan H. 2017. Monitoring degradation products and metal ions in vivo. In: *Monitoring and Evaluation of Biomaterials and Their Performance In Vivo.* Narayan RJ (eds). Woodhead Publishing. Duxford. pp 19 – 44.

Paramitha D, Chabaud S, Bolduc S, Hermawan H. 2019. Biological assessment of zn–based absorbable metals for *ureteral stent* applications. *Materials.* 12(20):1 – 15.

Paramitha KS, Mahardika IG, Dharmawan NS. 2016. Total dan diferensial leukosit babi landrace yang diberikan pakan eceng gondok (*Eichornia crassipes*) dari perairan tercemar timbal (Pb). *Buletin Veteriner Udayana.* 8(2). 166 – 171.

Parrah JD, Moulvi BA, Gazi MA, Makhdoomi DM, Athar H, Din MU, Dar S, Mir AQ. 2013. Importance of urinalysis in veterinary practice – a review. *Vet World.* 6(9): 640 – 646

Patil PB, Talekar SH, Patil DB, Parikh PV, Patel AM. 2014. Animal for stents or stents for animals – an area under construction (part ii). *J Sci.* 4(7):437 – 445

Pierch TL, Wycislo KL. 2018. Importance of urinalysis. *Vet Clin Small Anim.* 49(2): 233 - 245

Reece WO. 2009. *Functional Anatomy and Physiology of Domestic Animals 4th Ed.* Iowa (US) : Wiley-Blackwell : 63 – 64

Selders GS, Fetz AE, Radic MZ, Bowlin GL. 2017. An overview of the role of neutrophils in innate immunity, inflammation and host-biomaterial integration. *Regenerative Biomaterials.* 4(1): 55 – 68

Semiadi G, Nugraha RTP. 2009. Somenotes on biological aspects of captive javan warty pig (*Sus verrucosus*). *Biodiversitas.* 10(3): 124 – 128.

Seyfert UT, Biehl V, Schenk J. 2002. In vitro hemocompatibility testing of biomaterials according to the ISO 10993-4. *Biomol Eng.* 19(2002): 91 – 96

Sezer N, Evis Z, Kayhan SM, Tahmasebifar A, Koc M. 2018. Review of magnesium-based biomaterials and their applications. *J Magnes Alloy.* 6(1): 23 – 43.

Smith AC, Swindle MM. 2006. Preparation of swine for the laboratory. *ILAR J.* 47(4): 358 – 363.

Smith BP. 2014. *Large Animal Internal Medicine 5th Ed.* London (UK) :Elsevier. 903 – 904

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

- Song H-Y, Park H, Suh T-S, Ko G-Y, Kim T-H, Kim E-S. 2003. Recurrent traumatic urethral strictures near the external sphincter: treatment with a covered, retrievable, expandable nitinol stent—initial results. *Radiology*. 226(2):433 – 440.
- Soria-Galvez F, Sanchez-Margallo M, Martin-Portugues ID, Hernandez-Hernandez FJ, Ezquerra-Calvo L, Uson-Gargallo J. (2002). Laparoscopic sonography in the urinary system. *Minimal Invasive Surgery*. 43(5): 465 – 471.
- Swindle MM, Maldin A, Herron AJ, Clubb Jr FJ, Frazier KS. 2012. Swine as models in biomedical research and toxicology testing. *Vet Pathol*. 49(2): 344 – 356.
- Thomas S, Grohens, Ninan N. 2015. *Nanotechnology Applications for Tissue Engineering*. Oxford (UK): Elsevier.
- Tie D, Liu H, Guan R, Holt-Torres P, Liu Y, Wang Y, Hort N. 2020. In vivo assessment of biodegradable magnesium alloy ureteral stents in a pig model. *Acta Biomater*. 7061(20) : 30537
- Tunney MM, Keane PF, Jones DS, Gorman SP. 1996. Comparative assessment of ureteral stent biomaterial encrustation. *Biomaterials*. 17(15):1541 – 1546.
- Vishwakarma A. Bhise NS. Evangelista MB. Rouwkema J. Dokmed MR. Ghaemmaghani AM. Vrana NE. Khademhosseini A. 2016. Engineering immunomodulatory biomaterials to tune the inflammatory response. *Trends Biotech*. 34(6). 470 – 482.
- Wang X, Shan H, Wang J, Hou Y, Ding J, Chen Q, Guan J, Wang C, Chen X. 2015. Characterization of nanostructured ureteral stent with gradient degradation in a porcine model. *Int J Nanomedicine*. 10: 3055 – 3064.
- Weber M. Steinle H. Golombek S. Hann L. Schlensak C. Wendel HP. Avci-Adali M. 2018. Blood-contacting biomaterials: in vitro evaluation of the hemocompatibility. *Front Bioeng Biotechnol*. 6(99): 1 – 11.
- Whitbread TJ. 2015a. Clinical Hematology. [Internet]. Diakses pada 27 November 2020. Tersedia pada: <https://www.msdsvetmanual.com/clinical-pathology-and-procedures/diagnostic-procedures-for-the-private-practice-laboratory/clinical-hematology?query=hemoglobin>
- Whitbread TJ. 2015b. Urinalysis. [Internet]. Diakses pada 02 Mei 2020. Tersedia pada: <https://www.msdsvetmanual.com/clinical-pathology-and-procedures/diagnostic-procedures-for-the-private-practice-laboratory/urinalysis>
- Willard M. Tvedten H. 2012. *Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods 5th Ed*. Saunders. 126 – 156.
- Wood RD. 2014. Leukogram Abnormalities. [Internet]. Diakses pada 03 Desember 2020. Tersedia pada: <https://www.msdsvetmanual.com/circulatory-system/leukocyte-disorders/leukogram-abnormalities>
- Yanez M, Blanchette J, Jabbarzadeh E. 2017. Modulation of inflammatory response to implanted biomaterials using natural compounds. *Curr Pharm Des*. 23(41):6347 - 6357
- Yeom SC, Cho SY, Park CG, Lee WJ. 2012. Analysis of reference interval and age-related changes in serum biochemistry and hematology in the specific pathogen free miniature pig. *Lab Anim Res*. 28(4): 245 – 253

Zhang S, Zheng Y, Zhang L, Bi Y, Li J, Liu J, Yu Y, Gou H, Li Y. 2016. In vitro and in vivo corrosion and histocompatibility of pure mg and a mg-6zn alloy as urinary implants in rat model. *Mater Sci Eng C*. 68(2016): 414 – 422.

Zhen Z. Liu Z. Huang T. Zi T. Zheng Y. 2015. Hemolysis and cytotoxicity mechanisms of biodegradable magnesium and its alloys. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 46(2015): 202 – 206

@Hak cipta milik IPB University

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

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



RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di kota Wonogiri pada 19 April 1994 sebagai anak pertama dari pasangan bapak Akhmad Nuhaji dan ibu Yonna. Pendidikan sarjana ditempuh di Fakultas Kedokteran Hewan, Institut Pertanian Bogor, dan lulus pada tahun 2015. Pada tahun 2016, penulis melanjutkan studi pada Program Profesi Dokter Hewan (PPDH) di Institut Pertanian Bogor. Penulis menyelesaikan PPDH dan mendapatkan gelar dokter hewan (Drh) pada tahun 2018. Kesempatan untuk melanjutkan ke program magister pada program studi Ilmu Biomedis Hewan di Sekolah Pascasarjana IPB diperoleh pada tahun 2018.

Selama mengikuti program S-2, penulis aktif berpartisipasi pada penulisan karya ilmiah dan diterbitkan pada beberapa jurnal. Karya ilmiah berjudul Studi Kasus Evaluasi Terapi Gangguan Kantung Empedu pada Anjing Pomeranian Dengan Diagnosis Penunjang Ultrasonografi telah diterbitkan pada ARSHI Veterinary Letter Volume 4 No.1 pada Februari 2020. Karya lainnya berjudul *The Comparison of Normal Kidneys Size Using Radiography and Ultrasonography in Indonesian Domestic Shorthair Cats* telah dipresentasikan pada *The 3rd Veterinary Medicine International Conference 2019* di Univeristas Airlangga, Surabaya.

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :

- a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
- b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.

2. Dilarang mengumunkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.