

**HEMATOLOGI DAN MORFOPATOLOGI GAGAL GINJAL
PADA ANJING YANG TERINFEKSI EHRlichiosis**

Oleh

**EVA HARLINA
ANITA ESFANDIARI
VETNIZAH JUNIANTITO**



**SEKOLAH KEDOKTERAN HEWAN DAN BIOMEDIS
INSTITUT PERTANIAN BOGOR**

2023

ABSTRACT

Ehrlichiosis is an important infectious disease in dogs caused by gram-negative intracellular bacteria of the genus Ehrlichia. If not treated immediately can cause immunosuppressive, septicemia, and leads to death. This case study was carried out in order to study the hematological profile and pathomorphological findings in naturally occurring ehrlichiosis in dogs. A few days after taking the blood, the dogs were dead and the cadaver bring to Pathology Division, Clinic, Reproduction, and Pathology Department, IPB University. Complete blood count (CBC) and blood chemistry test of two dogs collected, which was previously confirmed to be positively infected Ehrlichia sp. using 4DX snap-IDEXX® test. Interpretation of hematological profile is associated with signalement, anamneses, clinical symptoms, and gross pathological findings. Result of the study indicated that both dogs have haematological and blood chemistry disorders include anemia, thrombocytopenia, leukopenia, lymphopenia, hyperglobulinemia, hypoalbuminemia and azotemia. Hematological and blood chemistry disorders in both dog accompanied by neutropenia, an increase in the enzyme Alkaline Phosphatase (ALP), and hyperbilirubinemia, eosinopenia and hyperproteinemia. Grossly, the dogs had severe hemorrhages in various organs, icterus, double apex heart, left ventricle hypertrophy, a chicken fat clot in the left ventricle, cardiomyopathy, lung congestion and bronchitis, ulcerative stomatitis, ulcerative gastritis, mucopurulent enteritis, icteric and congested liver, splenitis, and chronic interstitial nephritis. Histopathologically, there was bronchiolitis mucopurulent with neutrophils infiltrated and bacterial colonies in the lung, and interstitial nephritis with glomerulopathy. Cardiomyopathy leads to heart failure which eventually resulted in general congestions. The poor description of hematological and blood chemistry due to organ damage was confirmed by histopathological findings which state that both dogs had kidney disorders. The cause of death in these cases is considered due to sepsis, multiple organ failures particularly heart, hemorrhagic shock, and kidney failure.

Keywords: blood chemistry, dog, ehrlichiosis, hematology, gross pathology, histopathology, kidney failure.

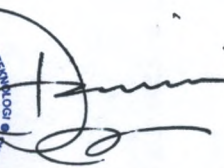
Judul Penelitian : Hematologi dan Morfopatologi Gagal Ginjal pada Anjing yang Terinfeksi Ehrlichiosis

Nama Peneliti : Eva Harlina NIP 19620620 198903 2 003
Anita Esfandiari NIP 19621214 198903 2 001
Vetnizah Juniantito NIP 19800619 200501 1 003

Divisi : Divisi Patologi dan Divisi Penyakit Dalam, Departemen Klinik Reproduksi dan Patologi

Mengetahui
Dekan Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis:




Prof. Drh. Deni Noviana, Ph.D., DAICViM
NIP 19721116 199512 1 001

Tanggal: 9 januari 2023

KATA PENGANTAR

Laporan ini menyampaikan hasil studi kasus dari pemanfaatan kadaver-kadaver yang dikirim ke Divisi Patologi, Departemen Klinik, Reproduksi dan Patologi, SKHB-IPB. Studi kasus ini dilakukan oleh Hikmah Nuradilah dan Natasya Tambunan, sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana (S1) Kedokteran Hewan Institut Pertanian Bogor, dibawah bimbingan Eva Harlina, Anita Esfandiari dan Vetnizah Juniantito. Studi kasus ini terdiri dari pengamatan hematologi, kimia darah dan morfopatologi organ-organ berupa pengamatan patologi anatomi (PA) dan histopatologi (HP) kadaver anjing yang dinekropsi di Divisi Patologi, Departemen Klinik, Reproduksi dan Patologi, SKHB-IPB. Semoga laporan ini bermanfaat.

Bogor, Januari 2023

Eva Harlina
Anita Esfandiari
Vetnizah Juniantito

DAFTAR ISI

PENDAHULUAN	6
Latar Belakang	6
METODE PENELITIAN	6
Anamnese	6
Pemeriksaan Hematologi, Kimia Darah dan Ulas Darah	7
Pengamatan Patologi Anatomi	7
Pengamatan Histopatologi	7
HASIL DAN PEMBAHASAN	8
Identifikasi <i>Ehrlichia sp</i>	8
Hasil Pemeriksaan Hematologi dan Kimia Darah	8
Hasil Pemeriksaan Patologi Anatomi (PA) dan Histopatologi (HP)	10
SIMPULAN	15
DAFTAR PUSTAKA	16

PENDAHULUAN

Latar Belakang

Ehrlichiosis merupakan penyakit infeksius penting di dunia veteriner yang apabila tidak ditangani dengan baik dapat menyebabkan hewan mengalami immunosupresi, septicemia, dan berujung pada kematian (Dubie *et al.* 2014). Penyakit ini adalah penyakit kosmopolitan yang prevalensinya cukup tinggi termasuk di daerah beriklim tropis (Silva *et al.* 2016). Centers for Disease Control and Prevention (CDC) melaporkan hanya ada 200 kasus pada tahun 2000. Namun pada tahun 2018 melonjak menjadi 1799 kasus. Di Indonesia, dari 100 % kasus gigitan caplak, 40% diantaranya adalah menyebabkan kasus ehrlichiosis (Syaputra *et al.* 2020).

Ehrlichia canis merupakan bakteri gram negatif obligat intraselular yang ditularkan oleh caplak *Rhipicephalus sanguineus*, dan telah dilaporkan memiliki potensi zoonosis (Mylonakis *et al.* 2019; Snowden dan Simonsen 2020). Ehrlichiosis dapat memunculkan gejala klinis dan perubahan patologis yang bervariasi sehingga menjadi tantangan tersendiri dalam melakukan penegakan diagnosis (Villiers dan Ristic 2016). Oleh sebab itu diperlukan pemahaman lebih lanjut mengenai patogenesis ehrlichiosis, di antaranya melalui pemeriksaan gambaran darah dan morfopatologi hewan penderita. *Ehrlichia canis* menginfeksi monosit anjing melalui gigitan caplak yang terinfeksi (Dumler *et al.* 2001), namun dapat pula menginfeksi sel darah putih lainnya (Dubie *et al.* 2014).

Dua ekor kadaver anjing jenis *German sheperd* (Dano) dan *Labrador retriever* (Chester) dikirim ke Divisi Patologi, Departemen Klinik, Reproduksi, dan Patologi, Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis, Institut Pertanian Bogor. Anjing tersebut mati dengan anamnesis terinfeksi caplak berat sewaktu hidupnya dan terkonfirmasi positif menderita Ehrlichiosis berdasarkan hasil pemeriksaan *4DX snap test- IDEXX*[®]. Studi kasus ini bertujuan untuk mempelajari gambaran darah, lesio patologi-anatomi (PA) dan histopatologi (HP) organ anjing yang menderita Ehrlichiosis sehingga diketahui perjalanan penyakit yang menyebabkan kematiannya. Hasil studi diharapkan dapat memberikan informasi dan pengetahuan mengenai patogenesis ehrlichiosis pada anjing melalui pemeriksaan hematologi yang dikaitkan dengan perubahan patologi anatomi dan histopatologi organ.

METODE PENELITIAN

Hewan yang digunakan pada studi kasus ini adalah dua ekor kadaver anjing jantan jenis *Labrador Retriever* dan *German Shepherd* yang berumur dua tahun, yang dikirim ke Divisi patologi, Departemen Klinik, Reproduksi, dan Patologi, SKHB-IPB.

Anamnesese

Hewan yang digunakan pada studi kasus ini adalah dua ekor kadaver anjing yang dikirim ke Divisi patologi, Departemen Klinik, Reproduksi dan

Patologi, SKHB-IPB. Kedua ekor anjing tersebut telah terkonfirmasi positif terinfeksi *Ehrlichia sp* melalui pemeriksaan *screening* menggunakan *4DX snap test-IDEXX*[®]. Hasil pemeriksaan fisik kedua ekor anjing mengalami infestasi caplak berat, mukosa mulut dan konjungtiva pucat, hifema, memar pada bagian ventral tubuh, hidrops anasarka pada seluruh ekstremitas, ulkus pada lidah dan melena.

Pemeriksaan hematologi, kimia darah, dan ulas darah

Pengambilan sampel darah, pemeriksaan hematologi serta kimia darah dilakukan oleh dokter hewan di sebuah klinik praktik dokter hewan. Pemeriksaan hematologi lengkap menggunakan alat *VetScan Hematology Analyzer*[®] dan pemeriksaan kimia darah menggunakan *VetScan Chemistry Analyzer*[®]. Pemeriksaan ulas darah bertujuan membantu peneguhan diagnosis ehrlichiosis. Sampel darah kedua ekor kadaver diambil melalui vena jugularis dan diwarnai dengan larutan Giemsa 10%. Pengamatan dan identifikasi terhadap adanya *Ehrlichia sp* menggunakan mikroskop cahaya dengan pembesaran 1000x.

Pengamatan Patologi Anatomi (PA)

Setelah hewan dinekropsi dilakukan pemeriksaan patologi anatomi, dan pengambilan sampel organ yang kemudian difiksasi dalam larutan *Buffered Neutral Formalin* (BNF) 10%. Selanjutnya jaringan diproses untuk pembuatan sediaan histopatologi dan diwarnai dengan pewarnaan Haematoksilin-Eosin (HE).

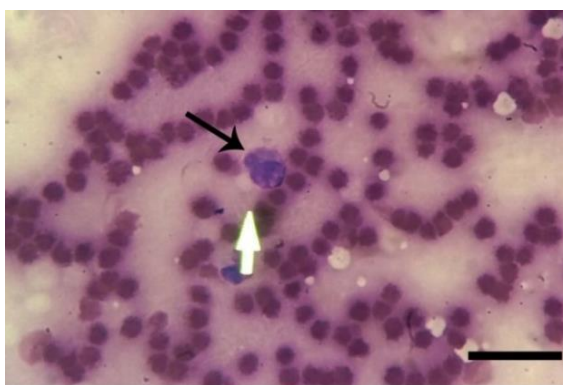
Pengamatan Histopatologi

Pengamatan sediaan histopatologi dilakukan dengan menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran obyektif 4x, 10x, 20x, dan 40x. Hasil pengamatan histopatologi disajikan secara deskriptif.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Identifikasi *Ehrlichia sp*

Hasil pemeriksaan ulas darah ditemukan morula *Ehrlichia sp.* yang meneguhkan diagnosis ehrlichiosis sebelumnya. Morula berbentuk bulat seperti inti sel baru yang berukuran lebih kecil dari inti sel monosit yang berada di dalam sitoplasma (intrasitoplasmik) sel monosit. Karakter morfologi ini sesuai dengan pernyataan CVBD (2010), *Ehrlichia sp* bereplikasi dengan membentuk vakuola mikrokoloni di sitoplasma sel monosit yang disebut morula. Hasil pengamatan preparat ulas darah disajikan pada Gambar 1.



Gambar 1 Morula *Ehrlichia sp* (→) dalam sitoplasma monosit anjing. Pewarnaan Giemsa, bar 200 μm

Hasil Pemeriksaan Hematologi dan Kimia Darah

Tabel 1 Hasil pemeriksaan hematologi anjing *Labrador Retriever* dan *German Shepherd*

Keterangan	Nilai Normal*	<i>Labrador Retriever</i>	<i>German Shepherd</i>	Satuan
Trombosit	164-525	3	10	$10^3/\mu\text{L}$
Eritrosit	5.8-8.5	3.39	4.34	$10^6/\mu\text{L}$
Hemoglobin	14-19.1	7.4	10.8	g/dL
Hematokrit	37-59.3	23.5	30.06	%
Indeks Eritrosit				
MCV	60-77	69.3	66	fL
MCH	19-26.2	21.8	23.7	Pg
MCHC	33-36	31.5	35.9	g/dL
Total Leukosit	6.0-17	0.4	4.57	$10^3/\mu\text{L}$
Basofil	0.0-0.3	-	0.00	$10^3/\mu\text{L}$
Eosinofil	0.10-0.12	-	0.03	$10^3/\mu\text{L}$
Neutrofil	2.8-11.5	0.2	3.63	$10^3/\mu\text{L}$
Limfosit	1.0-4.8	0.2	0.60	$10^3/\mu\text{L}$
Monosit	0.1-1.5	-	0.31	$10^3/\mu\text{L}$

*Sumber: Vaden *et al.* (2009).

Keterangan: MCV (*Mean Corpuscular Volume*); MCH (*Mean Corpuscular Hemoglobin*); MCHC (*Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration*).

Tabel 2 Hasil pemeriksaan kimia darah anjing *Labrador Retriever* dan *German Shepherd*

Keterangan	Nilai Normal*	<i>Labrador Retriever</i>	<i>German Shepherd</i>	Satuan
Total Protein	5.1-7.8	6.9	8.1	g/dL
Albumin	2.6-4.7	1.9	2.5	g/dL
Globulin	1.5-4.5	5.0	5.5	g/dL
Total Bilirubin	0.1-0.60	0.66	0.3	mg/dL
AST/SGOT	5.0-62	37	-	IU/L
ALT/SGPT	5.0-94	42	92	IU/L
ALP	0.0-150	306	66	IU/L
BUN	10-20	45.7	52	mg/dL
Kreatinin	0.3-1.4	1.0	1.0	mg/dL

*Sumber: Vaden *et al.* (2009).

Keterangan: AST (*Aspartate aminotransferase*); SGOT (*Serum Glutamic Oxaloacetic*); ALT (*Alanine Aminotransferase*); SGPT (*Serum Glutamic Pyruvate Transaminase*); ALP (*Alkaline phosphatase*); BUN (*Blood Urea Nitrogen*).

Berdasarkan hasil pemeriksaan hematologi kedua ekor anjing menderita trombositopenia dan anemia. Memar dan perdarahan merupakan manifestasi klinis trombositopenia. Anemia pada kedua ekor anjing didukung oleh gejala klinis berupa kepacatan pada mukosa konjungtiva dan mukosa oral. Akibat infeksi ehrlichiosis, anjing mengalami perdarahan akut di berbagai organ dan indikasi adanya gangguan ginjal berupa nefritis interstisial kronis dan nefritis akut. Adanya gangguan ginjal pada anjing dikonfirmasi dengan temuan histopatologi berupa glomerulopati dan nefritis interstisial kronis (Gambar 3). Menurut Yanuarto *et al.* (2017), semakin berat kerusakan ginjal maka semakin rendah hormon eritropoetin yang dihasilkan. Hormon eritropoetin berfungsi mengatur produksi sel eritrosit di sumsum tulang sehingga anjing yang mengalami gangguan ginjal akan mengalami gangguan eritropoiesis.

Hipoalbuminemia pada kasus ehrlichiosis disebabkan oleh penurunan produksi albumin di hati, peningkatan permeabilitas vaskuler, kehilangan banyak protein akibat perdarahan, dan kerusakan ginjal (Dubie *et al.* 2014). Kelainan PA pada kedua ekor anjing berupa selulitis hemoragika, miositis hemoragika, gastritis hemoragika, nefritis akut, dan nefritis kronis, diduga menjadi penyebab hipoalbuminemia. Berdasarkan temuan histopatologi, ginjal anjing mengalami glomerulopati yang menjadi penyebab hipoalbuminemia. Hidrops anasarka (edema subkutis) pada seluruh ekstremitas anjing merupakan gejala klinis yang muncul akibat kompensasi hipoalbuminemia dalam mempertahankan tekanan osmotik. Menurut Smitha dan Vijayakumar (2014), albumin perifer keluar ke jaringan interstitial menjadi cairan edematosa akibat peningkatan permeabilitas pembuluh darah. Jika tubuh mengalami hipoalbuminemia, terjadi pengurangan tekanan osmotik intravaskuler dan menyebabkan kebocoran plasma ke dalam interstisial (edema).

Hasil pemeriksaan kimia darah menunjukkan kadar *Blood Urea Nitrogen* (BUN) kedua ekor anjing mengalami peningkatan 2 kali lipat dari rentang normal yang berkisar antara 10-20 mg/dL (Vaden *et al.* 2009). Peningkatan kadar BUN dapat terjadi pada semua fase disfungsi ginjal yaitu fase azotemia pre-renal, renal, dan post-renal (Niwetpathomwat *et al.* 2006). Azotemia merupakan kondisi

adanya peningkatan urea, kreatinin, atau non protein nitrogen lain dalam darah, plasma, atau serum (Triakoso 2020). Peningkatan kadar BUN pada studi kasus ini terjadi tanpa indikasi adanya obstruksi saluran urinaria (azotemia post-renal), sehingga kasus ini mengarah pada azotemia pre-renal, renal, atau kombinasi dari keduanya seperti yang dilaporkan Tilley *et al.* (2015) dan Eclinpath (2020).

Azotemia pre-renal umumnya disebabkan oleh penurunan perfusi ginjal (hipovolemia, gagal jantung, vasokonstriksi ginjal), peningkatan produksi sampah nitrogen karena meningkatnya katabolisme jaringan akibat infeksi, tingginya diet protein, dan perdarahan di gastrointestinal (Eclinpath 2020; Triakoso 2020). Azotemia renal terjadi akibat berkurangnya fungsi ginjal terutama glomerulus, yang dapat disebabkan oleh penyakit ginjal intrinsik primer (misalnya glomerulonefritis), atau gangguan ginjal sekunder akibat iskemia ginjal. Azotemia kasus ini diakibatkan adanya kerusakan jaringan, perdarahan gastrointestinal, dan kerusakan ginjal, sesuai dengan temuan PA yaitu adanya glositis nekrotikan, gastrointestinal ulseratif disertai hemoragika, kerusakan berbagai organ, dan kerusakan ginjal. Kecurigaan gangguan ginjal diperkuat histopatologi ginjal berupa glomerulonefritis, bahkan indikasi glomerulopati dan nefritis interstitialis kronis (Gambar 3).

Ehrlichiosis yang sudah berlangsung kronis biasanya disertai gagal ginjal stadium akhir, yang ditandai dengan meningkatnya kadar BUN dan kreatinin (Herden 2012). Peningkatan kadar BUN kedua ekor anjing tidak disertai dengan peningkatan kadar kreatinin. Menurut Silva *et al.* (2016), mungkin saja tidak terjadi peningkatan ureum dan kreatinin walau ditemukan fibrosis dan glomerulopati. Hal ini kemungkinan disebabkan fibrosis yang belum memengaruhi seluruh bagian ginjal. Sutjahjo (2016) Eclinpath (2020) menyatakan, selain akibat penurunan ringan laju filtrasi glomerulus, peningkatan BUN yang tidak sebanding dengan kreatinin kemungkinan terjadi komplikasi yang menyebabkan kegagalan dalam memperbaiki azotemia pre-renal. Banyaknya penyebab azotemia prerenal mengakibatkan hipoksia ginjal dan iskemia. Keberlangsungan azotemia pre-renal yang parah dan kronis akan menjadi azotemia renal primer. Pada kondisi ini tepatnya pada awal pre-renal azotemia, ureum dapat meningkat tanpa adanya peningkatan kreatinin dan berlanjut pada kerusakan renal yang parah yang ditandai dengan uremia.

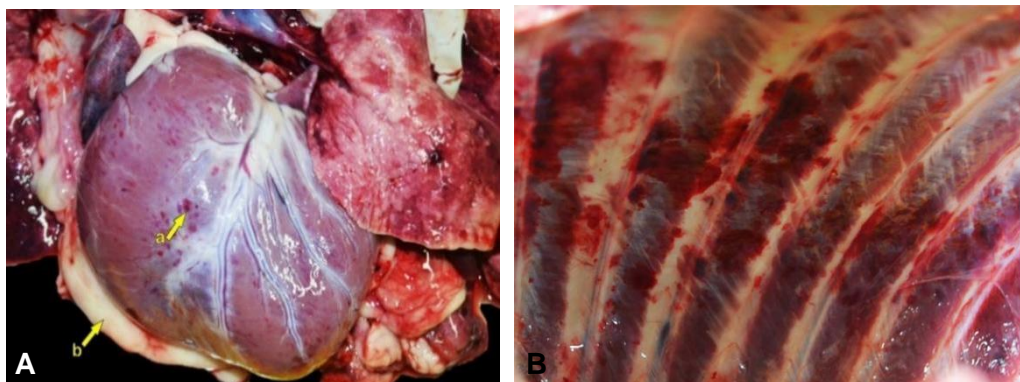
Hasil Pemeriksaan Patologi Anatomi (PA) dan Histopatologi (HP) *Labrador Retriever* dan *German Shepherd*

Temuan patologi anatomi berupa glossitis nekrotikan, stomatitis ulseratif dan gastritis ulseratif disertai hemoragika pada penderita ehrlichiosis merupakan sindrom uremia atau manifestasi klinis dari kondisi azotemia (Harrus dan Waner 2011). Uremia adalah sindrom toksik polisistemik akibat ketidaknormalan fungsi renal pada hewan yang mengalami azotemia (Triakoso 2020). Kadar ureum yang tinggi dalam darah mampu berdifusi pasif melalui kelenjar *asinar* saliva kemudian menjadikan amonia yang lebih toksik jika berkontak dengan udara sehingga terjadi glossitis-stomatitis ulseratif (Eze *et al.* 2019). Banyaknya senyawa yang ikut tertahan ketika terjadi sindrom uremia dapat memasuki intestinal dan menyebabkan perubahan komposisi flora normal usus serta perubahan absorpsi nutrisi di usus sehingga terbentuk gastritis ulseratif

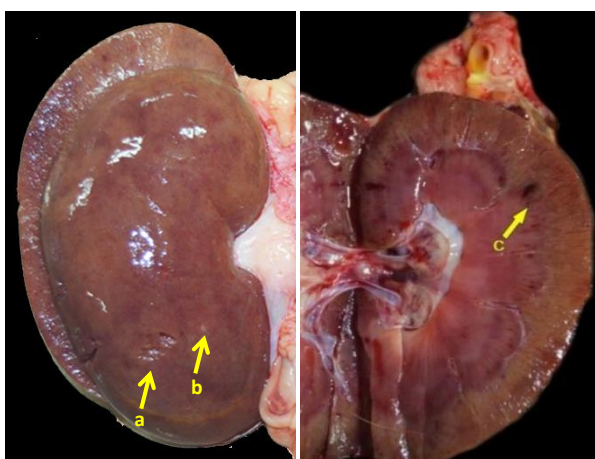
(Vanholder dan Smet 2006). Koloni bakteri dalam lambung dapat menyebabkan terjadinya gastritis kronis. Regulasi produksi gastrin yang terganggu, dapat meningkatkan produksi asam lambung sehingga terjadi erosi mukosa, pembentukan ulkus, hingga menimbulkan perdarahan di lambung (Carlton dan McGavin 2010).

Tabel 1 Patologi-anatomi (PA) organ anjing *Labrador Retriever* dan *German Shepherd*

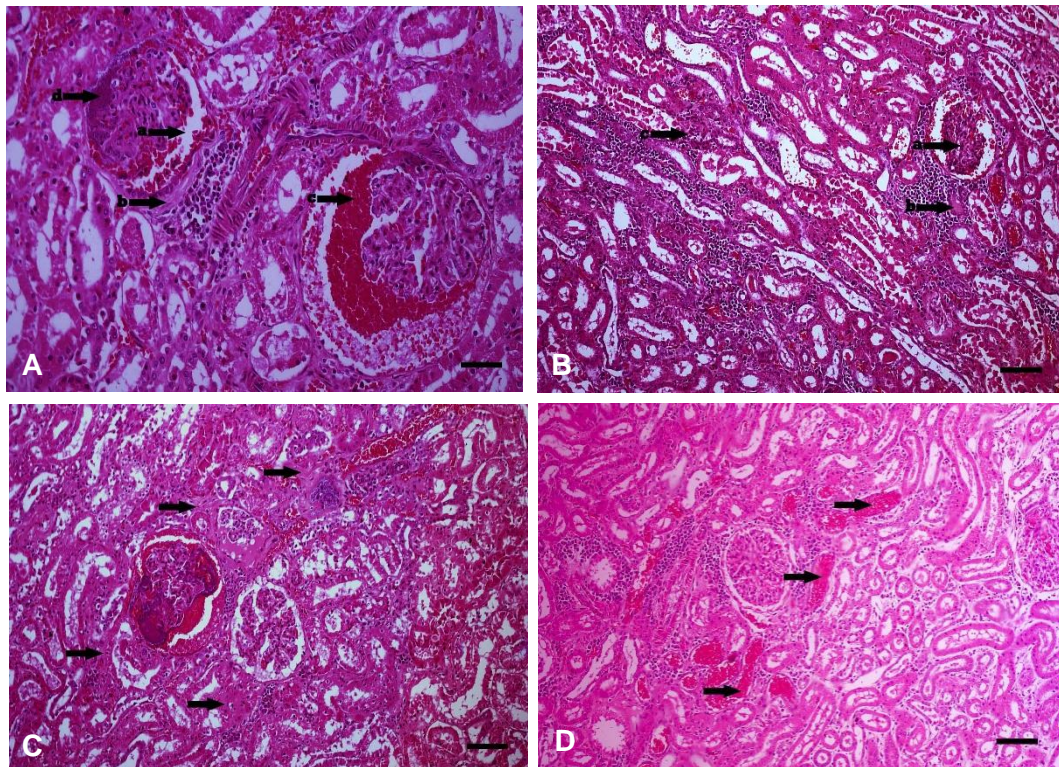
Sistem Organ	Organ	Perubahan
Keadaan umum	Mulut, kulit, ekstremitas	Infestasi caplak berat, mukosa mulut dan konjungtiva pucat, hifema, memar pada bagian ventral tubuh, hidrops anasarka pada seluruh ekstremitas, ulkus pada lidah, dan melena
Sirkulasi	Jantung	<i>Double apex</i> , epikarditis-endokarditis hemoragika petekie-ekimosa, hipertrofi ventrikel kiri, <i>chicken fat clot</i> di ventrikel kanan, kardiomiopati
Respirasi	Paru-paru	Pneumonia hemoragika, bronkhitis mukopurulen, kongesti dan edema pulmonum, pleuritis hemoragika
Digesti	Lidah, lambung, usus	Stomatitis ulseratif, Gastritis ulseratif, enteritis mukoemoragis
Hati	Hati	Kongesti, ikterus
Limforetikuler	Limpa	Splenitis
Urinaria	Ginjal	Nefritis interstitialis kronik aktif



Gambar 1 (A). Kardiomiopati, petekie epikard (a), dan *double apex* jantung (b); (B). Perdarahan ekimosa sampai sugulatio pada pleura parietalis



Gambar 2 Nefritis interstitialis kronik-aktif. Permukaan ginjal bergelombang dan parenkim robek (a), titik putih di permukaan ginjal (b), dan perdarahan hingga ke bagian korteks (c).



Gambar 3 Nefritis interstitialis kronis-aktif. A. Perdarahan glomerulus, B. Atrofi glomerulus; C. Mineralisasi glomerulus; D. Perdarahan tubulus. Pewarnaan HE, bar 100 µm.

Meskipun fase ehrlichiosis sulit dibedakan dari gejala klinis yang muncul, namun berdasarkan hasil evaluasi hematologi, kimia darah dan dikaitkan dengan temuan PA dan HP, kedua ekor anjing didiagnosis mengalami ehrlichiosis fase kronis. Gambaran hematologi menunjukkan kedua ekor anjing penderita ehrlichiosis mengalami trombositopenia, anemia, dan leukopenia akibat aplasia sumsum tulang. Hewan penderita ehrlichiosis yang sudah berjalan kronis akan mengalami gangguan pembentukan sel darah akibat tertekannya sel punca hematopoietik di sumsum tulang sehingga berdampak jelas pada penurunan jumlah trombosit, eritrosit, dan total leukosit (Chandra *et.al* 2010, Harrus dan Waner (2011). Menurut Mylonakis *et al.* (2019), fase kronis ditandai dengan pansitopenia aplastik dan mortalitas yang tinggi. Kerusakan organ yang ditandai dengan perubahan hematologi dan kimia darah, serta dikonfirmasi dengan temuan histopatologi, menunjukkan kedua ekor anjing mengalami gangguan ginjal. Hal ini sesuai dengan pernyataan Ziliani *et al.* (2019), ehrlichiosis dapat menyebabkan terjadinya kegagalan fungsi organ multisistem termasuk ginjal. Keterlibatan ginjal

atau gagal ginjal dianggap menjadi salah satu penyebab kematian pada penyakit ehrlichiosis. Infeksi *Ehrlichia sp.* dianggap sebagai salah satu agen etiologi potensial penyebab glomerulonefritis akibat adanya deposisi imun kompleks (Gaurer 2011; Caster *et al.* 2014).

Pada pemeriksaan PA ginjal tampak permukaannya bergelombang, ada bagian parenkim yang terikut (robek) ketika kapsula dibuka sehingga menimbulkan permukaan yang kasar, dan ditemukan fokus-fokus atau titik-titik yang berwarna putih. Perubahan PA tersebut mengindikasikan ginjal mengalami peradangan kronis. Selain itu ditemukan banyak perdarahan pada parenkim ginjal tersebut yang mengindikasikan peradangan akut, sehingga diistilahkan dengan radang kronik-aktif (Tisher dan Brenner 2006). Jika nefritis interstitial kronis sudah berlangsung parah, lesio ini dapat dimanifestasikan secara klinis sebagai kegagalan ginjal kronis yang dapat menimbulkan sindrom uremia (Woody dan Hoskin 2002).

Penyakit ginjal kronis adalah gangguan fungsi ginjal yang progresif dan *irreversible*. Menurut Neel dan Grindem (2000), penyakit ginjal kronis adalah penurunan atau hilangnya kemampuan ginjal dalam mengeliminasi produk-produk yang tidak terpakai, mengonsentrasikan urin, dan konservasi elektrolit. Produk-produk tidak terpakai tersebut bersifat toksik dan terakumulasi dalam darah sehingga terjadi uremia dan azotemia. Akumulasi tersebut akan termanifestasi pada gejala klinis yang muncul setelah 75% ginjal mengalami kerusakan (Tisher dan Brenner 2006).

Hasil pemeriksaan HP ginjal kedua ekor anjing menunjukkan adanya perubahan baik pada parenkim maupun interstisium. Glomerulus ditemukan mengalami edema yang ditandai oleh adanya endapan protein di glomerular tuft, ruang Bowman hingga di lumen tubulus. Beberapa glomerulus mengalami nekrotik yang terlihat dari inti kapiler yang piknotis, dan ditemukan juga atrofi glomerulus, serta penebalan dan penipisan kapsula Bowman (Gambar 3). Glomerulus juga mengalami perdarahan dengan adanya akumulasi eritrosit di ruang Bowman. Penipisan kapsula Bowman diakibatkan adanya retensi urin, sedangkan penebalan kapsula Bowman diakibatkan peradangan ginjal kronis (Neel dan Grindem 2000). Glomerulus yang mengalami atrofi dan nekrotik dicirikan oleh mengecilnya ukuran dan bentuk yang kompak dari glomerular tuft, sehingga tidak tampak lagi struktur pembuluhnya. Glomerular tuft yang mengecil menyebabkan ruang Bowman tampak luas dan kapsula Bowman menipis (Gambar 3).

Menurut Mu'nisa *et al.* (2013), kerusakan glomerulus yang parah dapat mengganggu sistem vaskular peritubular dan berpotensi mengalirkan zat racun ke tubuli. Sebaliknya, kerusakan yang parah pada tubuli akibat peningkatan tekanan intraglomerulus menyebabkan terjadinya atrofi glomerulus. Selain itu, glomerular tuft juga dipenuhi oleh mineralisasi. Mineralisasi yang ditemukan tampak sebagai massa yang berwarna biru keunguan dengan pewarnaan HE. Mineralisasi atau kalsifikasi metastatik terjadi karena adanya proses pengendapan kalsium pada organ viseral sebagai respon sindrom uremia (Gambar 3). Berbagai perubahan glomerulus pada kasus ini secara umum disebut dengan glomerulopati (Silva *et al.*, 2016).

Gambaran histopatologi ginjal juga memperlihatkan adanya infiltrasi sel radang limfosit, makrofag, sel plasma, dan mulai terbentuk jaringan ikat atau

fibrosis di bagian interstisiumnya (Gambar 3). Adanya jaringan ikat menyebabkan interstisium terlihat melebar dan menandakan peradangan bersifat kronis, karena parenkim ginjal yang nekrosis digantikan oleh jaringan ikat (Fogo *et al.* 2006). Hal ini mengindikasikan ginjal mengalami nefritis interstitialis kronis. Menurut McGavin dan Zachary (2012), nefritis interstisial kronis ditandai dengan meningkatnya jaringan ikat pada interstisium ginjal serta menghilangnya tubulus ginjal akibat atrofi. Adanya jaringan ikat menyebabkan penurunan fungsi ginjal sehingga filtrasi tidak berjalan maksimal. Jika nefritis interstisial kronis sudah berlangsung parah, lesio ini dapat dimanifestasikan secara klinis sebagai kegagalan ginjal kronis, yang dapat menimbulkan sindrom uremia (Woody dan Hoskin 2002). Gagal ginjal kronis mengakibatkan penurunan atau hilangnya kemampuan ginjal dalam mengeliminasi produk-produk yang tidak terpakai, mengkonsentrasikan urin, dan konservasi elektrolit (Neel dan Grindem 2000).

Di banyak lapang pandang histopatologi ginjal ditemukan tubulus yang mengalami perdarahan, degenerasi hidropis, dan nekrosis (Gambar 3). Nekrosis tubulus ditunjukkan oleh epitel sitoplasma yang berwarna eosinofilik dan inti yang piknosis. Pada tubulus yang mengalami nekrosis, terlihat epitel tubulus terlepas dari membran basalnya. Degenerasi hidropis pada epitel tubulus ginjal merupakan bentuk lanjut dari pembengkakan sel secara akut akibat cairan ekstrasel yang masuk ke dalam sitoplasma (Cheville 2006). Perubahan lain pada tubulus adalah adanya endapan protein di lumennya, namun hanya ditemukan pada beberapa tubulus saja. Endapan protein menunjukkan adanya gangguan reabsorpsi protein oleh tubulus. Kerusakan epitel tubulus dapat berasal dari infeksi yang terbawa sirkulasi darah, infeksi *ascending*, toksin, dan iskemia (McGavin dan Zachary 2012). Ginjal yang mengalami peradangan kronis kembali mengalami peradangan akut diistilahkan dengan nefritis kronik-aktif.

Ehrlichia sp dianggap sebagai salah satu agen etiologi potensial penyebab glomerulonefritis akibat adanya deposisi imun kompleks (Gaurer 2011; Caster *et al.* 2014). Temuan adanya jaringan ikat (fibrosis) dan infiltrasi sel radang limfosit, makrofag, dan sel plasma di jaringan interstitium ginjal mengindikasikan organ ginjal mengalami peradangan kronis, seperti yang dinyatakan juga oleh Silva *et al.* (2016). Perubahan lain yang ditemukan adalah adanya endapan protein (amiloid) pada ruang Bowman dan tubulus ginjal. Endapan amiloid mengindikasikan terjadinya glomerulopati (McGavin dan Zachary 2012). Selain itu, ditemukan adanya mineralisasi atau kalsifikasi metastatik pada glomerulus, yang diduga terjadi sebagai sindrom uremia. Uremia adalah sindrom toksik polisistemik akibat ketidaknormalan fungsi renal pada hewan yang mengalami azotemia (Triakoso 2020). Menurut Carlton dan McGavin (2010), mineralisasi diberbagai jaringan lunak (lambung, paru-paru, pleura dan ginjal) merupakan lesio yang dapat ditemukan akibat uremia.

Kedua ekor anjing kasus ini mengalami sepsis yang disebabkan oleh Ehrlichiosis. Sepsis adalah kondisi dimana bakteri menyebar ke seluruh tubuh melalui aliran darah dengan kondisi infeksi yang sangat berat, menyebabkan organ-organ tubuh gagal berfungsi dan berujung pada kematian (Purnama 2014). Sepsis merupakan kumpulan gejala sebagai manifestasi respons inflamasi sistemik terhadap infeksi (Bakta dan Suastika 2012). Perdarahan di berbagai organ mengakibatkan kehilangan banyak darah (hemoragik shok) atau cairan mengakibatkan jantung tidak mampu memompa darah dalam jumlah yang cukup

ke seluruh tubuh. Hemoragi dapat terjadi karena ketidaknormalan fungsi atau keutuhan dari satu atau lebih faktor yang mempengaruhi homeostatis yaitu endotel, pembuluh darah, trombosit, dan faktor koagulasi (Jubb *et al.* 2005). Gangguan pembuluh darah yang mengakibatkan hemoragi dapat terjadi akibat trauma, endotoksemia dan bakterimia (Lakkawar 2003). Selain itu, hemoragi juga dapat disebabkan oleh DIC (*Disseminated Intravascular Coagulation*) yaitu pembekuan darah secara luas pada arteri dan kapiler yang menyebabkan gangguan keseimbangan volume darah atau mengakibatkan hipovolemik shok (Jubb *et al.* 2005). Lesio DIC pada berbagai organ anjing terlihat dari adanya trombus (Nyindo *et al.* 2000). Kerusakan pada berbagai organ menyebabkan peningkatan beban kerja jantung untuk menyalurkan darah. Kompensasi dari kelebihan kerja pada jantung terlihat dari jantung yang mengalami dilatasi dan hipertrofi (Woody dan Honskins 2002). Salah satu organ yang rentan terhadap sepsis adalah jantung. Menurut Merx dan Weber (2007), sepsis menyebabkan disfungsi pada miokard dengan mekanisme penurunan kontraktilitas dan terganggunya penyesuaian miokard. Disfungsi miokard terjadi akibat beberapa faktor seperti iskemia secara luas dan beredarnya substansi kimia dalam darah yang masuk ke jantung seperti toksin. Kerusakan pada miokard dapat mengarah kepada gagal jantung kongestif.

Kedua ekor anjing juga didiagnosa mengalami uremia akibat Ehrlichiosis yang berkembang ke fase kronis, sehingga mengalami gagal ginjal. Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa infeksi *Ehrlichia canis* dapat menyebabkan lesi pada ginjal hingga mengalami uremia (Sousa *et al.* 2010). Menurut Silva *et al.* (2016), pada kasus Ehrlichiosis terjadi peningkatan jumlah kreatinin dan BUN sebagai bukti bahwa hewan mengalami uremia. Peningkatan konsentrasi BUN dan kreatinin diamati untuk menunjukkan adanya prerenal azotemia dan/atau glomerulopati pada fase kronis. Ehrlichiosis pada fase akut dapat juga menyebabkan prerenal azotemia akibat dehidrasi yang parah, dan pada fase kronis azotemia muncul dengan glomerulonephritis berat. Gagal ginjal akibat Ehrlichiosis juga dapat terjadi akibat penumpukan imun kompleks di ginjal yang memicu glomerulonephritis dan uremia (Grauer 2011).

SIMPULAN

Dari gambaran hematologi dan kimia darah serta dikonfirmasi dengan temuan patologi anatomi (PA) dan histopatologi (HP) menunjukkan kematian anjing disebabkan oleh sepsis, kegagalan berbagai fungsi organ terutama jantung, hemoragik shok, dan uremia.

DAFTAR PUSTAKA

- Carlton WW, Mac Gavin MD. 2010. *Special Veterinary Pathology*. 2nd Ed. St Louis, Missouri (GB): Mosby-Year Book.
- Caster DJ, Summersgil JT, Pauksakon P, Massung RF, Shien WJ, Mcleish KR. 2014. Mixed cryoglobulinemia and secondary membranoproliferative glomerulonephritis associated with ehrlichiosis. *Cen Case Rep*.1-16.
- Chandra H, Chandra S, Rawat A, Verma SK. 2010. Role of mean platelet volume as discriminating guide for bone marrow disease in patients with thrombocytopenia. *Int J Lab Hematol*. 32: 498-505
- Cheville NF. 2006. *Introduction to Veterinary Pathology*. 3rd Ed. USA: Blackwell Publishing.
- Dubie T, Mohammed Y, Terefe G, Muktar Y, Tesfaye J. 2014. An insight on canine ehrlichiosis with emphasis on its epidemiology and pathogenesis importance. *Glob Sci Res J*. 2(4): 059-067.
- Eclinpath. 2020. *Alkaline Phosphatase (ALP)*. in Eclinpath leave the textbook. Cornell University Collage of Veterinary Medicine. [internet]. [diunduh 2020 Mei 05]. Tersediapada:enclinpath.com/chemistry/liver/cholestasis/alkaline-phosphatase
- Ettinger SJ, Feldman EC. 2010. *Small Animal Internal Medicine* 7th Ed. St. Louis (US): Mosby Elsevier. Philadelphia (US): Saunders Elsevier.
- Eze UU, Ezech IO, Eke IG, Agin OA, Egwuonwu a, Ezenduka EV, Anene BM. 2019. Prevalence of increased serum urea and creatinine levels in dog. *Not Sci Biol*.11(3):340-346.
- Fogo AB, Arthur HC, J. Charles J, Jan AB, dan Robert BC. 2006. *Fundamentals of Renal Pathology*. New York (US): Springer Science.
- Grauer G.F. 2011. *Renal Pathology with clinical and functional correlations*. 2th Ed. JB Lippincott: Philadelphia.
- Harrus S, Waner T. 2011. Diagnosis of canine monocytotropic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*): an overview. *The Vet J*. 187:292-296.
- Heerden JV. 2012. *Canine Ehrlichiosis; Tick Vector Biology Medical and Veterinary Aspects*. Heidelberg (DE): Springer-Verlag.
- Jubb KVF, Kennedy PC, Palmer N. 2005. *Pathology of Domestic Animals Volume 2*. 4th Ed. California: Academic Press.
- Lakkawar AW, Nair MG, Varshney KC, Sreekrishnan R, Rao VN. 2003. Pathology of canine monocytic ehrlichiosis in a *German shepherd* dog. *Slov Vet Res*. 40 (2): 123-132.
- McGavin MD, Zachary JF. 2012. *Pathologic Basic of Veterinary Disease*. 5th Ed. St. Louis, Missouri (US): Mosby-Year Book.
- Mylonakis ME, Harrus S, Breitschwerdi EB. 2019. An update on the treatment of canine monocyt ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*). *The Vet J*: 246: 45-53.
- Merx MW, Weber C. 2007. Sepsis and the Heart Circulation. *J Med*. 116: 793- 802.
- Mu'nisa, A Muflihunna, Andi FA. 2013. Gambaran Histologi Ginjal Pada Mencit Diabetes Yang Diberi Ekstrak Daun Sukun. *J Med*. 30: 14-18.
- Niwetpathomwat A, Techangamsuwan S, Suvarnavibhaja S. 2006. A retrospective

- study of clinical hematology and biochemistry of canine ehrlichiosis in an animal hospital population in Bangkok, Thailand. *Chomp Clin Patol.* 14:217- 220.
- Neel J, Gurindam W. 2000. *Ehrlichiosis and related infections.* Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 33: 863-884.
- Nyindo M, Huxsoll DL, Ristic M, Kakoha I, Brown JL, Carson CA, Stephenson EH. 2000. Cell mediated and humoral immune response of German shepherd dogs and beagles to experimental infection with *Ehrlichia canis*. *Am J Vet Res.* 41: 250-4.
- Purnama S, Wilson L. 2014. *Patofisiologi: Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit.* 6th Ed. Jakarta (ID): EGC.
- Syaputra JGE , Sajuthi, CK, Sajuthi, TP, Herlina, Permata, Purwatiningsih W. Case Study of Canine Monocytic Ehrlichiosis (CME) in Pomeranian Dog at PDHB drh. Cucu K. Sajuthi. The 2nd International Conference on Computer Science and Engineering Technology Journal of Physics: Conference Series 1430(2020) 012009 IOP Publishing doi:10.1088/1742-6596/1430/1/012009
- Silva LS, Pinho FA, Prianti MG, Braga JFV, Pires LV, Franca SA, Silva SMMS. 2016. Renal histopathological changes in dog naturally with *Ehrlichia canis*. *Braz J Vet Phatol.* 9(1): 2-15.
- Smitha JP, Vijayakumar K. 2014. A systematic on biochemical abnormalitas associated with canine ehrlichiosis. *Shanl Int J of Vet Sci.* 4(1):25-28.
- Snowden J, Simonsen KA. 2020. *Ehrlichiosis Updated.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Sutjahjo A. 2016. *Dasar-dasar Ilmu Penyakit Dalam.* Surabaya (ID): Airlangga University Pr.
- Sousa V, Almeida A, Barros I, Sales K, Justino C, Dalcin I, Bomfim T. 2010. Avaliação clínica e molecular de cães com erliquiose. *Ciênc. Rural.* 40:1309- 1313.
- Tilley LP, Smith FWK. 2015. *Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult: Canine and Feline.* Ed ke-6. Philadelphia (US) : Willey- Blackwell.
- Triakoso N. 2020. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Veteriner Anjing dan Kucing.* Surabaya (ID): Airlangga University Pr.
- Tisher, Brenner B.M. 2006. *Renal Pathology with clinical and functional correlations.* 2th Ed. JB Lippincott: Philadelphia.
- Vaden SL, Knoll JS, Smith FWK, Tilley LP. 2009. *Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult: Laboratory Test and Diagnostic Procedures: Canine and Feline.* Singapura (SG): Willey-Blackwell.
- Vanholder R dan Smet RD. 2006. Review pathophysiological effects of uremic retention solution. *J Am Soc Nephrol.* 10: 1815-1823.
- Villiers E, Ristic J. 2016. *BSAVA Manual of Canine and Feline Clinical Pathology* 3rd Edition. Gloucester (US) : BSAVA.
- Woody B.J., Hoskins J.D. 2002. Ehrlichial diseases of dogs. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 21: 75-98.
- Yanuartono, Nururrozi A, Indarjulianto S. 2017. Chronic kidney disease in dog and cat: treatment and diet management. *J Sain Vet.* 35(1): 16-34

Ziliani TF, Castilho AR, Poletto D, Mendonca AJ, Sousa VRF, Dutra V, Almeda ABPF. 2019. Kidney disease in natural infection by *Ehrlichia canis* in dogs. *Semina: Ciências Agrárias*. 40(2): 981-986