

SKRIPSI :

INDRIANI KARJANTO

**PENGARUH PEMBERIAN ANTIBIOTIK
VICCILLIN PARENTERAL TERHADAP FAKTOR
PEMBEKUAN DARAH PADA KELINCI**



**FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
1987**

PENGARUH PEMBERIAN ANTIBIOTIK VICCILLIN PARENTERAL
TERHADAP FAKTOR PEMBEKUAN DARAH PADA KELINCI


SKRIPSI

DISERAHKAN KEPADA FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA SEBAGAI SALAH
SATU SYARAT UNTUK MEMPEROLEH
GELAR DOKTER HEWAN

OLEH

INDRIANI KARJANTO
SURABAYA-JAWA TIMUR

DISETUJUI


(Drh. SOEPARTONO P., M.S.)

PEMBIMBING PERTAMA


(dr. RAHARDJO)

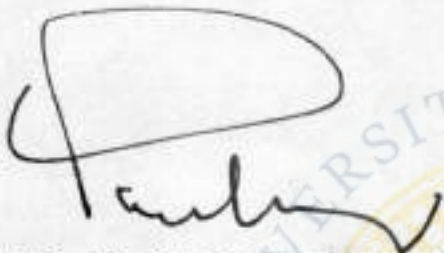
PEMBIMBING KEDUA

FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
S U R A B A Y A

1987

Setelah mempelajari dan menguji dengan sungguh-sungguh, kami berpendapat bahwa tulisan ini baik skope maupun kualitasnya dapat diajukan sebagai skripsi untuk memperoleh gelar DOKTER HEWAN.

Panitia Penguji,



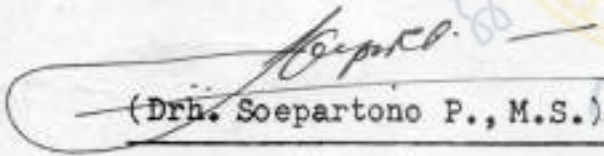
(Prof. Dr. Soehartojo H., M.Sc.)

Ketua



(Drh. Mustahdi S., M.Sc.)

Sekretaris



(Drh. Soepartono P., M.S.)

Anggota



(dr. R a h a r d j o)

Anggota



(Drh. I Nyoman Pasek)

Anggota



(Drh. Moch. Moenif, M.S.)

Anggota

PENGARUH PEMBERIAN ANTIBIOTIK VICCILLIN PARENTERAL
TERHADAP FAKTOR PEMBEKUAN DARAH PADA KELINCI

OLEH :

INDRIANI KARJANTO
SURABAYA-JAWA TIMUR

Karya ilmiah ini telah disetujui dan disidangkan di-
hadapan komisi ujian dokter hewan pada tanggal 30 Januari
1988, dengan susunan komisi penguji sebagai berikut :

Ketua : Prof. Dr. Soehartojo Hardjopranjoto, M.Sc.
Sekretaris : Drh. Mustahdi Surjoatmodjo, M.Sc.
Anggota : Drh. Soepartono Partosoewignjo, M.S.
dr. Rahardjo.
Drh. I Nyoman Pasek.
Drh. Moch. Moenif, M.S.



U N T U K,

Ayah, Ibu, Siany, Karliono, Yani,

Sintha, Da'i dan Agus.

**Terimakasih atas segala doa, nasehat, bantuan,
dorongan dan perhatiannya.**

KATA PENGANTAR

Berkat rahmat Tuhan Yang Maha Kuasa, penulis dapat menyelesaikan tugas akhir ini, yang disusun berdasarkan hasil penelitian dari pengaruh pemberian Viccillin parenteral terhadap faktor pembekuan darah pada Kelinci. Penulisan ini disajikan sebagai salah satu syarat kurikuler guna memperoleh gelar Dokter Hewan pada Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya.

Pada kesempatan ini, perkenankanlah penulis menyampaikan rasa terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada Drh. Soepartono Partosoewignjo, M.S. selaku pembimbing pertama dan Dr. Rahardjo selaku pembimbing kedua, yang telah memberikan bimbingan, dorongan, petunjuk-petunjuk, saran-saran dan nasehat yang berharga selama penulisan tugas akhir ini.

Selain itu penulis juga mengucapkan terimakasih kepada Drs. Ahaditomo, selaku pimpinan P.T. Meiji Indonesia di Surabaya, yang telah memberikan bahan untuk penelitian. Drh. Garry Cores de Vries, M.S., Kepala Laboratorium Zoonosa dan Epidemiologi Veteriner dan Drh. Laba Mahaputra, MSc., Kepala Laboratorium Kebidanan Veteriner, yang telah bersedia meminjamkan alat untuk penelitian ini. Demikian pula kepada sejawat penulis dan semua pihak, baik secara langsung maupun tidak langsung, yang telah banyak membantu hingga selesainya penelitian dan penulisan ini. Semoga Tuhan memberkati kita semua.

Penulis menyadari bahwa di dalam penulisan ini masih jauh dari sempurna dan terdapat banyak kekurangan, oleh karena itu penulis sangat mengharapkan kritik dan saran dari semua pihak guna perbaikan di kemudian hari.

Sebagai akhir kata, penulis harapkan semoga hasil penelitian yang sederhana ini, berguna dan memberi arti bagi dunia ilmu pengetahuan serta dapat mendorong rekan-rekan lainnya untuk melanjutkan dan menyempurnakan penelitian ini.

Surabaya, Agustus 1987

Penulis.



DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	iii
DAFTAR TABEL	v
DAFTAR LAMPIRAN	vi
DAFTAR GAMBAR	vii
BAB I PENDAHULUAN	
1. Latar Belakang Permasalahan	1
2. Perumusan Masalah	2
3. Tujuan Penelitian	2
4. Kegunaan Penelitian	3
5. Kerangka Pemikiran	3
6. Hipotesis Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
A. Ampisilin	
1. Sejarah dan Sumber	5
2. Struktur Kimia	6
3. Dosis dan Cara Pemberian	7
4. Absorpsi, Distribusi, Metabolisme dan Ekskresi	8
5. Khasiat dan Efek Samping	9
B. Pembekuan Darah	
1. Mekanisme Dasar	12
2. Pencetus Pembekuan Darah	14
3. Kelainan Faktor Pembekuan Darah	19

	Halaman
BAB III	BAHAN DAN CARA KERJA
	1. Bahan Penelitian 22
	2. Lokasi dan Lama Penelitian 23
	3. Cara Kerja 23
	4. Rancangan Percobaan dan Analisis Data 26
BAB IV	HASIL PENELITIAN
	1. Faktor Pembekuan Darah Ekstrinsik . . 28
	2. Faktor Pembekuan Darah Intrinsik . . 28
BAB V	PEMBAHASAN 30
BAB VI	KESIMPULAN DAN SARAN 34
RINGKASAN 35
DAFTAR PUSTAKA 37

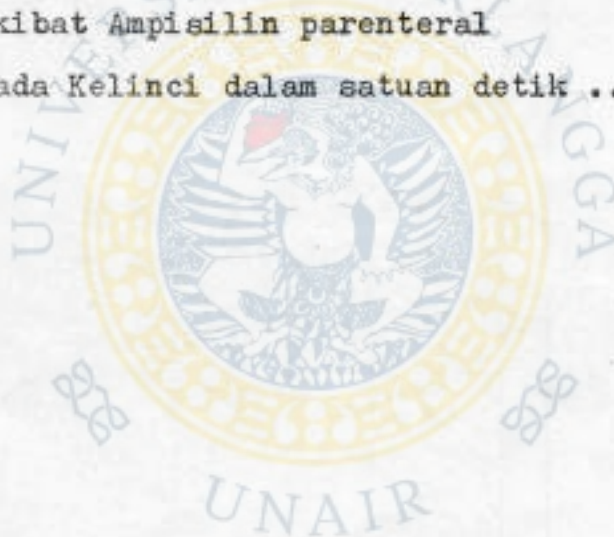
DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Faktor-faktor pembekuan darah dan sinonimnya	15
Tabel 2. Harga rata-rata pemeriksaan PPT dan APTT	29
Tabel 3. Hasil pemeriksaan PPT (faktor pembekuan darah ekstrinsik) akibat Ampisilin parenteral pada Kelinci dalam satuan detik	41
Tabel 4. Sidik Ragam PPT	42
Tabel 5. Hasil pemeriksaan APTT (faktor pembekuan darah intrinsik) akibat Ampisilin paren- teral pada Kelinci dalam satuan detik ..	43
Tabel 6. Sidik Ragam APTT	44

DAFTAR LAMPIRAN

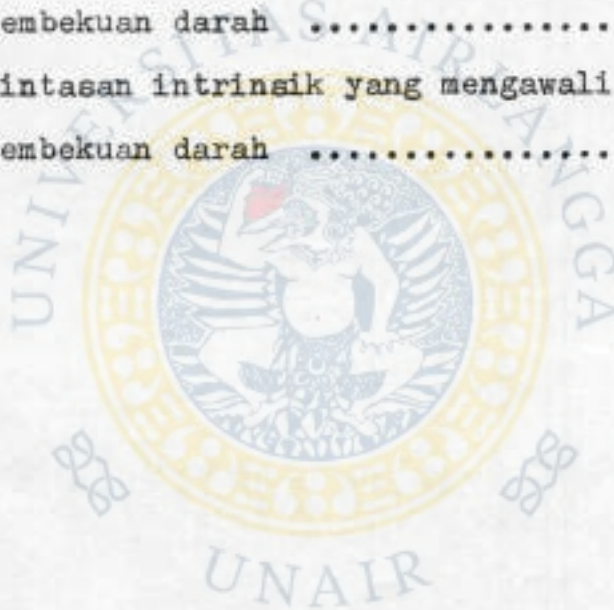
Halaman

Lampiran 1. Hasil pemeriksaan PPT (faktor pembekuan darah ekstrinsik) akibat Ampisilin parenteral pada Kelinci dalam satuan detik	41
Lampiran 2. Hasil pemeriksaan APTT (faktor pembekuan darah intrinsik) akibat Ampisilin parenteral pada Kelinci dalam satuan detik	43



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Struktur kimia Ampisilin	6
Gambar 2. Skema perubahan protrombin menjadi trombin, dan polimerisasi fibrinogen menjadi benang-benang fibrin	13
Gambar 3. Lintasan ekstrinsik yang mengawali pembekuan darah	16
Gambar 4. Lintasan intrinsik yang mengawali pembekuan darah	18



BAB I

PENDAHULUAN

1. Latar Belakang Permasalahan

Penggunaan antibiotik sebagai salah satu cara untuk pengobatan dan pencegahan penyakit telah lama dikenal dan sangat luas penggunaannya, baik dalam dunia ilmu kedokteran maupun kedokteran hewan.

Sejak ditemukannya antibiotik Penisilin untuk pertama kalinya oleh Fleming pada tahun 1928, berbagai upaya telah dilakukan oleh sarjana-sarjana berikutnya untuk mengisolasi, memurnikan dan menentukan rumus kimianya dengan pasti. Sejalan dengan kemajuan ilmu pengetahuan, zat yang berkhasiat dari bahan alami tersebut, dapat dibuat secara sintetis maupun semisintetis dengan tujuan antara lain untuk meningkatkan efektivitas atau mengurangi efek samping obat yang tidak diinginkan.

Ampisilin merupakan Penisilin semisintetik berspektrum luas dan merupakan anggota antibiotik beta-laktam yang luas penggunaannya serta dapat diberikan peroral disamping parenteral (Brander dan Pugh, 1971). Salah satu preparat Ampisilin yang tersedia dalam bentuk injeksi adalah garam Sodium Ampisilin dengan nama dagang Viccillin.

Pada hakekatnya, antibiotik ditujukan untuk menghalangi pertumbuhan atau membunuh mikroba yang hidup pada atau di dalam organisme lain, tempat mikroba tersebut mendapatkan kebutuhan hidupnya, tanpa mengganggu atau merusak

kehidupan organisme yang bersangkutan. Antibiotik yang digunakan harus mempunyai toksisitas selektif yang baik yaitu bersifat sangat toksik untuk mikroba, tetapi relatif tidak toksik untuk induk semangnya (Gan, 1980).

→ Munculnya efek samping dari penggunaan antibiotik beta-laktam sudah diketahui melalui beberapa kasus, antara lain timbulnya hambatan fungsi trombosit dan gangguan faktor pembekuan darah (Schalm dkk., 1975; Fainstein dkk., 1983).

Dari gambaran diatas, penulis menduga bahwa Ampisilin sebagai anggota antibiotik beta-laktam, dapat mengganggu faktor pembekuan darah sehingga proses pembekuan darah terhambat.

2. Perumusan Masalah

Permasalahan dalam penelitian ini adalah :

Apakah antibiotik Ampisilin parenteral mempengaruhi faktor-faktor pembekuan darah pada faal pembekuan darah ?
Atau dengan kata lain :

Apakah ada gangguan faktor-faktor pembekuan darah ekstrinsik maupun intrinsik yang mempengaruhi faal pembekuan darah akibat pemberian antibiotik Ampisilin parenteral ?

3. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk :

Mengetahui pengaruh Ampisilin parenteral terhadap gangguan faktor pembekuan darah ekstrinsik dan intrinsik.

4. Kegunaan Penelitian

Seandainya Ampisilin dapat menimbulkan gangguan faktor pembekuan darah, maka pemeriksaan faal pembekuan darah secara rutin yang lebih ketat sangat diperlukan bagi penderita yang mendapat perawatan dengan antibiotik Ampisilin, sehingga segala resiko perdarahan dapat diketahui lebih dini.

Harapan penulis, hasil penelitian ini dapat memberikan informasi kepada pihak-pihak yang berkepentingan tentang pengaruh Ampisilin parenteral terhadap adanya gangguan faktor pembekuan darah, agar lebih waspada di dalam menghadapi keperluan klinis dan bedah.

5. Kerangka Pemikiran

Serangkaian langkah-langkah pembekuan darah berlangsung dalam beberapa tingkat dan mekanisme. Apabila terdapat salah satu atau lebih dari rangkaian langkah-langkah pembekuan darah tersebut mengalami hambatan, maka perdarahan yang tak terhindarkan akan terjadi. Penghentian perdarahan yang normal, tergantung pada 3 hal utama yang saling berkaitan, yaitu pembuluh darah, trombosit dan faktor-faktor pembekuan darah (Breazile, 1971; Kociba 1974; Parry, 1985).

Antibiotik Sefalosporin parenteral, yang juga merupakan salah satu anggota antibiotik beta-laktam, dapat menyebabkan gangguan faktor-faktor pembekuan darah.

Hal ini terlihat pada pemeriksaan Plasma Prothrombin Time (PPT) dan Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) yang hasilnya memanjang (Natelson dkk., 1976).

Dengan demikian penulis menduga bahwa terganggunya faktor pembekuan darah dapat pula disebabkan oleh pemberian antibiotik beta-laktam yang lain. Dalam hal ini Ampisilin. Berdasarkan uraian diatas, diadakan penelitian pada sekelompok Kelinci untuk mengetahui adanya perubahan faktor-faktor pembekuan darah ekstrinsik dan intrinsik melalui pemeriksaan PPT dan APTT.

6. Hipotesis Penelitian

Dengan demikian dapat dirumuskan suatu hipotesis yang menyatakan bahwa Ampisilin parenteral berpengaruh terhadap waktu pembekuan darah, sehingga didapatkan PPT dan APTT yang memanjang.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Ampisilin

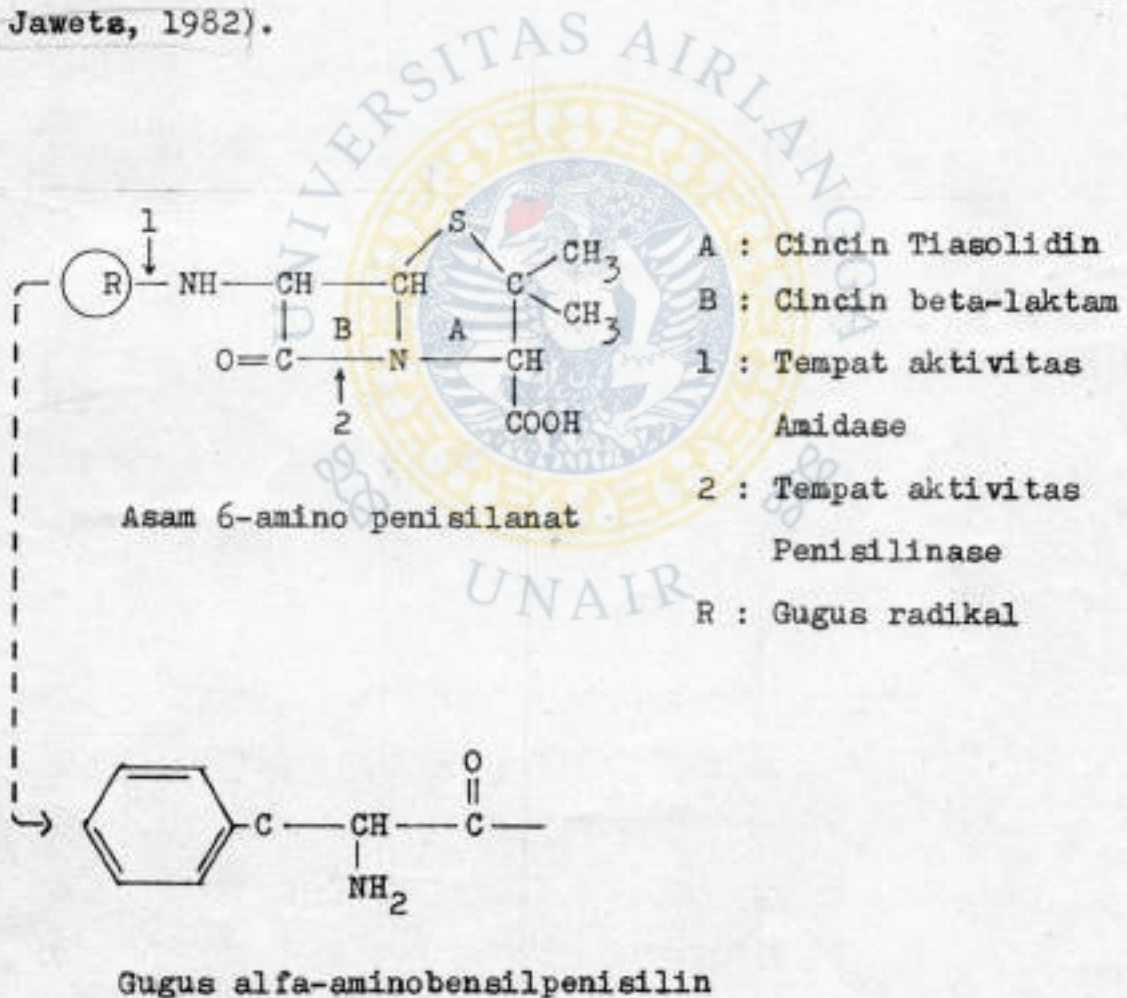
1. Sejarah dan Sumber

Sejarah penemuan dan pengembangan Penisilin diawali oleh hasil pengamatan Fleming di London pada tahun 1928. Beliau secara kebetulan mendapatkan koloni Staphylococci biakannya terkontaminasi oleh jamur Penicillium. Pada tahun 1940, Florey, Chain dan Abraham melanjutkan usaha pemurnian substansi Penicillium dengan menggunakan biakan Penicillium notatum. Pada masa perang dunia II, Penisilin dibutuhkan dalam jumlah sangat besar, oleh sebab itu dicari dan ditemukan strain Penicillium chrysogenum sebagai penghasil Penisilin yang produktif dan baik (Mandell dan Sande, 1975; Huber, 1977; Gan, 1980). Selwyn (1980) menyatakan bahwa Penisilin semisintetik yang berhasil diproduksi pertama kali adalah Penisilin Fenoksimetil pada tahun 1948 oleh Behrens dkk.

Produksi Penisilin terbagi dalam Penisilin alam dan Penisilin semisintetik. Penisilin alam diperoleh dari biakan Penicillium chrysogenum, sedangkan yang semisintetik diperoleh dengan cara merubah struktur kimia Penisilin alam atau dengan cara sintetis yang dimulai dari inti Penisilin, asam 6-amino penisilinat (6-APA), untuk bahan dasar pembuatan Penisilin semisintetik (Gan, 1980).

2. Struktur Kimia

Penisilin termasuk suatu kelompok antibiotik beta-laktam. Penisilin merupakan asam organik yang terdiri dari satu inti siklik dan satu rantai samping. Inti siklik terdiri dari cincin Tiasolidin dan cincin beta-laktam. Rantai samping merupakan gugus amino bebas yang dapat mengikat berbagai jenis radikal. Pada Ampisilin, radikal yang terikat adalah gugus alfa-aminobensilpenisilin (Gan, 1980; Jawetz, 1982).



Gambar 1. Struktur kimia Ampisilin. Sumber : Jawetz, 1982.

Keutuhan struktur inti 6-APA sangat penting untuk aktivitas biologi bagi molekul-molekulnya. Pemecahan cincin beta-laktam oleh enzim beta-laktamase (Penisilinase) menyebabkan beberapa penisilin (a.l.: Ampisilin) kehilangan aktivitas antimikroba. Namun, Ampisilin, Penisilin V dan Kloksasilin bersifat relatif lebih stabil terhadap asam, bila dibandingkan dengan Penisilin lainnya (Jawetz, 1982).

3. Dosis dan Cara Pemberian

Menurut Brander dan Pugh (1971), pemberian Ampisilin peroral 4 - 10 mg/kg BB dan pengobatan umum yang diberikan parenteral 2 - 7 mg/kg BB dengan interval 24 jam, tetapi pada infeksi-infeksi yang sangat akut, dosis diatas boleh diberikan 2 kali sehari.

Menurut Kirk (1974), Ampisilin yang diberikan pada Anjing dan Kucing baik secara intra muskuler, intra vena maupun peroral adalah 20 mg/kg BB dengan interval 8 jam.

Pada percobaan Black (1976), Ampisilin digunakan pada anak sapi jantan Holstein dalam berbagai cara pemberian, masing-masing dengan dosis 5 mg/kg BB intra vena, 5 mg/kg BB subkutan, 5 mg/kg BB dan 12 mg/kg BB intra muskuler.

Huber (1977) menyatakan bahwa dosis Ampisilin untuk Anjing dan Kucing 10 - 20 mg/kg BB, diberikan 2 - 3 kali sehari, peroral atau 12 mg/kg BB, peroral, 4 kali sehari untuk hewan lainnya. Dapat juga pemberian parenteral tiap hari selama 3 hari dengan dosis 4,5 - 11 mg/kg BB.

4. Absorpsi, Distribusi, Metabolisme dan Ekskresi

Pemberian Ampisilin peroral diabsorpsi secara baik oleh hampir seluruh hewan. Konsentrasi tertinggi dalam serum dicapai sekitar 2 jam setelah pemberian. Bila dosis yang diberikan 2 kali lebih banyak, puncak konsentrasi yang dicapai dalam serum juga 2 kalinya. Ampisilin didistribusi hampir ke seluruh jaringan tubuh dan didapatkan terbanyak dalam hati dan ginjal. Hanya sejumlah kecil Ampisilin dapat masuk ke dalam cairan serebrospinal yang tidak terinfeksi. Ampisilin diekskresi ke dalam urine dalam bentuk tidak berubah. Pada penelitian yang dilakukan terhadap Tikus dan Sapi, ternyata Ampisilin diabsorpsi oleh usus halus dan diekskresi melalui empedu dalam konsentrasi sangat tinggi dalam waktu tidak lebih dari 3 jam. Konsentrasi di dalam empedu 40 kali lebih tinggi dari plasma. Ini berarti Ampisilin yang diberikan peroral dapat kembali ke usus melalui sirkulasi enterohepatik. Oleh karena faktor inilah Ampisilin sering digunakan untuk pengobatan mikroba dalam usus dan kantong empedu (Brander dan Pugh, 1971).

Ampisilin didistribusi meluas dalam tubuh. Pengikatan oleh protein plasma hanya 20 %. Ampisilin yang masuk ke dalam empedu dalam bentuk aktif mengalami sirkulasi enterohepatik, tetapi yang diekskresi dalam tinja jumlahnya cukup tinggi. Penetrasi ke dalam cairan serebrospinalis dapat mencapai kadar yang efektif pada keadaan

peradangan meningen. Pada bronkitis atau pneumonia, Ampisilin disekresi ke dalam sputum sekitar 10% dari kadar dalam serum (Gan, 1980).

Ampisilin bersifat stabil terhadap asam dan diabsorpsi secara baik setelah pemberian peroral. Dosis peroral sebanyak 0,5 g memberi puncak konsentrasi dalam plasma kira-kira $3 \mu\text{g/ml}$ dalam waktu 2 jam. Injeksi Sodium Ampisilin intra muskuler sebanyak 0,5 g atau 1 g memberi puncak konsentrasi dalam plasma kira-kira $7 \mu\text{g/ml}$ atau $10 \mu\text{g/ml}$ dalam waktu 1 jam. Pada dosis yang sama pemberian Penisilin G menghasilkan konsentrasi dalam plasma yang lebih rendah dari Ampisilin. Hal ini disebabkan karena Ampisilin diekskresi lebih lambat dari Penisilin G. Kegagalan fungsi ginjal sangat mempengaruhi ekskresi Ampisilin, akibatnya Ampisilin dapat bertahan lebih lama dalam plasma. Ampisilin juga didistribusikan ke dalam empedu, memasuki sirkulasi enterohepatik dan diekskresi melalui tinja dalam jumlah cukup besar (Mandell dan Sande, 1975).

5. Khasiat dan Efek Samping

Ampisilin bersifat bakterisidal dan aktif terhadap kuman gram positif dan gram negatif. Ampisilin sering digunakan untuk mengobati infeksi yang disebabkan oleh Streptococci, Staphylococci, Streptococcus faecalis, Corynebacterium, Clostridium, Fusiformis spp., Salmonella spp., Escherichia coli, Shigella spp., Klebsiella, Proteus spp., Brucella dan Pasteurella. Terutama di daerah saluran air

seni, saluran pernafasan dan saluran empedu (Brander dan Pugh, 1971; Huber, 1977).

Secara umum Ampisilin banyak digunakan untuk pengobatan infeksi terhadap Coliform gram negatif dalam saluran air seni atau infeksi saluran pernafasan seperti bronkitis, sinusitis. Ampisilin juga merupakan obat pilihan untuk pengobatan terhadap H. influenza penyebab meningitis dan Salmonella penyebab Typhoid. Pemberian Ampisilin peroral dalam dosis tinggi dapat menimbulkan beberapa efek samping, antara lain gangguan pencernaan, mual, muntah dan diare. Disamping itu sering terjadi skin rash, suatu bentuk alergi akibat reaksi hipersensitivitas (Jawetz, 1982).

Gangguan ginjal akibat efek nefrotoksik langsung oleh Penisilin dalam dosis yang sangat tinggi dan untuk masa yang lama, sering menyebabkan kadar Ampisilin yang tinggi di dalam serum darah. Efek toksik Ampisilin yang lain seperti gangguan fungsi hati, agranulositosis dengan monositosis perifer, histiositosis sumsum tulang dan anemia hemolitik. Andrassy dkk., (1975) mengemukakan bahwa selain Karbenisilin, kesulitan penghentian perdarahan dapat ditimbulkan oleh Tikarsilin, Ampisilin, Metisilin dan Penisilin G, sedang Penisilin Isoksasolil khususnya Dikloksasilin dan Floksasilin belum pernah dilaporkan menimbulkan efek samping ini (Gan, 1980).

Menurut Brown dkk., (1974) bahwa kesulitan penghentian perdarahan mungkin disebabkan oleh terganggunya fungsi trombosit oleh suatu metabolit Karbenisilin dan secara

invitro Karbenisilin dapat menghambat pembekuan darah. Johnson dkk., (1978) juga menyatakan bahwa Penisilin G dan Ampisilin parenteral dosis tinggi dapat menimbulkan efek gangguan fungsi trombosit, dan timbulnya efek tersebut diduga tergantung pada dosis yang diberikan, tetapi sampai saat ini belum ditemukan secara tepat berapa besar dosis yang berpengaruh.

Adapun mekanisme terjadinya hambatan fungsi trombosit oleh antibiotik golongan Penisilin masih belum dibuktikan dengan pasti (Brown dkk., 1974). Diduga bahwa senyawa Penisilin melapisi seluruh sel membrana trombosit sehingga trombosit sulit mengadakan agregasi (penumpukan) dan adesi (penempelan) satu sama lain untuk membentuk bekuan darah (Brown dkk., 1976; Packham dan Mustard, 1977). Menurut Johnson dkk., (1978) Karbenisilin dan Tikarsilin menghambat fungsi trombosit dengan cara melapisi trombosit dan memblokir bagian aktif dari membrana trombosit. Sedangkan Shattil dkk., (1980) pernah menduga bahwa trombosit mempunyai reseptor spesifik pada membrananya dan afinitas ikatannya pada membrana lipida. Dugaan ini diperkuat oleh kenyataan bahwa Penisilin G yang sifatnya lebih larut dalam lemak daripada Karbenisilin, lebih bersifat menghambat fungsi trombosit. Menurut Babiak dan Rybak (1986) Ampisilin dan Penisilin yang lain, berpengaruh pada fungsi agregasi trombosit, sehingga didapatkan gambaran Bleeding Time (BT) yang memanjang.

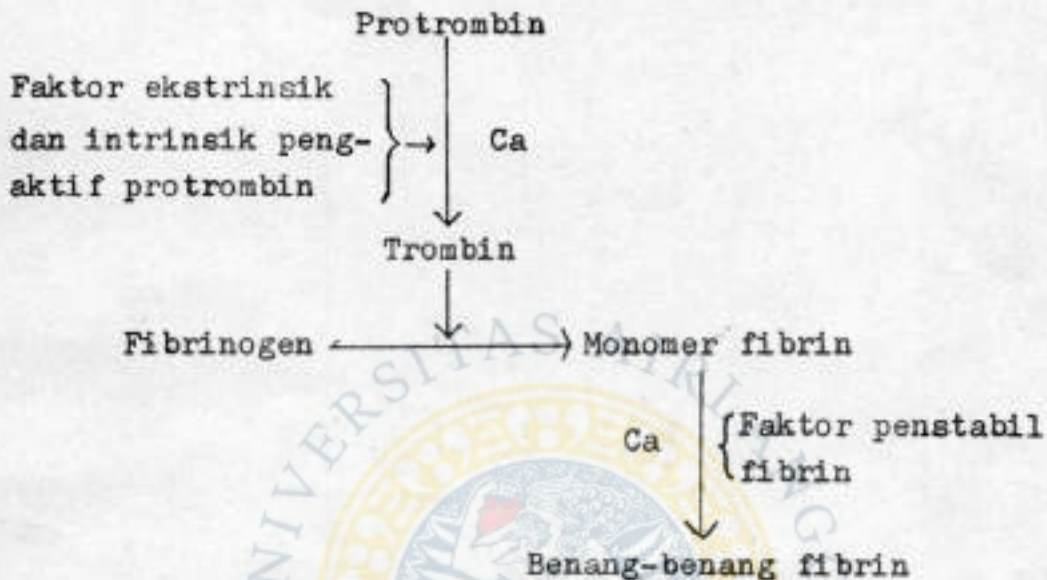
B. Pembekuan Darah

1. Mekanisme Dasar

Penghentian perdarahan adalah peristiwa fisiologis untuk mencegah kehilangan darah dengan membentuk suatu massa bekuan. Peristiwa ini menyangkut 3 hal yang saling berkaitan yaitu dinding pembuluh darah, trombosit dan faktor pembekuan darah. Rusaknya pembuluh darah dan awal terjadinya perdarahan, menyebabkan trombosit bergerak secara cepat untuk berkumpul di sekitar terjadinya luka dan melekat pada endotel dinding pembuluh darah. Tumpukan trombosit ini membentuk bekuan sementara untuk menyumbat pembuluh-pembuluh darah kecil agar perdarahan yang lebih banyak dapat terhindar. Melekatnya trombosit pada dinding pembuluh darah, secara serentak diikuti pula dengan kontraksi pembuluh darah dan lambatnya aliran darah di daerah luka. Apabila diameter dan tekanan pada pembuluh darah yang rusak cukup kecil, maka kerja sama antara kontraksi pembuluh darah dan sumbat trombosit cukup memberikan penghentian perdarahan sementara. Selanjutnya penghentian perdarahan diakhiri oleh terbentuknya sumbat yang kuat dari jala fibrin (Seegers, 1970; Breazile, 1971; Kociba, 1974; Schalm dkk., 1975; Parry, 1985).

Guyton (1976^a) membagi penghentian perdarahan dalam 4 tahapan : (1) segera setelah pembuluh darah terpotong atau robek, dinding pembuluh darah berkontraksi; (2) trombosit berusaha membentuk sumbat untuk menutup pembuluh

yang rusak; (3) proses pembekuan darah; (4) pertumbuhan jaringan fibrosa ke dalam bekuan darah untuk menutup lubang pada pembuluh yang rusak, secara permanen.



Gambar 2. Skema perubahan protrombin menjadi trombin, dan polimerisasi fibrinogen menjadi benang-benang fibrin. Sumber : Guyton, 1976^a.

Mekanisme umum pembekuan darah ada 3 tingkatan, yaitu :

Tingkat pertama, suatu zat yang dinamakan pengaktif protrombin, terbentuk akibat robeknya pembuluh darah atau rusaknya darah itu sendiri. Tempat mekanisme pembentukan pengaktif protrombin masih belum jelas.

Tingkat kedua, pengaktif protrombin mengaktifkan perubahan protrombin menjadi trombin. Protrombin dibentuk terus menerus oleh hati dan secara terus menerus digunakan di seluruh tubuh untuk pembekuan darah. Vitamin K diperlukan oleh hati untuk pembentukan protrombin.

Tingkat ketiga, trombin bekerja sebagai enzim yang mengubah fibrinogen menjadi benang-benang fibrin yang menyaring eritrosit dan plasma untuk membentuk bekuan itu sendiri.

Sebagian besar fibrinogen juga dibentuk dalam hati. Kerja trombin adalah membuang dua peptida dengan berat molekul rendah dari setiap molekul fibrinogen, membentuk molekul monomer fibrin yang mempunyai kemampuan polimerisasi dengan molekul monomer fibrin lainnya. Dengan adanya kerja faktor penstabil fibrin menyebabkan ikatan kovalen antara molekul-molekul monomer fibrin dan juga antara rantai-rantai polimer yang berdekatan, sehingga terbentuk jala-jala tiga dimensi dari benang-benang fibrin yang kuat. Bekuan darah yang terbentuk terdiri atas jala-jala fibrin yang berjalan ke segala arah dan menangkap eritrosit, trombosit dan plasma. Bekuan darah melekat pada permukaan pembuluh darah yang rusak untuk mencegah keluarnya darah (Guyton, 1976^a).

2. Pencetus Pembekuan Darah

Telah diketahui bahwa pembekuan dimulai dengan adanya zat pengaktif protrombin. Namun masih ada mekanisme yang lebih kompleks yang mengawali terbentuknya zat pengaktif protrombin sebagai pencetus pembekuan darah.

Terdapat 2 jalan utama yang mengawali pembentukan pengaktif protrombin yaitu lintasan ekstrinsik, yang dimulai dengan trauma terhadap jaringan di luar pembuluh

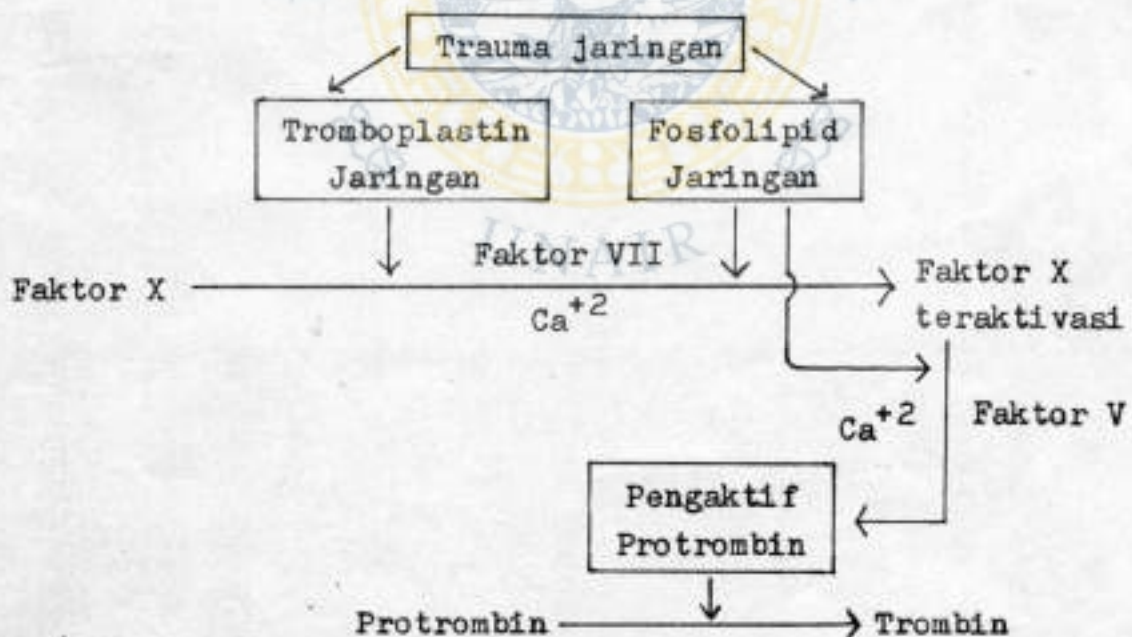
darah dan lintasan intrinsik, yang dimulai pada darah itu sendiri (Guyton, 1976^a). Pada kedua lintasan tersebut, berperan serangkaian protein plasma yang dinamakan faktor pembekuan darah dan sebagian besar ditandai oleh angka Romawi, seperti tercantum dalam tabel dibawah ini.

Tabel 1. Faktor-faktor pembekuan darah dan sinonimnya

Faktor	Sinonim*
I	Fibrinogen
II	Protrombin
III	Tromboplastin jaringan
IV	Kalsium
V	Faktor labil, Proaselerin
VII	Faktor stabil, Prokonvertin
VIII	Faktor antihemolitik (AHF)
IX	Plasma tromboplastin komponen (PTC), Faktor Christmas
X	Faktor Stuart
XI	Plasma tromboplastin anteseceen (PTA)
XII	Faktor Hageman
XIII	Faktor penstabil fibrin

* Pemberian nama berdasarkan keputusan The International Committee for The Nomenclature of Blood Clotting Factors, 1962 (Schalm, dkk., 1975).

Pencetus pembekuan darah melalui lintasan ekstrinsik dimulai dengan darah yang bersentuhan dengan jaringan yang mengalami trauma. Terjadi pelepasan tromboplastin jaringan (Faktor III) dan fosfolipid jaringan. Pengikatan faktor III dengan Faktor VII disertai dengan adanya kalsium dan fosfolipid jaringan membentuk suatu kompleks aktif proteolitik enzim. Kompleks ini bekerja pada Faktor X untuk membentuk Faktor X teraktivasi. Selanjutnya dengan adanya kalsium, Faktor X teraktivasi segera membentuk kompleks dengan fosfolipid jaringan dan Faktor V untuk membentuk kompleks yang disebut pengaktif protrombin. Dalam 10 - 15 detik pengaktif protrombin memecahkan protrombin untuk membentuk fibrin (Guyton, 1976^a; Gentry dan Downie, 1977).

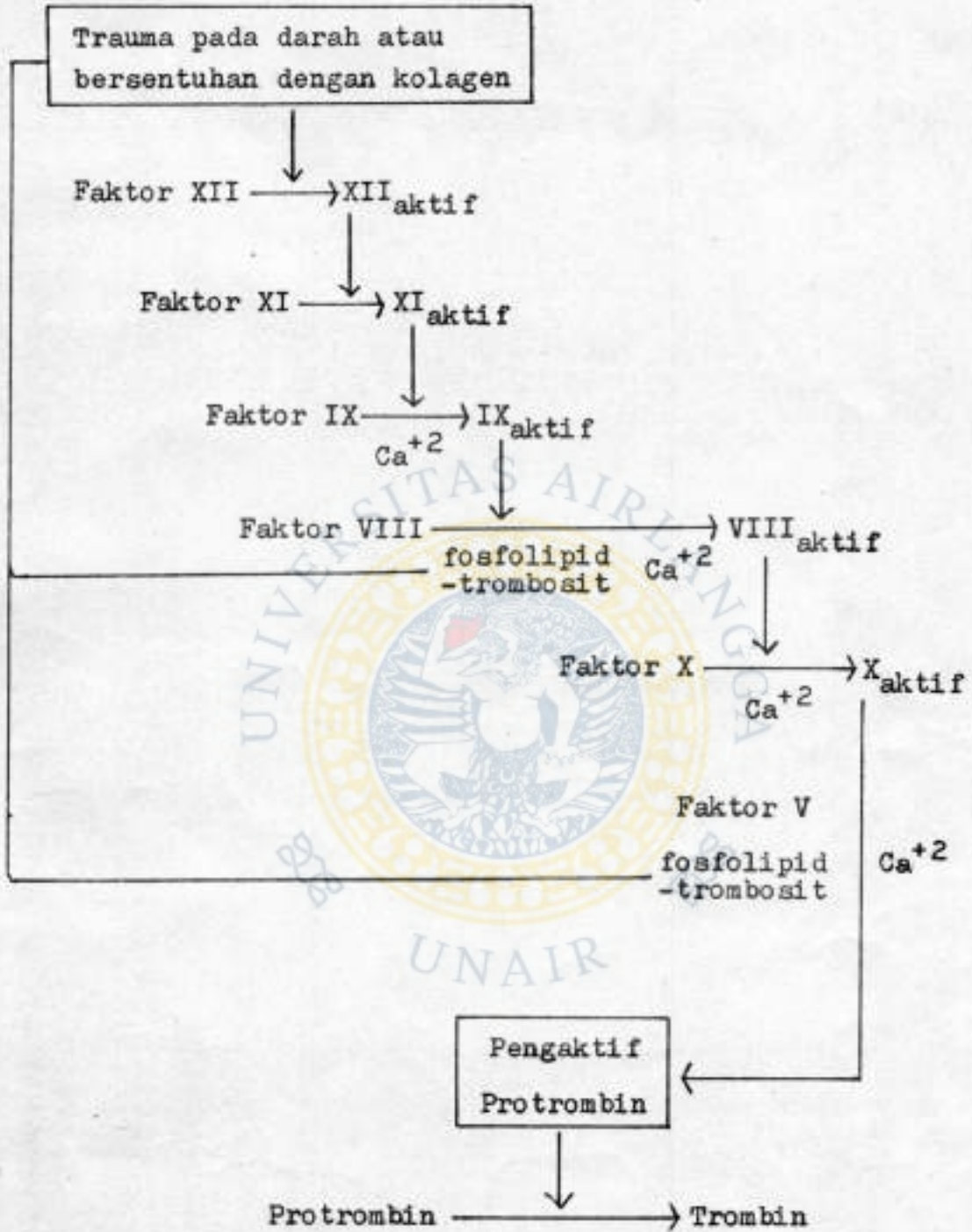


Gambar 3. Lintasan ekstrinsik yang mengawali pembekuan darah (Schalm dkk., 1975; Guyton, 1976^a).

Pencetus pembekuan darah melalui lintasan intrinsik dimulai dengan trauma pada darah itu sendiri, yang menyebabkan terganggunya Faktor XII dan trombosit. Bila Faktor XII dan trombosit terganggu, seperti bersentuhan dengan kolagen atau dengan permukaan yang basah seperti gelas, maka terjadilah konfigurasi baru yang mengubah Faktor XII menjadi enzim proteolitik yang disebut Faktor XII teraktivasi dan terjadi pula pelepasan fosfolipid trombosit yang disebut faktor 3 trombosit (Guyton, 1976^a).

Faktor XII teraktivasi bekerja pada Faktor XI untuk membentuk Faktor XI teraktivasi. Faktor XI teraktivasi bekerja pada Faktor IX untuk membentuk Faktor IX teraktivasi. Faktor IX teraktivasi bekerja sama dengan Faktor VIII dan fosfolipid trombosit untuk mengaktifkan Faktor X. Langkah selanjutnya seperti langkah terakhir pada lintasan ekstrinsik, dengan disertai Ca, Faktor X teraktivasi berikatan dengan Faktor V dan fosfolipid trombosit untuk membentuk kompleks yang disebut pengaktif protrombin. Pengaktif protrombin mengawali pembekuan darah selanjutnya dengan mengubah protrombin menjadi trombin sampai akhirnya terbentuk fibrin (Guyton, 1976^a; Ganong, 1979).

Perbedaan antara lintasan ekstrinsik dan intrinsik sebagian terletak pada faktor-faktor pembekuannya, selain itu juga terletak pada fosfolipidnya. Pada lintasan ekstrinsik, fosfolipidnya berasal dari jaringan, sedang pada lintasan intrinsik fosfolipidnya berasal dari trombosit.



Gambar 4. Lintasan intrinsik yang mengawali pembekuan darah (Breazile, 1971; Kociba, 1974; Schalm, dkk., 1975; Guyton, 1976^a).

3. Kelainan Faktor Pembekuan Darah

Secara garis besar kelainan faktor pembekuan darah dapat dibagi menjadi 2, yaitu kelainan bawaan (hereditated) dan kelainan perolehan (acquired).

Kelainan faktor pembekuan darah bawaan, antara lain disebabkan oleh adanya defisiensi Faktor VIII, yang lebih dikenal dengan kelainan hemofili A atau hemofili Klasik. Defisiensi Faktor IX sering pula disebut kelainan hemofili B atau penyakit Christmas. Keduanya pada pemeriksaan PPT menunjukkan keadaan normal, sedangkan pada pemeriksaan APTT memanjang. Pada defisiensi Faktor X, pemeriksaan PPT maupun APTT sedikit memanjang. Kelainan-kelainan lain seperti defisiensi Faktor VII, Faktor XI, Faktor XII dan hipofibrinogenemia, termasuk kelainan bawaan yang agak jarang terjadi (Hall, 1972; Kociba, 1974; Dodds, 1977; Duncan dan Prasse, 1977; Siegmund, 1979).

Secara umum, kelainan faktor pembekuan darah perolehan masih dapat dibedakan menjadi 3 kelompok, yaitu hal-hal yang dapat menyebabkan pembentukannya yang kurang sempurna, penggunaan yang berlebihan, dan adanya hambatan terhadap satu atau lebih faktor-faktor pembekuan darah tertentu dalam sirkulasi peredaran darah (Duncan dan Prasse, 1977; Siegmund, 1979).

Hal-hal yang dapat menyebabkan pembentukan faktor pembekuan darah kurang sempurna, antara lain karena defisiensi vitamin K atau penyakit hati. Defisiensi vitamin

K sendiri selain akibat penggunaan antibiotik yang lama, dapat pula disebabkan oleh keracunan Dikumarol atau Warfarin, kegagalan absorpsi, terutama absorpsi lemak. Faktor-faktor pembekuan darah yang dibentuk di hati dan sangat memerlukan kehadiran vitamin K adalah Faktor II, VII, IX, X, oleh sebab itu pada pemeriksaan PPT dan APTT didapatkan hasil yang memanjang (Rowell, 1969; Kociba, 1974; Guyton, 1976^b; Duncan dan Prasse, 1977).

Menurut Babiak dan Rybak (1986), yang mengutip pendapat Lipsky (1983) serta Utoh dan Suttie (1983) menyatakan bahwa antibiotik Sefalosporin mempunyai struktur N-metiltiotetrasol pada rantai sampingnya dan rantai inilah yang sangat berpengaruh pada pembentukan faktor-faktor pembekuan darah. Diduga bahwa N-metiltiotetrasol menghambat karboksilasi asam glutamat, suatu tahap pembentukan faktor pembekuan darah yang sangat tergantung pada vitamin K. Mekanisme terjadinya masih belum dapat dijelaskan, walaupun secara invitro hambatan terhadap vitamin K karboksilase, dapat disebabkan oleh antibiotik Sefalosporin atau oleh N-metiltiotetrasol sendiri.

Penggunaan faktor pembekuan darah secara berlebihan sering terdapat pada keadaan sindroma DIC (Disseminated Intravascular Coagulation), biasanya didapatkan hasil PPT dan APTT yang memanjang (Kociba, 1974; Dodds, 1977) karena menurut Hougie dan Moser (1974) yang dikutip oleh Jones dkk., (1976) bahwa DIC menyebabkan terpakainya Faktor I, II, V dan VIII secara berlebihan di daerah sirkulasi yang

tersebar, akibatnya timbul bekuan - bekuan kecil yang menyumbat pembuluh - pembuluh darah tepi.

Adanya hambatan terhadap satu atau lebih faktor pembekuan darah tertentu dalam sirkulasi peredaran darah, misalnya konsentrasi Heparin yang terdapat dalam darah cukup tinggi. Heparin sebagai antikoagulan mempunyai mekanisme kerja menghambat Faktor IX aktif, Faktor XI aktif dan trombin (Gentry dan Downie, 1977; Duncan dan Prasse, 1977).



BAB III

BAHAN DAN CARA KERJA

1. Bahan Penelitian

a. Sampel yang Diperiksa

Sampel yang diperiksa berupa plasma yang diperoleh dari 28 ekor Kelinci betina yang sehat, berumur 4-5 bulan, berwarna putih, bermata merah, dengan berat badan 1,5-2,5 kg. yang dibeli dari seorang peternak di daerah Batu-Malang.

Agar diperoleh sampel yang representatif, sebelum diadakan perlakuan, diawali pemeriksaan pendahuluan terhadap faktor-faktor pembekuan darah Kelinci percobaan, untuk mengetahui secara pasti Kelinci-kelinci tersebut tidak menderita kelainan bawaan.

b. Bahan Kimia yang Diperlukan

Antibiotik Viccillin injeksi 500 mg.

Aquabidest steril.

Alkohol 70 %.

Antikoagulan Natrium sitrat 3,8 %.

Ortho Brain Thromboplastin.

Ortho Activated PTT Reagen.

Ortho Ca-klorit 0,02 M.

Ortho Plasma Coagulation Control.

c. Alat-alat yang Digunakan

Kandang ukuran 45 X 30 X 40 cm, sebanyak 28 buah.

Sprit disposibel 2,5 ml.

Tabung reaksi dengan penutup karet.

Alat pemusing dan tabung pemusing.

Rak tabung.

Tabung gelas 10 X 75 mm.

Pipet berskala 0,1 ml, 0,2 ml dan 0,5 ml.

Stopwatch.

Waterbath.

2. Lokasi dan Lama Penelitian

Pelaksanaan penelitian ini dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya. Kegiatan ini dilaksanakan mulai tanggal 19 Mei 1987 sampai dengan tanggal 4 Juli 1987.

3. Cara Kerja

a. Perlakuan pada Kelinci

Sebanyak 28 ekor Kelinci betina, masing-masing ditimbang terlebih dahulu dan dicatat berat badannya, kemudian dilakukan pembagian secara random menjadi 4 kelompok dan masing-masing kelompok terdiri dari 7 ekor Kelinci.

Kelompok T_0 , sebagai kontrol, Kelinci disuntik aquabidest steril (tanpa Ampisilin).

Kelompok T₁, Kelinci disuntik Ampisilin 15 mg/kg BB.
Kelompok T₂, Kelinci disuntik Ampisilin 30 mg/kg BB.
Kelompok T₃, Kelinci disuntik Ampisilin 60 mg/kg BB.
Penyuntikan dilakukan setiap hari dengan interval 24 jam, selama 5 hari, secara intra muskuler. Pemberian makanan sehari sebanyak 3 kali secara ad libitum.

b. Pengambilan Sampel

Darah diambil dari vena aurikularis dengan spuit steril sebanyak 2,25 ml. Ditampung dalam tabung reaksi dengan penutup karet, yang sudah berisi anti-koagulan Natrium sitrat 3,8 % sebanyak 0,25 ml, kemudian segera diperiksa di laboratorium. Sebelumnya darah tersebut dipusingkan dengan kecepatan 2500 rpm selama 10 menit, plasma diambil dan dipisahkan dalam tabung reaksi yang bersih.

c. Pemeriksaan Sampel

Pemeriksaan PPT digunakan untuk memeriksa kekurangan faktor-faktor pembekuan darah ekstrinsik, yaitu faktor I, II, V, VII, X.

Cara Kerja :

1. Persiapan Bahan

Ortho Brain Thromboplastin dan Ortho Plasma Coagulation Control dikeluarkan dari tempat penyimpanannya 2^o - 8^oC, dibiarkan dahulu pada suhu kamar kemudian masing-masing diencerkan dengan 5 ml Aquabidest steril dan 1 ml Aquabidest steril.

Setelah itu disiapkan dalam waterbath 37°C selama 5-10 menit, sebelum dikerjakan.

2. Pemeriksaan Kontrol Plasma dan Sampel Plasma

Tabung 10 X 75 mm untuk kontrol plasma disiapkan dulu dalam waterbath 37°C , selama 1-2 menit, setelah itu dimasukkan 0,1 ml kontrol plasma ke dalamnya, dan dibiarkan pada 37°C , selama 2 menit. Selanjutnya ditambahkan 0,2 ml Ortho Brain Thromboplastin, bersamaan dengan itu stopwatch dijalankan, 5 detik kemudian tabung digoyang-goyang dan diangkat tiap 5 detik, dilihat pembekuan pertama yang terjadi, segera stopwatch dihentikan, dan dicatat waktunya.

Demikian cara diatas diulang untuk sampel plasma.

Pemeriksaan APTT digunakan untuk memeriksa kekurangan faktor-faktor pembekuan darah intrinsik, yaitu faktor I, II, V, VIII, IX, X, XI, XII.

Cara Kerja :

1. Persiapan Bahan

Ortho Plasma Coagulation Control dikeluarkan dari tempat penyimpanannya $2^{\circ} - 8^{\circ}\text{C}$, dibiarkan dahulu pada suhu kamar, kemudian diencerkan dengan 1 ml Aquabidest steril. Setelah itu, bersamaan dengan Ortho Activated PTT Reagen dan Ortho Ca-klorit 0,02 M disiapkan dalam waterbath 37°C selama 5-10 menit, sebelum dikerjakan.

2. Pemeriksaan Kontrol Plasma dan Sampel Plasma

Tabung 10 X 75 mm untuk kontrol plasma disiapkan dulu dalam waterbath 37°C , selama 1 - 2 menit, setelah itu dimasukkan 0,1 ml kontrol plasma dan 0,1 ml Ortho Activated PTT Reagen, dibiarkan pada 37°C , selama 2 menit. Selanjutnya ditambahkan 0,1 ml Ortho Ca-klorit 0,02 M, bersamaan dengan itu stopwatch dijalankan, kira-kira 25 detik kemudian tabung digoyang-goyang sambil dilihat pembekuan pertama yang terjadi, segera stopwatch dihentikan dan dicatat waktunya.

Demikian cara diatas diulang untuk sampel plasma.

4. Rancangan Percobaan dan Analisis Data

Rancangan Percobaan yang digunakan Rancangan Acak Lengkap dan data yang diperoleh dari pemeriksaan dianalisis dengan cara Sidik Ragam (Analisis Variansi) (Steel dan Torrie, 1980). Pengujian dilakukan pada kedua pihak, sehingga pasangan hipotesis nol dan hipotesis alternatif yang akan diuji adalah :

a. H_0 : Tidak ada pengaruh perlakuan Ampisilin parenteral terhadap faktor pembekuan darah ekstrinsik (pemeriksaan PPT) pada Kelinci.

H_1 : Ada pengaruh perlakuan Ampisilin parenteral terhadap faktor pembekuan darah ekstrinsik (pemeriksaan PPT) pada Kelinci.

b. H_0 : Tidak ada pengaruh perlakuan Ampisilin parenteral terhadap faktor pembekuan darah intrinsik (pemeriksaan APTT) pada Kelinci.

H_1 : Ada pengaruh perlakuan Ampisilin parenteral terhadap faktor pembekuan darah intrinsik (pemeriksaan APTT) pada Kelinci.

Sidik Ragam yang diperoleh adalah :

Sumber Keragaman (SK)	Derajat Bebas (db)	Jumlah Kwadrat (JK)	Kwadrat Tengah (KT)
Perlakuan (P)	$t - 1$	$r \sum_1 (\bar{Y}_{1.} - \bar{Y}_{..})^2$	$\frac{r \sum_1 (\bar{Y}_{1.} - \bar{Y}_{..})^2}{t - 1}$
Sisa (S)	$t(r-1)$	$\sum_{1j} (Y_{1j} - \bar{Y}_{1.})^2$	$\frac{\sum_{1j} (Y_{1j} - \bar{Y}_{1.})^2}{t(r - 1)}$
Total (T)	$rt - 1$	$\sum_{1j} (Y_{1j} - \bar{Y}_{..})^2$	$\frac{\sum_{1j} (Y_{1j} - \bar{Y}_{..})^2}{rt - 1}$

F hitung yang diperoleh = $\frac{KTP}{KTS}$

Kriteria pengujian adalah :

H_0 diterima jika F hitung $<$ F tabel_{0,05}

H_0 ditolak jika F hitung \geq F tabel_{0,05}

Apabila hasil pengujian menyatakan ada pengaruh perlakuan Ampisilin yang nyata terhadap faktor-faktor pembekuan darah, maka pengujian dilanjutkan dengan Uji Duncan.

BAB IV

HASIL PENELITIAN

1. Faktor Pembekuan Darah Ekstrinsik

Setelah dilakukan pemeriksaan PPT untuk menguji faktor pembekuan darah ekstrinsik, ternyata didapatkan harga rata-rata PPT pada T_0 kontrol 12,44 detik, pada T_1 13,41 detik, pada T_2 13,16 detik dan pada T_3 14,53 detik.

Dari perhitungan statistik diperoleh F hitung lebih kecil dari F tabel pada tingkat signifikansi 5 %.

Dengan demikian hipotesis nol diterima dan hipotesis alternatifnya ditolak, artinya tidak ada pengaruh pemberian Ampisilin parenteral terhadap faktor pembekuan darah ekstrinsik pada Kelinci. Untuk perhitungan selengkapnya lihat lampiran 1.

2. Faktor Pembekuan Darah Intrinsik

Demikian pula halnya dengan pemeriksaan APTT yang digunakan untuk menguji faktor pembekuan darah intrinsik, didapatkan harga rata-rata APTT pada T_0 kontrol 38,71 detik, pada T_1 41,00 detik, pada T_2 45,16 detik dan pada T_3 44,69 detik.

Dari perhitungan statistik diperoleh F hitung lebih kecil dari F tabel pada tingkat signifikansi 5 %.

Dengan demikian hipotesis nol diterima dan hipotesis alternatifnya ditolak, artinya tidak ada pengaruh pemberian

Ampisilin parenteral terhadap faktor pembekuan darah intrinsik pada Kelinci. Untuk perhitungan selengkapnya lihat lampiran 2.

Tabel 2. Harga rata-rata pemeriksaan PPT dan APTT.

Dosis (mg/kg BB/hr)	PPT (detik)	APTT (detik)
0	12,44	38,71
15	13,41	41,00
30	13,16	45,16
60	14,53	44,69

BAB V

PEMBAHASAN

Dari data hasil penelitian pada kelompok percobaan dengan dosis Ampisilin berturut-turut 15 mg/kg BB/hr, 30 mg/kg BB/hr, 60 mg/kg BB/hr, selama 5 hari, ternyata tidak menunjukkan adanya pengaruh yang cukup berarti pada pemeriksaan PPT maupun APTT. Dengan demikian dapat dikatakan bahwa Ampisilin parenteral yang diberikan tidak memberikan pengaruh yang bermakna terhadap faktor pembekuan darah ekstrinsik maupun intrinsik.

Penulis menduga bahwa tidak berpengaruhnya faktor-faktor pembekuan darah oleh Ampisilin parenteral, mungkin disebabkan karena Ampisilin tidak mempunyai rantai samping N-metiltiotetrasol seperti halnya Sefalosporin, yang dapat menghambat karboksilasi asam glutamat, sehingga pembentukan faktor pembekuan darah tidak terganggu. Secara invitro N-metiltiotetrasol memang dapat menghambat karboksilasi asam glutamat, tetapi oleh Baxter dkk., (1985) dikatakan bahwa hambatan yang ditimbulkan terhadap karboksilasi asam glutamat secara invitro mungkin diperlukan konsentrasi 50% lebih tinggi dari invivo. Ternyata tidak saja antibiotik beta-laktam yang mempunyai rantai samping N-metiltiotetrasol yang dapat mengganggu pembentukan faktor-faktor pembekuan darah II, VII, IX, X, melainkan ada pula antibiotik beta-laktam lain yang tidak mempunyai rantai samping N-metiltiotetrasol tetapi dapat menyebabkan hipoprotrombinemia.

Walaupun angka kejadiannya cukup rendah, hal ini sudah tercermin pada hasil penelitian yang dilakukan oleh Baxter dkk., (1985) terhadap Tobramisin dan Klindamisin yang memberikan hasil pemeriksaan PPT dan APTT yang memanjang.

Disamping itu penulis juga menduga bahwa konsentrasi Ampisilin dalam plasma yang tinggi menyebabkan Ampisilin yang masuk ke sirkulasi enterohepatik juga relatif tinggi, sehingga ada kemungkinan terjadi defisiensi vitamin K yang dapat mengganggu pembentukan faktor-faktor pembekuan darah yang tergantung pada kehadiran vitamin K. Vitamin K sangat dibutuhkan oleh hati untuk mengkatalisis pembentukan Faktor VII, IX, X dan terutama Faktor II. Tidak adanya vitamin K sering menimbulkan hipoprotrombinemia dan hipoprotrombinemia sering pula ditunjukkan oleh hasil pemeriksaan PPT dan APTT yang memanjang.

Beberapa sarjana mempunyai pendapat yang berbeda-beda tentang mekanisme terjadinya hipoprotrombinemia, diantaranya yang disebabkan oleh antibiotik Sefalosporin. Menurut Neuhe (1983) dan Wodd dkk., (1983) yang dikutip oleh Babiak dan Rybak (1986) bahwa terjadinya hipoprotrombinemia diduga sebagai akibat dari adanya hambatan pembentukan vitamin K₂ oleh normal flora dalam saluran pencernaan. Namun mekanisme ini tidak dapat menjelaskan mengapa ada antibiotik Sefoksitin yang mempunyai aktivitas hampir sama dengan antibiotik Sefalosporin yang lain ternyata tidak menyebabkan hipoprotrombinemia.

Dosis Ampisilin yang digunakan pada penelitian ini, ternyata tidak mempengaruhi pembentukan faktor-faktor pembekuan darah. Ini bukan berarti bahwa Ampisilin tidak menyebabkan gangguan penghentian perdarahan, karena kesulitan penghentian perdarahan masih ditunjang oleh faktor trombosit dan dinding pembuluh darah yang saling bekerja sama dengan erat. Rupanya kesulitan penghentian perdarahan karena antibiotik Ampisilin parenteral disebabkan oleh hambatan fungsi trombosit. Hal ini sesuai dengan pendapat yang dikemukakan Brown dkk., (1976) yang mengatakan bahwa semua antibiotik golongan Penisilin mempunyai struktur dasar inti 6-APA yang sama, maka kemungkinan semua senyawa penisilin mempunyai kemampuan yang sama untuk menghambat fungsi trombosit. Hambatan fungsi trombosit tampak pada pemberian dosis tinggi Penisilin G, Ampisilin dan Metisilin. Hal ini juga tampak pada Tikarsilin yang diteliti oleh Natelson dkk., (1979).

Babiak dan Rybak (1986) juga menyatakan bahwa pemberian dosis tinggi Penisilin G, Ampisilin, Tikarsilin, Karbenisilin, Meslosilin, Aslosilin, Piperasilin dan Apalsilin menyebabkan gangguan fungsi trombosit yang disertai perpanjangan BT, tanpa mempengaruhi fungsi faktor pembekuan darah (PPT dan APTT normal) pada manusia.

Ampisilin dan Karbenisilin keduanya merupakan Penisilin semi sintetik. Shattil dkk., (1980) telah mempelajari efek gangguan fungsi trombosit yang disebabkan oleh Penisilin G dan Karbenisilin secara invitro. Disamping

itu Brown dkk., (1974) juga menyatakan bahwa Karbenisilin secara invitro dapat menghambat pembekuan darah dan perubahan tersebut disebabkan karena Karbenisilin mempengaruhi fungsi trombosit, sedang faktor pembekuan darahnya tidak mengalami perubahan secara nyata.

Dari uraian diatas penulis berpendapat bahwa Ampisilin yang diberikan parenteral dengan dosis sangat tinggi dan dalam waktu yang lama, dapat mempengaruhi pembentukan faktor pembekuan darah, tetapi perubahan ini tidak memberikan pengaruh yang cukup berarti bila dibandingkan dengan perubahan yang diberikan terhadap trombosit.



BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

Pada penelitian ini ternyata Viccillin (Ampisilin) parenteral yang diberikan pada Kelinci tidak mempengaruhi hasil pemeriksaan PPT dan APTT, atau dengan kata lain Viccillin tidak memberikan pengaruh yang bermakna pada faktor-faktor pembekuan darah ekstrinsik dan intrinsik.

Pemberian Viccillin dinyatakan tidak mempengaruhi faktor pembekuan darah, namun bukan berarti tidak ada pengaruh terhadap kesulitan penghentian perdarahan. Hal ini mengingat masih adanya faktor-faktor lain seperti trombosit dan dinding pembuluh darah yang saling bekerja sama.

Untuk lebih menyempurnakan penelitian ini, kiranya perlu dilakukan penelitian-penelitian lebih lanjut, antara lain perhitungan jumlah trombosit dan BT.

Kiranya perlu juga diadakan penelitian mengenai pengaruh antibiotik beta-laktam yang lain, misalnya golongan Sefalosporin untuk mengetahui sejauh mana pengaruh-pengaruhnya terhadap faktor pembekuan darah.

Walaupun tidak semua penderita akan mengalami kesulitan pembekuan darah, sebaiknya dianjurkan untuk mengadakan penjaagaan yang ketat dan penyesuaian dosis yang lebih teliti bagi penderita dengan faktor resiko perdarahan cukup tinggi. Terutama juga bagi penderita yang mengalami kegagalan fungsi ginjal.

RINGKASAN

Antibiotik beta-laktam telah lama menjadi tulang punggung pengobatan antimikroba di dunia kedokteran umum maupun kedokteran hewan sejak pertama kali ditemukannya Penisilin sebagai antibiotik.

Beberapa jenis antibiotik beta-laktam ternyata mempunyai efek samping hematologik, antara lain hambatan fungsi trombosit dan langkah-langkah pembekuan darah. Keadaan ini tentunya sangat membahayakan penderita yang mendapatkan pengobatan antibiotik beta-laktam, kemudian dilakukanlah suatu penelitian untuk mengetahui efek gangguan faktor-faktor pembekuan darah karena Ampisilin sebagai salah satu anggota antibiotik beta-laktam.

Untuk keperluan penelitian ini, digunakan 28 ekor Kelinci betina sebagai hewan percobaan yang disuntik Viccillin secara intra muskuler dengan dosis masing-masing 15 mg/kg BB/hr, 30 mg/kg BB/hr dan 60 mg/kg BB/hr, selama 5 hari.

Adanya gangguan faktor-faktor pembekuan darah diperiksa melalui pemeriksaan PPT dan APTT untuk mengetahui gangguan faktor pembekuan darah ekstrinsik dan intrinsik.

Rancangan percobaan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Rancangan Acak Lengkap dan data yang diperoleh dianalisis dengan Sidik Ragam, ternyata didapatkan F hitung PPT 1,279 dan F hitung APTT 1,505, keduanya lebih kecil dari tingkat signifikansi 5 %, yaitu 3,01.

Disimpulkan bahwa Viccillin parenteral yang digunakan pada penelitian ini dengan dosis 15 mg/kg BB/hr, 30 mg/kg BB/hr dan 60 mg/kg BB/hr, selama 5 hari, ternyata tidak mempengaruhi faktor-faktor pembekuan darah pada Kelinci.



DAFTAR PUSTAKA

- Babiak, L.M. and M.J. Rybak. 1986. Hematological Effects Associated with Beta - Laktam Use. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy*. 20 (11) : 833 - 836.
- Baxter, J.G., D.A. Marble, L.R. Whitfield, P.B. Wels, P. Walczak, J.J. Schentag. 1985. Clinical Risk Factors for Prolonged PT/PTT in Abdominal Sepsis Patients Treated with Moxalactam or Tobramycin Plus Clindamycin. *Ann. Surg.* 201 (1) : 96 - 102.
- Black, W.D. 1976. Serum Ampicillin Levels In The Calf : Influence of Dosage, Route of Administration and Dosage Form. *Can. J. Comp. Med.* 40 (4) : 431 - 345.
- Brander, G.C. and D.H. Pugh. 1971. *Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics*. 2nd.Ed. Bailliere. Tindall. London. 369 - 386.
- ✓ Breazile, J.E. 1971. Blood. In : *Textbook of Veterinary Physiology*. Lea and Febiger. Philadelphia. 204 - 224.
- Brown, C.H., E.A. Natelson, M.W. Bradshaw, T.W. Williams and C.P. Alfrey. 1974. The Hemostatic Defect Produced by Carbenicillin. *The New England Journal of Medicine*. 291 (6) : 265 - 270.
- Brown, C.H., E.A. Natelson, M.W. Bradshaw, T.W. Williams and C.P. Alfrey. 1976. Defective Platelet Function Following The Administration of Penicillin Compounds. *Blood*. 47 (6) : 949 - 956.
- Dodds, W.J. 1977. The Diagnosis, Management and Treatment of Bleeding Disorders. Part II. *Modern Veterinary Practice*. 58 (9) : 756 - 762.
- Duncan, J.R. and K.W. Prasse. 1977. *Veterinary Laboratory Medicine : Clinical Pathology*. 1st.Ed. The Iowa State University Press, Ames, Iowa. 68 - 78.

- Fainstein, V., G.P. Bodey, K.B. McCredie, M.J. Keating, E.H. Estey, R. Bolivar and L. Elting. 1983. Coagulation Abnormalities Induced by Beta-Laktam Antibiotics in Cancer Patients. *The Journal of Infectious Diseases*. 148 (4) : 745 - 750.
- Gan, V.H.S. 1980. Penisilin dan Sefalosporin. *Farmakologi dan Terapi*. Edisi 2. Bag. Farmakologi Fakultas Kedokteran U.I. Jakarta. 498 - 526.
- Ganong, W.F. 1979. *Fisiologi Kedokteran*. Terjemahan Dharma, A. Edisi 9. EGC. Jakarta. 497 - 513.
- Gentry, P.A. and H.G. Downie. 1977. Blood Coagulation. In : Swenson, M.J. (Ed). *Duke's Physiology of Domestic Animals*. 9th. Ed. Cornell University Press. Ithaca, London. 36 - 47.
- ✓ Guyton, A.C. 1976^a. *Buku Teks Fisiologi Kedokteran*. Bagian I. Terjemahan Dharma, A. dan P. Lukmanto. Edisi 5. EGC. Jakarta. 130 - 147.
- _____ . 1976^b. *Buku Teks Fisiologi Kedokteran*. Bagian II. Terjemahan Dharma, A. dan P. Lukmanto. Edisi 5. EGC. Jakarta. 433 - 441.
- Hall, D.E. 1972. *Blood Coagulation and Its Disorders in The Dog*. Bailliere. Tindall. London. 54 - 65.
- Huber, W.G. 1977. Penicillins. In : Jones, L.M., N.H. Booth, L.E. McDonald. (Eds). *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 4th. Ed. Oxford and IBH Publishing Co., New Delhi. 912 - 928.
- Jawetz, E. 1982. Penicillins and Cephalosporins. In : Katzung, B.G. (Ed). *Basic and Clinical Pharmacology*. Lange Medical Publications, Los Altos, California. 487 - 492.
- Johnson, G.J., G.H.R. Rao and J.G. White. 1978. Platelet Dysfunction Induced by Parenteral Carbenicillin and

Ticarcillin. *Am. J. of Pathology*. 91 (1) : 85 - 106.

Jones, D.R.E., H.R. Denny and P.C. Mallowney. 1976. Disseminated Intravascular Coagulation in The Dog : A Case Report. *J. of Small Anim. Pract.* 17 (6) : 387 - 390.

Kirk, R.W. 1974. *Current Veterinary Therapy V. Small Animal Practice*. W.B. Saunders Co., Philadelphia. 1010 - 1016.

Kociba, G.J. 1974. Hemostatic Defects. In : Kirk, R.W. (Ed). *Current Veterinary Therapy V. Small Animal Practice*. W.B. Saunders Co., Philadelphia. 359 - 364.

Mandell, G.L. and M.A. Sande. 1975. Antimicrobial Agents (continued) : Penicillins and Cephalosporins. In : Gilman, A.G., L.S. Goodman and A. Gilman. (Eds). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 6th Ed. Macmillan Publishing Co., New York. 1126 - 1150.

Natelson, E.A., C.H. Brown III, M.W. Bradshaw, C.P. Alfrey and T.W. Williams. 1976. Influence of Cephalosporin Antibiotics on Blood Coagulation and Platelet Function. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 9 (1): 91 - 93.

Natelson, E.A., W.T. Siebert, T.W. Williams and M.W. Bradshaw. 1979. Combined Effects of Ticarcillin and Cefazolin on Blood Coagulation and Platelet Function. *Am. J. of Med. Sci.* 278 (3) : 217 - 221.

Packham, M.A. and J.F. Mustard. 1977. Clinical Review : Clinical Pharmacology of Platelets. *Blood*. 50 (4) : 555 - 573.

Parry, B. 1985. Evaluation of Haemostatic Disorders in Dogs and Cats. *Vet. Ann.* 25 : 302 - 317.

Rowell, H.C. 1969. Blood Coagulation and Hemorrhagic Disorders. In : Medway, W., J.E. Prier, J.S. Wilkinson

- (Eds). A Textbook of Veterinary Clinical Pathology. The Williams and Wilkins Co., Baltimore. 247 - 281.
- ✓ Schalm, O.W., N.C. Jain and E.J. Carroll. 1975. Veterinary Hematology. 3rd.Ed. Lea and Febiger. Philadelphia. 284 - 300, 336 - 355, 720 - 721.
- Seegers, W.H. 1970. Coagulation of Blood. In : Swenson, M.J. (Ed). Duke's Physiology of Domestic Animals. 8th.Ed. Cornell University Press. Ithaca. London. 62 - 76.
- Selwyn, S. 1980. The Beta-Lactam Antibiotics : Penicillins and Cephalosporins in Perspective. 1st.Ed. Hodder and Stoughton. London. 34 - 37.
- Shattil, S.J., J.S. Bennett, M. McDonough and J. Turnbull. 1980. Carbenicillin and Penicillin G Inhibit Platelet Function Invitro by Impairing The Interaction of Agonists with The Platelet Surface. J. Clin. Invest. 65 : 329 - 337.
- Siegmund, O.H. 1979. The Merck Veterinary Manual. 5th.Ed. Merck and Co., Rahway. USA. 38 - 42.
- Steel, R.G.D. and J.H. Torrie. 1980. Principles and Procedures of Statistics. A Biometrical Approach. 2nd.Ed. Mc Graw Hill Book Company.

Lampiran 1.

Tabel 3. Hasil pemeriksaan PPT (Faktor pembekuan darah ekstrinsik) akibat Ampisilin parenteral pada Ke - linci dalam satuan detik.

ulangan	T ₀ Kontrol	T ₁ 1X dosis	T ₂ 2X dosis	T ₃ 4X dosis	
1	12,8	15,0	13,5	13,8	
2	10,4	12,3	16,6	17,8	
3	14,0	13,5	14,6	18,2	
4	12,8	10,6	11,8	11,8	
5	11,7	14,4	12,6	12,5	
6	13,4	11,3	10,8	14,6	
7	12,0	16,8	12,2	13,0	
Total	87,1	93,9	92,1	101,7	= 374,8
Rata-rata	12,44	13,41	13,16	14,53	

Perhitungan PPT

$$\begin{aligned}
 \text{JKT} &= 12,8^2 + 10,4^2 + \dots + 13,0^2 - \frac{374,8^2}{28} \\
 &= 5131,1 - 5016,966 \\
 &= 114,134
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{JKP} &= \frac{87,1^2 + 93,9^2 + 92,1^2 + 101,7^2}{7} - \frac{374,8^2}{28} \\
 &= 5032,703 - 5016,966 \\
 &= 15,737
 \end{aligned}$$

Lampiran 1 (lanjutan).

$$\begin{aligned} \text{JKS} &= \text{JKT} - \text{JKP} \\ &= 114,134 - 15,737 \\ &= 98,397 \end{aligned}$$

Tabel 4. Sidik Ragam.

Sumber Keragaman	db	JK	KT	F _{hitung}	F _{tabel}	
					0,05	0,01
Perlakuan	3	15,737	5,2457	1,279	3,01	4,72
Sisa	24	98,397	4,0999			
Total	27	114,134				

Ternyata F hitung lebih kecil dari tingkat signifikansi 5 % maupun 1 %, sehingga hipotesis nol diterima.

Artinya :

Tidak ada pengaruh pemberian Ampisilin parenteral terhadap faktor pembekuan darah ekstrinsik pada Kelinci.

Lampiran 2.

Tabel 5. Hasil pemeriksaan APTT (Faktor pembekuan darah intrinsik) akibat Ampisilin parenteral pada Ke-
linci dalam satuan detik.

ulangan	T ₀ Kontrol	T ₁ 1X dosis	T ₂ 2X dosis	T ₃ 4X dosis	
1	38,4	34,7	48,0	44,9	
2	42,2	41,3	45,8	33,4	
3	32,0	39,4	55,8	41,0	
4	45,6	50,6	39,6	50,4	
5	35,0	46,0	34,4	48,4	
6	40,0	42,8	41,8	37,8	
7	37,8	32,2	50,7	56,9	
Total	271,0	287,0	316,1	312,8	= 1186,9
Rata-rata	38,71	41,00	45,16	44,69	

Perhitungan APTT

$$\begin{aligned}
 JKT &= 38,4^2 + 42,2^2 + \dots + 56,9^2 - \frac{1186,9^2}{28} \\
 &= 51566,05 - 50311,843 \\
 &= 1254,207
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 JKP &= \frac{271,0^2 + 287,0^2 + 316,1^2 + 312,8^2}{7} - \frac{1186,9^2}{28} \\
 &= 50510,436 - 50311,843 \\
 &= 198,593
 \end{aligned}$$

Lampiran 2 (lanjutan).

$$\begin{aligned} \text{JKS} &= \text{JKT} - \text{JKP} \\ &= 1254,207 - 198,593 \\ &= 1055,614 \end{aligned}$$

Tabel 6. Sidik Ragam.

Sumber Keragaman	db	JK	KT	F _{hitung}	F _{tabel}	
					0,05	0,01
Perlakuan	3	198,593	66,1977	1,505	3,01	4,72
Sisa	24	1055,614	43,9839			
Total	27	1254,207				

Ternyata F_{hitung} lebih kecil dari tingkat signifikansi 5 % maupun 1 %, sehingga hipotesis nol diterima.

Artinya :

Tidak ada pengaruh pemberian Ampisilin parenteral terhadap faktor pembekuan darah intrinsik pada Kelinci.