

SKRIPSI

**PENGARUH PEMBERIAN KANAMYCIN SULFATE TERHADAP
KADAR NITROGEN UREA DAN KREATININ SERUM
KELINCI (*Oryctolagus cuniculus*)**



OLEN :

APRIL SOEWARDONO
NGANJUK – JAWA TIMUR

**FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

1993

PENGARUH PEMBERIAN KANAMYCIN SULFATE TERHADAP
KADAR NITROGEN UREA DAN KREATININ SERUM
KELINCI (*Oryctolagus cuniculus*)

April Soewardono

INTISARI

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui sampai sejauh mana pengaruh dosis dan lama pemberian Kanamycin Sulfate terhadap kadar nitrogen urea (BUN) dan kreatinin serum kelinci, sehingga dapat diketahui kemungkinan efek samping Kanamycin Sulfate terhadap fungsi ginjal.

Pada penelitian ini digunakan 12 ekor Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) jantan dan betina dengan berat badan antara 1,10 - 1,80 kilogram. Setelah masa adaptasi selama 7 hari, secara acak kelinci tersebut dibagi dalam tiga kelompok, sehingga masing-masing kelompok terdiri dari empat ekor kelinci. Kelompok I (kontrol) disuntik NaCl fisiologis. Kelompok II disuntik Kanamycin Sulfate dengan dosis 15 mg / kg berat badan. Kelompok III disuntik Kanamycin Sulfate dengan dosis 30 mg / kg berat badan. Penyuntikan dilakukan secara intramuskuler, sekali sehari dan dilakukan selama 14 hari. Pengambilan sampel darah dari vena *auricularis media*, pada hari ke 0 (sebelum penyuntikan), ke 7 dan ke 14. Setiap selesai pengambilan sampel darah, dilakukan pemeriksaan laboratorium untuk mengetahui kadar BUN dan kreatinin serum. Rancangan yang digunakan adalah Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan metode Petak Terbagi (Split-plot). Hasil analisis statistik terhadap kadar BUN menunjukkan bahwa Kanamycin Sulfate dengan dosis 30 mg/kg berat badan berpengaruh nyata diantara kelompok ($p < 0,05$), sedangkan dosis 15 mg/kg berat badan tidak berbeda dengan kontrol. Pemberian Kanamycin Sulfate selama 7 hari dan 14 hari berpengaruh sangat nyata terhadap kadar BUN ($p < 0,01$). Pemberian Kanamycin Sulfate dengan dosis 15 mg/kg berat badan dan dosis 30 mg/kg berat badan tidak berpengaruh nyata terhadap kadar kreatinin serum ($p > 0,05$), sedangkan pemberian selama 7 hari dan 14 hari berpengaruh nyata ($p < 0,05$). Interaksi dosis dan lama pemberian tidak berpengaruh nyata terhadap kadar nitrogen urea (BUN) maupun kreatinin serum ($p > 0,05$).

DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Rata-rata dan Simpangan Baku Kadar BUN Kelinci Setelah Pemberian Kanamycin Sulfate Dengan Dosis dan Lama Pemberian Berbeda (mg/dl).....	20
2. Rata-rata dan Simpangan Baku Kadar Kreatinin Serum Kelinci Setelah Pemberian Kanamycin Sulfate Dengan Dosis dan Lama Pemberian Berbeda (mg/dl).....	21

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Halaman
1. Rumus Menghitung Volume Suntikan Intramuskuler Kanamycin Sulfate.....	34
2. Metoda Pemeriksaan Kadar BUN Cara Reaksi Berthelot.....	35
3. Metoda Pemeriksaan Kadar Kreatinin Serum Cara Reaksi Jaffe.....	36
4. Persentase Peningkatan Rata-rata Kadar BUN Setelah Pemberian Kanamycin Sulfate	37
5. Persentase Peningkatan Rata-rata Kadar Kreatinin Serum Setelah Pemberian Kanamycin Sulfate.....	38
6. Hasil Pemeriksaan Kadar BUN pada Berbagai Pengamatan (mg/dl).....	40
7. Hubungan Dosis dan Lama Pemberian Kanamycin Sulfate Terhadap Kadar BUN.....	41
8. Analisis Data dan Sidik Ragam Kadar BUN.....	42
9. Perbedaan Antar Perlakuan Dosis Pemberian Kanamycin Sulfate Terhadap Kadar BUN Dengan Uji Beda Nyata Terkecil/BNT (5%).....	46
10. Perbedaan Antar Perlakuan Lama Pemberian Kanamycin Sulfate Terhadap Kadar BUN Dengan Uji Beda Nyata Terkecil/BNT (5%).....	47
11. Hasil Pemeriksaan Kadar Kreatinin Serum pada Berbagai Pengamatan (mg/dl).....	48
12. Hubungan Dosis dan Lama Pemberian Kanamycin Sulfate Terhadap Kadar Kreatinin Serum.....	49
13. Analisis Data dan Sidik Ragam Kadar Kreatinin Serum.....	50
14. Perbedaan Antar Perlakuan Lama Pemberian Kanamycin Sulfate Terhadap Kadar Kreatinin Serum Dengan Uji Beda Nyata Terkecil / BNT (5%).....	54

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Rumus Bangun Kanamycin.....	5
2. Biosintesis Urea.....	11
3. Biosintesis Kreatin dan Kreatinin.....	13
4. Alat-alat dan Bahan-bahan untuk Perlakuan Terhadap Hewan Percobaan.....	55
5. Pengambilan Sampel Darah dari Vena <i>Auricularis Media</i>	56
6. Alat-alat dan Bahan-bahan untuk Pemeriksaan Kadar BUN Cara Reaksi Berthelot.....	57
7. Alat-alat dan Bahan-bahan untuk Pemeriksaan Kadar Kreatinin Serum Cara Reaksi Jaffe.....	58

BAB I

PENDAHULUAN

Latar Belakang Masalah

Pembangunan bidang peternakan di Indonesia tidak lepas dari prinsip ekonomi, yaitu mencari keuntungan yang optimal dengan biaya yang rendah. Guna memperoleh tingkat produksi yang tinggi, pada saat ini di bidang peternakan telah dikenal adanya Panca Usaha Peternakan yang meliputi: penggunaan dan pemeliharaan bibit unggul, pengadaan dan pembuatan kandang yang memenuhi syarat kesehatan, pengadaan dan pemberian ransum pakan yang mengandung gizi tinggi dan memenuhi syarat kesehatan, serta dapat mencegah, mengawasi dan mengendalikan penyakit, terampil dalam memasarkan hasil ternak dan menguasai manajemennya (Sarwono, 1989).

Kelima hal tersebut di atas tidak boleh diabaikan dalam upaya mencapai sasaran pembangunan bidang peternakan. Untuk memenuhi kebutuhan protein hewani bagi masyarakat Indonesia dapat ditunjang dengan beternak kelinci karena kelinci merupakan sumber protein yang murah, dan merupakan salah satu penganeka-ragaman usaha peternakan yang sedang digalakkan (Smith dan Mangkoewidjojo, 1988).

Meskipun pemeliharaan kelinci itu relatif mudah, tetapi tidak terlepas dari ancaman suatu penyakit yang tentunya tidak kita inginkan. Untuk mengatasi hal itu,

maka peternak dan instansi yang bersangkutan harus mengetahui seluk beluk penyakit dan cara mengendalikannya. Alternatif yang dapat ditempuh berkaitan dengan pengobatan penyakit kelinci, terutama yang disebabkan infeksi bakteri adalah pemberian antibiotika (Sarwono, 1989).

Penggunaan obat antibiotika di bidang kedokteran dalam upaya penyembuhan penyakit masih sangat luas, baik untuk manusia maupun hewan. Salah satu antibiotika yang dapat digunakan adalah Kanamycin, yang termasuk golongan aminoglikosida, disamping Streptomycin, Neomycin, Tobramycin, Gentamycin, Amikacin dan lain-lainnya. Kanamycin bersifat membunuh sel kuman, penggunaannya luas dan berguna untuk mengatasi infeksi sekunder atau penyebab langsung suatu penyakit yang disebabkan oleh bakteri (Jawetz, 1982).

Hal yang perlu diperhatikan adalah cara pemakaian obat dalam memberantas penyakit dan efek samping yang mungkin ditimbulkannya. Menurut beberapa peneliti, Kanamycin Sulfate dapat menimbulkan efek toksik terhadap organ *vestibular*, *cochlea* dan ginjal (Miller dan Mandel, 1986).

Rumusan Masalah

Bertitik tolak dari hal-hal tersebut, maka dilakukan penelitian tentang pengaruh pemberian Kanamycin Sulfate terhadap kadar nitrogen urea (BUN) dan kreatinin serum darah kelinci untuk mengetahui sampai berapa besar pengaruhnya terhadap fungsi ginjal.

Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui berapa besar pengaruh dosis dan lama pemberian Kanamycin Sulfate terhadap kadar nitrogen urea (BUN) dan kreatinin serum kelinci, sehingga dapat diketahui kemungkinan efek samping Kanamycin Sulfate terhadap fungsi ginjal.

Landasan Teori

Menurut Miller dan Mandel (1986) dosis Kanamycin Sulfate untuk terapi adalah 15 mg/kg berat badan dengan interval pemberian minimal 12 jam dan pemberian selama kurang dari 7 hari jarang menimbulkan neprotoksisitas.

Hipotesis Penelitian

Hipotesis penelitian yang diajukan adalah:

- (1). Pemberian Kanamycin Sulfate dengan dosis 15 mg/kg berat badan dan 30 mg/kg berat badan berpengaruh terhadap kadar BUN dan kreatinin serum Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*).
- (2). Pemberian Kanamycin Sulfate selama 7 hari dan 14 hari berpengaruh terhadap kadar BUN dan kreatinin serum Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*).
- (3). Adanya interaksi antara dosis dan lama pemberian Kanamycin Sulfate berpengaruh terhadap kadar BUN dan kreatinin serum Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*).

Manfaat Penelitian

Diharapkan dengan mengetahui dosis dan lama pemberian Kanamycin Sulfate yang tepat, dapat memberikan informasi tambahan dalam pemberian preparat Kanamycin Sulfate serta membantu peneliti lain yang akan menggunakan obat ini.

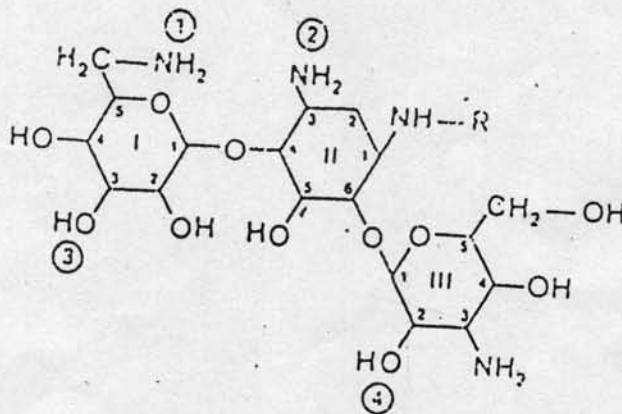
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

1. Kanamycin Sulfate

Kanamycin berasal dari *Streptomyces kanamyceticus*. Pertama kali diisolasi dan diproduksi oleh Umezawa yang bekerja sama dengan Japanese National Institutes of Health, pada tahun 1957 (Sande dan Mandell, 1991).

Menurut rumus bangunnya, Kanamycin termasuk dalam golongan 2 - dioksistreptamin yang ditandai oleh aminosiklitol sentral, dan cincin 2 - dioksistreptamin diikat oleh suatu ikatan glikosidik pada gula amino. Selain Kanamycin, yang termasuk dalam golongan ini adalah Neomycin dan Gentamycin (Miller dan Mandel, 1986). Rumus bangun Kanamycin dapat dilihat dalam gambar 1.



Keterangan : R = H

Angka 1 dan 2 : asetilasi, 3:adenilasi,
4: fosforilasi ; yaitu angka-angka yang
menunjukkan titik terjadinya modifikasi
enzimatis.

Gambar 1. Rumus Bangun Kanamycin (Jawetz, 1982)

Kanamycin merupakan suatu antibiotika yang termasuk dalam golongan aminoglikosida yang aktif dalam bermacam-macam mikroorganisme dan mampu membunuh bakteri gram negatif. Kanamycin serta golongan aminoglikosida lain terikat pada ribosom bakteri yang rentan dan bersifat mematikan kuman sensitif, karena dapat menembus sel kuman dan terikat pada sub unit 30 S ribosom. Dalam ribosom Kanamycin akan menghambat sintesa protein dengan jalan mengurangi pembentukan peptida-peptida, menyebabkan kesalahan dalam menterjemahkan kode m RNA, dan menyebabkan polisom pecah menjadi monosom yang tidak berfungsi (Jawetz, 1982).

Aminoglikosida umumnya sangat baik diabsorpsi melalui suntikan intramuskuler dan didistribusi baik dalam cairan sinovial, peritonal dan pleural. Aminoglikosida lambat didistribusi dalam empedu, feses, prostat dan cairan amnion. Relatif tidak larut dalam lemak, pusat susunan syaraf dan humor vitreus (Benitz, 1984).

Semua aminoglikosida dikeluarkan dalam urin hampir 100% oleh glomerulus, sehingga gangguan pada sistem ekskresi dapat dikaitkan dengan penggunaan aminoglikosida, termasuk Kanamycin (Jawetz; 1982 ; Benitz, 1984).

2. Toksisitas Kanamycin Sulfate

Hampir semua aminoglikosida memiliki potensi menimbulkan toksisitas, baik reversibel maupun ireversibel.

Toksisitas itu dapat terjadi pada organ *vestibular*, *cochlea* dan ginjal. Dalam pemakaian klinis, Kanamycin dapat menimbulkan toksisitas pada ginjal dan *cochlea* lebih kuat dibanding pada *vestibular* (Miller dan Mandel, 1986).

Aminoglikosida termasuk Kanamycin Sulfate, difiltrasi oleh glomerulus. Filtrasi obat yang tinggi menandakan tingginya konsentrasi obat itu dalam peredaran darah. Konsentrasi obat yang sangat tinggi dalam serum memungkinkan terjadi neprotoksisitas. Neprotoksisitas terjadi di bagian proksimal tubulus ginjal. Filtrat dari glomerulus akan diterima proksimal tubulus, secara perlahan-lahan tetapi kapasitas transportnya tinggi, sehingga secara kinetis akan mencapai tingkat kejenuhan. Selanjutnya terjadi pengikatan kation aminoglikosida dan anion fosfolipid membran luminal. Secara endocytosis terjadi absorpsi, sehingga akumulasi obat pada suatu tempat di lisosom. Ikatan obat dan fosfolipid ini akan menghambat fosfolipase lisosom. Semakin tinggi konsentrasi obat semakin meningkatkan mekanisme penghambatan. Perpindahan obat dari membran luminal ke suatu tempat di lisosom meninggalkan luka-luka, sehingga membran luminal piknotis (Benitz, 1984 ; Anonim-us, 1991).

Disamping itu terjadi kerusakan pada lapisan interstitial proksimal tubulus. Tingkat keparahan klinis neprotoksisitas ditentukan oleh keseimbangan antara jumlah sel yang nekrosis dan jumlah sel yang masih mampu beregenerasi. Apabila jumlah sel yang nekrosis lebih banyak, maka telah terjadi kerusakan ginjal (Anonimus, 1991).

Neprotoksisitas apabila dilihat secara klinis, menunjukkan perubahan-perubahan sedimen urea, misalnya berbentuk silinder, kristal dan juga terdapat serabut hialin (Miller dan Mandel, 1986).

Disfungsi glomerulus dapat terjadi juga apabila konsentrasi obat yang harus melalui glomerulus untuk difiltrasi terlalu tinggi, sehingga apabila terjadi kerusakan glomerulus menimbulkan penumpukan sisa-sisa akhir metabolisme di dalam plasma seperti nitrogen non protein yaitu urea, kreatin fosfat, kreatinin, asam amino dan asam urat (Coles, 1986).

3. Ginjal dan Fungsinya

① Pada umumnya mahluk hidup memiliki sepasang ginjal yang terletak di bagian belakang rongga perut, kiri dan kanan kolumna vertebralis, retroperitoneal. Bentuk dan ukuran ginjal bervariasi tergantung pada umur dan spesiesnya (Warderner, 1975 ; Ganong, 1983).

② Ginjal terdiri dari dua bagian, yaitu bagian korteks dan medula. Korteks bagian luar yang meliputi 85% glomerulus dan korteks bagian dalam meliputi 15% glomerulus. Medula terletak di bagian tengah ginjal dan memiliki warna lebih gelap daripada korteks (Ganong, 1983; Guyton, 1983).
no ③ ④ lihat proposal h.e 7.

③ Ganong (1983) menyebutkan bahwa glomerulus merupakan invaginasi jalinan kapiler ke bagian dalam ujung buntu ginjal, yang melebar dan langsung membungkusnya yang disebut kapsula Bowman. Adanya tekanan darah di dalam

glomerulus menyebabkan plasma difiltrasi ke dalam kapsula Bowman mengalir ke tubulus selanjutnya ke duktus koligentes yang bermuara di pelvis renalis.. ✓

Menurut Warderner (1975) bahwa ginjal dalam menjalankan fungsinya diatur melalui tiga proses, yaitu filtrasi oleh glomerulus, reabsorpsi dan sekresi oleh tubulus.

Ganong (1983) dan Guyton (1983) menyebutkan bahwa ginjal memiliki fungsi :

- Mengatur tekanan osmotik ekstraseluler dengan mengatur ekskresi air dan NaCl. ✓
- Mengatur cairan elektrolit ekstraseluler dengan jalan filtrasi oleh glomerulus dan reabsorpsi oleh tubulus.
- Mengekskresi hasil metabolisme yang tidak berguna bagi tubuh, terutama sisa-sisa metabolisme protein seperti urea, kreatinin, asam urat dan amonia.
- Mengatur keseimbangan asam basa melalui sekresi hidrogen dan elektrolit.

Nitrogen dari metabolisme protein akan diekskresi bersama urin berupa urea 70% sampai 95%, amonia 1% sampai 10% dan kreatinin 1% sampai 10% (Kaneko dan Cornelius, 1971).

Bila pemecahan hasil metabolisme protein (urea) tertimbun di dalam darah, maka dapat terjadi uremia. Gejala-gejala uremia adalah rasa mengantuk, tidak ada nafsu makan, mual-mual, gangguan mental dan koma. Jadi apabila kadar BUN dan kreatinin dalam darah sangat tinggi, dapat dicurigai adanya gangguan fungsi ginjal (Ganong, 1983). ✓

4. Nitrogen Urea Darah (BUN = Blood Urea Nitrogen)

Protein dalam pakan akan dipecah menjadi asam amino oleh pepsin di dalam lambung, juga oleh tripsin dan kemotripsin dalam usus halus. Asam amino masuk ke dalam pembuluh darah yang kemudian melalui vena porta masuk ke dalam hati, dan selanjutnya mengalami metabolisme menghasilkan amonia (Wood dan Pickering, 1987).

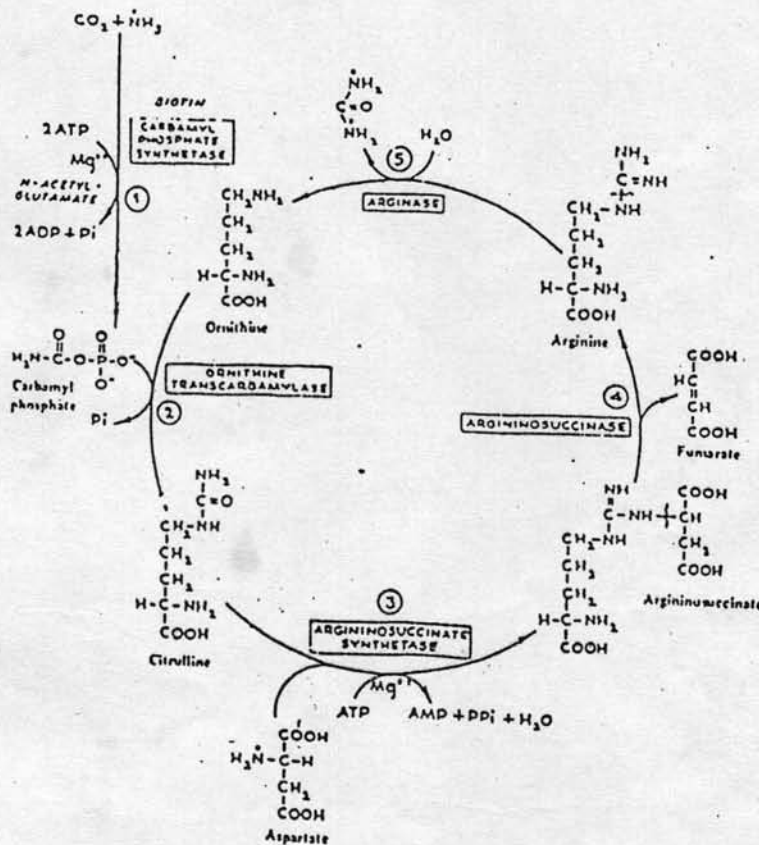
Di dalam hati amonia dirubah menjadi urea. Mula-mula amonia bereaksi dengan karbondioksida membentuk karbamoil fosfat, yang dikatalisa oleh karbamoil fosfat sintetase. Dalam reaksi ini fosfat diperoleh dari ATP. Karbamoil fosfat masuk ke dalam siklus urea dan bereaksi dengan ornitin (Offort, 1973).

Reaksi siklus urea melibatkan lima enzim dan enam asam amino. Lima enzim tersebut adalah karbamoil fosfat sintetase, ornitin transkarbamoilase, asam arginosuksinat sintetase, argino suksinase dan arginase. Enam asam amino yang terlibat adalah ornitin, sitrulin, aspartat, arginosuksinat dan arginin yang berfungsi sebagai pengemban atom yang akhirnya menjadi urea serta N asetil gluta-mat sebagai aktivator enzim. Pada akhir reaksi siklus urea, ornitin terbentuk lagi dari arginin dengan melepaskan urea yang dikatalisa oleh arginase (Harper, 1971). Secara skematis reaksi siklus urea ditunjukkan pada gambar 2.

Urea yang terbentuk dilepaskan hati ke dalam aliran darah, yang selanjutnya dibawa ke ginjal untuk diekskresi bersama urin (Coles, 1986). Di dalam glomerulus, urea difiltrasi dan filtrat yang terbentuk masuk capsula

Bowman, yang selanjutnya mengalir ke dalam tubulus. Pada tubulus inilah terjadi reabsorpsi dan ekskresi. Ekskresi urea merupakan fungsi ginjal yang penting, sehingga kenaikan konsentrasi urea dalam darah dikaitkan dengan gangguan fungsi ginjal (Doxey, 1971).

Fox (1988) menyatakan bahwa dalam keadaan normal kadar BUN pada Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*), tanpa membedakan jenis kelamin rata-rata 19,23 mg/dl.



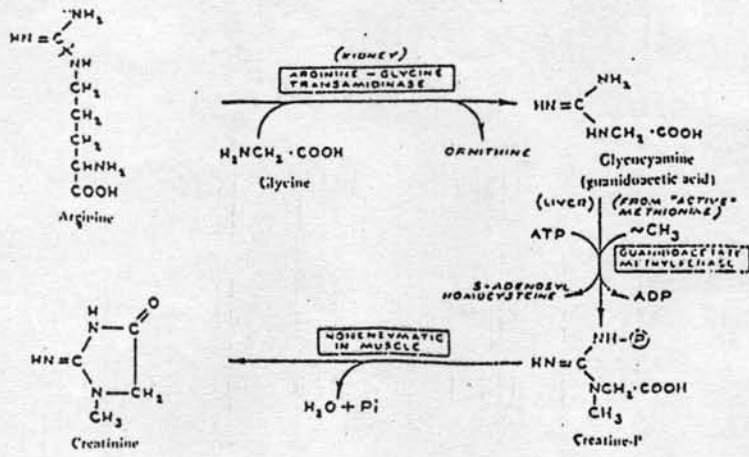
Gambar 2. Biosintesis Urea (Harper, 1971)

5. Kreatinin Serum

Kreatinin terdapat dalam otot, otak dan darah, baik dalam bentuk fosfokreatin maupun bentuk bebas (Harper, 1971). Menurut Coles (1986) bahwa kadar kreatinin lebih stabil daripada BUN sebab kadar kreatinin tidak mudah berubah oleh pengaruh penyakit, zat toksik, infeksi dan obat dibandingkan kadar urea.

Sintesa kreatinin melibatkan langsung tiga asam amino, yaitu: glisin, arginin dan metionin. Reaksi pertama adalah transaminidase arginin ke glisin untuk membentuk glikosiamin yang terjadi dalam ginjal. Reaksi kedua adalah glikosiamin yang disempurnakan dengan metionin aktif dan ATP, sehingga mengalami metilasi membentuk kreatin fosfat, disamping S-adenil homosistein dan ADP, yang terjadi di dalam hati. Reaksi ketiga adalah non enzimatis dan reversibel, yaitu kreatin fosfat mengalami dehidrasi menjadi kreatinin yang terjadi dalam otot (Harper, 1971). Untuk lebih jelasnya biosintesis kreatin dan kreatinin dapat dilihat di dalam gambar 3.

Fox (1988) menyatakan bahwa dalam keadaan normal kadar kreatinin serum Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*), tanpa membedakan jenis kelamin rata-rata 1,59 mg/dl.



Gambar 3. Biosintesis Kreatin dan Kreatinin (Harper, 1971)

BAB III

MATERI DAN METODA

1. Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan selama 21 hari, mulai tanggal 23 Oktober 1992 sampai tanggal 12 Nopember 1992. Tempat penelitian di Jl. Haji Agus Salim I/18 Sidoarjo dan Laboratorium Patologi Klinik Veteriner Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya.

2. Materi Penelitian

Hewan percobaan yang digunakan adalah Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) sebanyak 12 ekor, jantan dan betina dengan berat badan antara 1,10-1,80 kilogram.

Alat-alat yang digunakan yaitu: kandang dan kelengkapannya, timbangan, alat pencatat, spuit 1 mililiter dan 2,5 mililiter, 36 tabung reaksi, pipet otomatis, pipet berskala 1 mililiter, 2 mililiter dan 5 mililiter, kemudian pemusing beserta tabungnya, kuvet, Spektrofotometer Spectronic 20 buatan Bausch and Lomb (Amerika Serikat) serta pengukur waktu.

Bahan-bahan yang digunakan yaitu: pakan kelinci berupa kangkung dan wortel, Kanamycin Sulfate buatan Meiji dalam kemasan 1 gram/vial, NaCl fisiologis buatan Otsuka, aquabides untuk pengencer, alkohol 70%, kapas steril dan serum darah kelinci.

Bahan-bahan untuk pemeriksaan kadar BUN terdiri dari larutan standart ureum 20 mg N/100 ml, larutan urease, reagen I (larutan phenol) dan reagen II (larutan hypochlorit). Bahan-bahan untuk pemeriksaan kadar Kreatinin Serum terdiri dari larutan asam pikrat, larutan NaOH 1 mol/l dan baku kreatinin 2 mg/dl.

3. Metoda Penelitian

Metode penelitian ini dibagi dalam beberapa tahap. Tahap-tahap itu meliputi persiapan hewan percobaan, perlakuan hewan percobaan, rancangan penelitian dan analisis data.

Persiapan Hewan Percobaan

Hewan percobaan diadaptasikan dalam kondisi yang relatif sama dan pemberian pakan ad libitum selama 7 hari, kemudian dilanjutkan pemberian nomor pada setiap hewan percobaan. Secara acak, kelinci-kelinci itu dibagi dalam tiga kelompok, masing-masing kelompok I, kelompok II dan kelompok III. Sehingga dalam setiap kelompok terdapat empat ekor kelinci.

Perlakuan Hewan Percobaan

Kelompok I: yaitu kelompok kontrol yang disuntik dengan NaCl fisiologis.

Kelompok II: yaitu kelompok yang disuntik Kanamycin Sulfate dengan dosis 15 mg / kg berat badan.

Kelompok III: yaitu kelompok yang disuntik Kanamycin Sulfate dengan dosis 30 mg / kg berat badan.

Penyuntikan dilakukan secara intramuskuler, sekali sehari dan dilakukan selama 14 hari.

Darah diambil pada hari ke 0, ke 7 dan ke 14. Pengambilan sampel darah dari vena *auricularis media* sebanyak 2 ml kemudian diambil serumnya untuk diperiksa kadar BUN dengan cara reaksi Berthelot dan kadar kreatinin serum dengan cara reaksi Jaffe (lampiran 2 dan 3).

Rancangan Penelitian dan Analisis Data

Penelitian ini menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan metode Petak Terbagi (Split-plot). Lama pemberian merupakan perlakuan petak utama, sehingga ada tiga perlakuan pada petak utama. Dosis pemberian merupakan perlakuan anak petak, sehingga ada tiga perlakuan anak petak, masing-masing empat ulangan.

Data yang diperoleh setelah ditabulasikan, dianalisa dengan sidik ragam. Kemudian untuk mengetahui perbedaan masing-masing perlakuan, maka dilakukan perbandingan nilai F_{hitung} dengan F_{tabel} .

Apabila menghasilkan perbedaan, maka dilakukan perbandingan berganda Beda Nyata Terkecil/BNT (5%) untuk mengetahui perbedaan antar perlakuan.

BAB IV

HASIL PENELITIAN

Kadar Nitrogen Urea Darah (BUN)

Hasil rata-rata dan simpangan baku kadar BUN dapat dilihat dalam tabel 1.

Setelah dipersentase, ternyata rata-rata kadar BUN kelompok dosis 15 mg/kg berat badan menunjukkan 1,85% lebih tinggi daripada kelompok kontrol, sedangkan kelompok dosis 30 mg/kg berat badan menunjukkan 25,29% lebih tinggi daripada kelompok kontrol (lampiran 4).

Dari hasil analisis statistik diperoleh harga F hitung untuk dosis pemberian Kanamycin Sulfate lebih besar daripada F tabel (0,05), sehingga peningkatan kadar rata-rata BUN pada ketiga macam dosis tersebut di atas berbeda nyata ($p < 0,05$). Setelah antar perlakuan diuji dengan BNT (5%), ternyata rata-rata kadar BUN pada dosis 30 mg/kg berat badan berbeda nyata dengan dosis 15 mg/kg berat badan dan kontrol, sedangkan dosis 15 mg/kg berat badan tidak berbeda dengan kontrol. Lebih jelas dapat dilihat pada lampiran 8 dan 9.

Persentase rata-rata kadar BUN pada pemberian Kanamycin Sulfate selama 7 hari 34,05% lebih tinggi daripada pemberian selama 0 hari (sebelum penyuntikan), sedangkan pemberian selama 14 hari menunjukkan 52,91% lebih tinggi daripada pemberian selama 0 hari (lampiran 4).

Dari hasil analisis statistik, ternyata harga F_{hitung} untuk lama pemberian Kanamycin Sulfate lebih besar dari

pada F_{tabel} (0,01), sehingga peningkatan rata-rata kadar BUN pada ketiga kelompok perlakuan di atas berbeda sangat nyata. Setelah antar perlakuan diuji dengan BNT (5%), ternyata pemberian selama 7 hari dan 14 hari berbeda dengan pemberian selama 0 hari. Untuk jelasnya, dapat dilihat pada lampiran 8 dan 10.

Harga F_{hitung} untuk interaksi dosis dan lama pemberian seperti yang ditunjukkan pada lampiran 8, ternyata lebih kecil daripada F_{tabel} (0,05), sehingga adanya interaksi dosis dan lama pemberian Kanamycin Sulfate pada penelitian ini tidak berpengaruh nyata terhadap BUN ($p > 0,05$).

Kadar Kreatinin Serum

Hasil rata-rata dan simpangan baku kadar kreatinin serum dapat dilihat pada tabel 2.

Setelah dipersentase, ternyata rata-rata kadar kreatinin serum pada kelompok dosis 15 mg/kg berat badan 8,60% lebih tinggi daripada kontrol, sedangkan kelompok dosis 30 mg/kg berat badan 15,59% lebih tinggi daripada kontrol (lampiran 5).

Dari hasil analisis statistik diperoleh harga F_{hitung} untuk dosis pemberian Kanamycin Sulfate lebih kecil daripada F_{tabel} (0,05), sehingga peningkatan rata-rata kadar kreatinin serum pada ketiga macam dosis di atas tidak berpengaruh nyata ($p > 0,05$). Untuk jelasnya, dapat dilihat pada lampiran 13.

Persentase rata-rata kadar kreatinin serum pada pemberian Kanamycin Sulfate selama 7 hari 38,21% lebih tinggi daripada pemberian selama 0 hari, sedangkan pemberian selama 14 hari 46,49% lebih tinggi daripada pemberian selama 0 hari (lampiran 5).

Harga F_{hitung} untuk lama pemberian Kanamycin Sulfate terhadap rata-rata kadar kreatinin serum ternyata lebih besar daripada F_{tabel} (0,05), sehingga peningkatan kadar kreatinin serum pada ketiga perlakuan di atas berbeda nyata ($p < 0,05$). Setelah antar perlakuan diuji dengan BNT (5%) ternyata pemberian selama 7 hari dan 14 hari berbeda dengan 0 hari. Untuk jelasnya, dapat dilihat pada lampiran 13 dan 14.

Harga F_{hitung} interaksi dosis dan lama pemberian seperti yang ditunjukkan pada lampiran 13, ternyata lebih kecil daripada F_{tabel} (0,05), sehingga interaksi dosis dan lama pemberian Kanamycin Sulfate pada penelitian ini tidak berbeda nyata terhadap kadar kreatinin serum ($p > 0,05$).

Tabel 1. Rata-rata dan Simpangan Baku Kadar BUN Setelah Pemberian Kanamycin Sulfate dengan Dosis dan Lama Pemberian Berbeda (mg/dl)

Lama (hari)	Dosis (mg/kg bb)						\bar{x}	S D
	b 0		b 15		a 30			
	\bar{x}	S D	\bar{x}	S D	\bar{x}	S D		
b 0	17,42	2,65	17,28	2,00	23,53	6,14	20,07	4,79
a 7	25,05	0,95	21,37	2,35	21,37	5,80	26,93	3,71
a 14	25,81	2,24	27,97	4,56	38,33	9,49	30,72	8,29
\bar{x}	25,76	3,71	24,20	6,12	29,77	9,66	25,91	7,39

Keterangan:

\bar{x} = rata-rata

S D = Standart Deviasi (Simpangan Baku)

Tabel 2. Rata-rata dan Simpangan Baku Kadar Kreatinin Serum Setelah Pemberian Kanamycin Sulfate dengan Dosis dan Lama Pemberian Berbeda (mg/dl)

Lama (hari)	Dosis (mg/kg bb)						\bar{x}	S D
	0		15		30			
	\bar{x}	S D	\bar{x}	S D	\bar{x}	S D		
b 0	1,49	0,40	1,64	0,10	1,57	0	1,57	0,24
a 7	2,00	0,68	2,10	0,53	2,37	0,28	2,17	0,50
a 14	2,10	0,20	2,30	0,26	2,50	0,24	2,30	0,30
\bar{x}	1,86	0,56	2,02	0,42	2,15	0,46	2,01	0,50

Keterangan:

\bar{x} = rata-rata

S D = Standart Deviasi (Simpangan Baku)

BAB V

PEMBAHASAN

Kadar Nitrogen Urea Darah

Berdasarkan hasil pengamatan terhadap rata-rata kadar BUN ternyata pemberian Kanamycin Sulfate dapat meningkatkan kadar BUN. Pemberian Kanamycin Sulfate dengan dosis 15 mg/kg berat badan meningkatkan kadar BUN sampai 1,85% dan dosis 30 mg/kg berat badan meningkatkan kadar BUN sampai 25,29% . Dari hasil analisis statistik ternyata dosis 30 mg/kg berat badan berpengaruh nyata terhadap kadar BUN, sedangkan dosis 15 mg/kg berat badan tidak berbeda dengan kontrol. Hal ini sesuai dengan pendapat Coles (1986) bahwa disfungsi ginjal dapat terjadi apabila konsentrasi obat yang harus melalui glomerulus untuk difiltrasi terlalu tinggi, sehingga menimbulkan penumpukan sisa-sisa akhir metabolisme di dalam darah seperti nitrogen non protein yaitu urea, kreatin fosfat, kreatinin, asam amino dan asam urat. Jawetz (1982) menyebutkan bahwa dosis terapi Kanamycin secara parenteral intramuskuler adalah 15 mg/kg berat badan, sehingga pada dosis ini diduga tidak mempengaruhi fungsi ginjal. Ferguson (1962) mengatakan terkecuali apabila penderita sudah mengalami gangguan fungsi ginjal sebelumnya, maka kerusakan ginjal menjadi lebih parah. Menurut Fox (1988) dalam keadaan normal kadar BUN Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) antara 14,23 mg/dl sampai 29,23 mg/dl. Pada penelitian ini rata - rata kadar BUN sebelum penyuntikan 20,09

mg/dl berarti kondisi ginjal hewan percobaan sebelum perlakuan diperkirakan masih baik.

Kanamycin Sulfate yang diberikan selama 7 hari ternyata meningkatkan kadar BUN sampai 34,05% dan pemberian selama 14 hari meningkatkan kadar BUN sampai 52,91% . Dari hasil analisis statistik ternyata pemberian selama 7 hari maupun 14 hari berpengaruh sangat nyata terhadap kadar BUN. Hal ini sesuai dengan pendapat Miller dan Mandel (1986) bahwa toksisitas ginjal dapat dipengaruhi oleh lamanya pemberian aminoglikosida, sedangkan pemberian aminoglikosida kurang dari 7 hari jarang menimbulkan toksisitas pada ginjal.

Kadar BUN juga dapat dipengaruhi oleh protein pakan. Kecepatan pembentukan urea dari amonia dirangsang oleh asam amino ornitin, sitrulin dan arginin. Arginin merupakan salah satu asam amino yang terdapat di dalam protein pakan. Sehingga makin tinggi protein pakan, makin tinggi pula kadar BUN (Lehninger, 1980).

Dari hasil analisis statistik menunjukkan bahwa interaksi dosis dan lama pemberian Kanamycin Sulfate tidak berpengaruh nyata terhadap kadar BUN, artinya bahwa lama pemberian untuk setiap dosis tidak berpengaruh terhadap kadar BUN atau sebaliknya, dosis yang diberikan untuk setiap lama pemberian tidak berpengaruh terhadap BUN. Jadi tidak perlu lagi memperhatikan interaksi dosis dan lama pemberian, tetapi dosis dan lama pemberian masing-masing harus mendapat perhatian sendiri (Kusriningrum, 1990). Berdasarkan uraian di atas maka hipotesis penelitian

untuk pengaruh dosis terhadap kadar BUN diterima pada dosis 30 mg/kg berat badan, sedangkan hipotesis lama pemberian yang berpengaruh terhadap kadar BUN diterima, pada pemberian selama 7 hari dan 14 hari. Hipotesis adanya interaksi dosis dan lama pemberian berpengaruh terhadap BUN ternyata ditolak.

Kadar Kreatinin Serum

Berdasarkan hasil pengamatan terhadap rata-rata kadar Kreatinin Serum ternyata pemberian Kanamycin Sulfate dengan dosis 15 mg/kg berat badan meningkatkan kadar kreatinin serum sampai 8,60% , dan dosis 30 mg/kg berat badan meningkatkan kadar kreatinin serum sampai 15,59%. Dari hasil analisis statistik menunjukkan bahwa dosis 15 mg/kg berat badan dan dosis 30 mg/kg berat badan tidak berpengaruh nyata terhadap kadar kreatinin serum. Berbeda pengaruh terhadap kadar BUN, diduga kadar kreatinin relatif lebih sukar mengalami perubahan dibandingkan kadar BUN. Hal ini sesuai pendapat Coles (1986) bahwa kadar kreatinin lebih stabil daripada BUN, sebab kadar kreatinin tidak mudah berubah oleh pengaruh penyakit, zat toksik, infeksi dan obat dibandingkan kadar urea, terkecuali apabila sudah terjadi gangguan fungsi ginjal sebelumnya. Menurut Fox (1988) dalam keadaan normal kadar kreatinin Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) tanpa membedakan jenis kelamin antara 1,25 mg/dl sampai 1,93 mg/dl. Pada penelitian ini rata-rata kadar kreatinin serum sebelum penyuntikan 1,57 mg/dl berarti kondisi ginjal hewan

percobaan sebelum perlakuan diperkirakan masih baik. Kanamycin Sulfate yang diberikan selama 7 hari ternyata meningkatkan kadar kreatinin serum sampai 38,21% dan pemberian selama 14 hari meningkatkan kadar kreatinin serum sampai 46,49%. Hasil analisis statistik menunjukkan pemberian selama 7 hari maupun 14 hari berpengaruh nyata terhadap kadar kreatinin serum. Seperti pengaruh terhadap kadar BUN, pemberian aminoglikosida menimbulkan toksisitas ginjal jarang dijumpai pada pemberian kurang dari 7 hari.

Dari hasil analisis statistik menunjukkan bahwa interaksi dosis dan lama pemberian tidak berpengaruh nyata terhadap kadar kreatinin serum, sehingga dosis dan lama pemberian masing-masing harus mendapat perhatian sendiri.

Dari uraian di atas, hipotesis penelitian bahwa dosis pemberian Kanamycin Sulfate berpengaruh terhadap kadar kreatinin serum ternyata ditolak. Hipotesis pemberian Kanamycin Sulfate ternyata diterima pada pemberian selama 7 hari maupun 14 hari. Hipotesis adanya interaksi dosis dan lama pemberian berpengaruh terhadap kadar kreatinin serum ditolak.

Beberapa hal yang perlu diperhatikan, bahwa tingginya kadar BUN tidak selalu menjadi tanda kerusakan ginjal. Sebagai contoh dehidrasi atau *shock*, jumlah urea yang dikeluarkan akan menurun tetapi kadar urea pada sirkulasi darah akan tinggi. Demikian juga kadar kreatinin serum dipengaruhi oleh faktor-faktor di luar ginjal, misalnya ada penyakit pada otot, *congestive heart failure* (CHF), penyumbatan pada ureter, *shock* dan lain-lainnya (Doxey, 1983 ; Duncan dan Prasse, 1986).

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan maka diperoleh kesimpulan yaitu :

Pemberian Kanamycin Sulfate dengan dosis 15 mg/kg berat badan tidak berpengaruh terhadap peningkatan kadar BUN maupun kreatinin serum, sedangkan dosis 30 mg/kg berat badan berpengaruh terhadap peningkatan kadar BUN, tetapi tidak berpengaruh terhadap peningkatan kadar kreatinin serum.

Pemberian Kanamycin Sulfate selama 7 hari dan 14 hari berpengaruh terhadap peningkatan kadar BUN maupun kreatinin serum, sehingga pemberian dalam jangka waktu tersebut mempengaruhi fungsi ginjal.

Pada penelitian ini, interaksi dosis dan lama pemberian tidak berpengaruh terhadap kadar nitrogen urea (BUN) maupun kreatinin serum.

Saran

Pemberian Kanamycin Sulfate harus hati-hati sebab dari hasil penelitian ini didapatkan bahwa pemberian selama 7 hari atau lebih berpengaruh terhadap peningkatan kadar nitrogen urea dan kreatinin serum sehingga berpengaruh terhadap fungsi ginjal.

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang fungsi ginjal secara histopatologis dan gambaran darah lengkap kelinci atau pada hewan lain.

RINGKASAN

APRIL SOEWARDONO. Pengaruh pemberian Kanamycin Sulfate Terhadap Kadar Nitrogen Urea dan Kreatinin Serum Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*). Di bawah bimbingan Ibu Drh. Retno Sri Wahjuni, M. S. sebagai pembimbing pertama dan Bapak Drh. Dady Soegianto Nazar, M. Sc. sebagai pembimbing kedua.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui sampai sejauh mana pengaruh dosis dan lama pemberian Kanamycin Sulfate terhadap kadar nitrogen urea (BUN) dan kreatinin serum kelinci, sehingga dapat diketahui kemungkinan efek samping Kanamycin Sulfate terhadap fungsi ginjal.

Pada penelitian ini digunakan 12 ekor Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) jantan dan betina dengan berat badan antara 1,10 - 1,80 kilogram. Setelah masa adaptasi selama 7 hari, secara acak kelinci tersebut dibagi dalam tiga kelompok, sehingga masing-masing kelompok terdiri dari empat ekor kelinci. Kelompok I (kontrol) disuntik NaCl fisiologis. Kelompok II disuntik Kanamycin Sulfate dengan dosis 15 mg/kg berat badan. Kelompok III disuntik Kanamycin Sulfate dengan dosis 30 mg/kg berat badan. Penyuntikan dilakukan secara intramuskuler, sekali sehari dan dilakukan selama 14 hari. Pengambilan sampel darah dari vena *auricularis media*, pada hari ke 0 (sebelum penyuntikan), ke 7 dan ke 14. Setiap selesai pengambilan sampel darah, dilakukan pemeriksaan laboratorium untuk mengetahui kadar BUN dan kreatinin serum. Rancangan yang digunakan adalah

Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan metode Petak Terbagi (Split-plot).

Hasil analisis statistik terhadap kadar BUN menunjukkan bahwa Kanamycin Sulfate dengan dosis 30 mg/kg berat badan berpengaruh nyata diantara kelompok ($p < 0,05$), sedangkan dosis 15 mg/kg berat badan tidak berbeda dengan kontrol. Pemberian Kanamycin Sulfate selama 7 hari dan 14 hari berpengaruh sangat nyata terhadap kadar BUN ($p < 0,01$). Pemberian Kanamycin Sulfate dengan dosis 15 mg/kg berat badan dan dosis 30 mg/kg berat badan tidak berpengaruh nyata terhadap kadar kreatinin serum ($p > 0,05$), sedangkan pemberian selama 7 hari dan 14 hari berpengaruh nyata ($p < 0,05$). Interaksi dosis dan lama pemberian tidak berpengaruh nyata terhadap kadar nitrogen urea (BUN) maupun kreatinin serum ($p > 0,05$)

DAFTAR PUSTAKA

- Anonimus. 1985. Test Instructions for the Clinical Chemistry. Roche Diagnostica. 26-27.
- Anonimus. 1991. EHC:19 Assesment of Nephrotoxicity Associated with Exposure to Chemical. World Health Organization. Genewa. 110-113.
- Ariens, E.J., E. Mutschler and A.M. Simonis. 1986. Pengantar Toksikologi Umum. Diterjemahkan oleh Yoke R.M., Mathilda B.W. dan Elin Y.S.. Gadjah Mada University Press. Yogyakarta. 143-161.
- Baron, D.N. 1984. Kapita Selekta Patologi Klinik: Edisi ke 4. Diterjemahkan oleh Petrus Adrianto dan Johannes Gunawan. Penerbit Buku Kedokteran E.G.C.. Jakarta. 232-257.
- Benitz, A.M. 1984. Future Development in Aminoglycoside Group of Antimicrobial Drug. Animal Healt Product Devision. Kenilword. 1118-1121.
- Coles, E.H. 1986. Veterinary Clinical Pathology. 4thEd. W.B. Saunders Company. Philadelphia. 187-189.
- Doxey, D.L. 1971. Veterinary Clinical Pathology. Baillier, Tindal. London. 158-159.
- Drajan, A. 1984. Pengantar Metode Statistik II. Lembaga Penelitian, Pendidikan dan Penerangan Ekonomi dan Sosial. 398-400.
- Duncang, J.R. and K.W. Prasse. 1986. Veterinary Laboratory Medicine Clinical Pathology. 2ndEd. Iowa States University Press. Iowa. 167-169.
- Ferguson, Jr.F.C. 1962. Drug Therapy. Philadelphia. 41-42.
- Fox, R.R. 1988. The Rabbit. In, The Clinical Chemistry of Laboratory Animal. Walter Loeb and Fred. W. Quimby (editor). Pergamon Press. New York. 462-465.
- Ganong, W.F. 1983. Fisiologi Kedokteran. Edisi 10. Diterjemahkan oleh Adji Dharma. Penerbit Buku Kedokteran E.G.C.. Jakarta. 616-624.

- Gosh, M.N. 1971. Fundamentals of Experimental Pharmacology Scientific Book Agency. Calcuta. 10-11.
- Guyton, A.C. 1983. Fisiologi Kedokteran. Edisi ke 5. Diterjemahkan oleh Adji Dharma. Penerbit Buku Kedokteran E.G.C. Jakarta. 437-451.
- Hadi, S. 1986. Statistik 2. Yayasan Penerbit Fakultas Psikologi Universitas Gadjah Mada. Yogyakarta. 237-238.
- Harper, H.A. 1971. Review of Physiological Chemistry. 13thEd. Lange Medical Publication Marugen Company Limited. 307-309, 346-347.
- Henry, R.J. 1965. Clinical Chemistry : Principle and Technics. Harper and Row. Publisher, Inc. California, U.S.A. 267-268.
- Houghton, D.C., M. Harnet, M. Champell - Bowell, G. Porter, and W. Barnet. 1975. A Light and Electron Microscopic Analysis of Gentamycin Nephrotoxicity in Rats. University of Oregon Healt Centre and Veterinarian Administration Hospital. Portland, Oregon. 595.
- Jawetz, E. 1982. Aminoglycosides and Polymyxins. In, Basic and Clinical Pharmacology. 2ndEd. Betram G. Katzung (editor). Lange Medical Publication. Los Altos, California. 540-541.
- Kaneko, J.J. and C.E. Cornelius. 1971. Clinical Biochemistry of Domestic Animals. 2ndEd. Vol. II. Academic Press. New York, London. 71-80.
- Kirby, W.M.M., J.T. Clark, R.D. Libke, and C. Regansy. 1976. Clinical Pharmacology Amikacin and Kanamycin. University of Washington. S 313.
- Kusriningrum, R.S. 1990. Rancangan Acak Kelompok, Rancangan Bujursangkar Latin, Percobaan Faktorial. Universitas Airlangga. Surabaya. 104-108.
- Lehniger, A.L. 1990. Dasar-dasar Biokimia Jilid II. Alih Bahasa oleh Maggy Thenawidjaja. Penerbit Airlangga. Jakarta. 239-240.
- Miller, M.H. dan J.L. Mandel. 1990. Aminoglikosida. Dalam, Antibiotika dan Infeksi. Stephen C. Edberg dan Stephen A. Berger (editor). Alih Bahasa oleh oleh Candra Sanusi Penerbit Buku Kedokteran E.G.C.. Jakarta. 36-49.

- Offort, R.E. 1973. Biochemistry. Houghton Mifflin Company. Boston. 348-350.
- Resang. A.A. 1984. Patology Khusus Veteriner. Edisi ke 2. Departemen Pendidikan dan Kebudayaan. Jakarta.
- Riviere, J.E., and G.L. Coppe. 1981. Selected Aspect of Aminoglycoside Antibiotic Nephrotoxicosis. School of Veterinary Medicine Purde University. West Lavayetty. 508-509.
- Sande, M.A. and G. L. Mandell. 1991. Antimicrobial Agen. The Aminoglycosides. In, The Pharmacological Basis of Therapeutics. 8th Ed. Vol. II. Alfred G. Gilman, Theodore W. Rall, Alan S. Nies, and Palmer Taylor (editor). Pergamon Press. 1098, 1104, 1105, 1106.
- Sarwono, B. 1989. Beternak Kelinci Unggul. Penebar Swadaya. Jakarta. 81,97.
- Smith, J.B. dan S. Mangkoewidjojo. 1988. Pemeliharaan, Pembiakan dan Penggunaan Hewan Percobaan di Daerah Tropis. Penerbit Universitas Indonesia. 84-110.
- Warderner, H.E. 1975. The Kidney and Outline of Normal and Abnormal Structure and Funktion. 4thEd. The English Language Book Society and Churchil Livingstone. 100-101.
- Wood, E.J. and W.R. Pickering. 1987. Introducing Biochemistry. Jhon Murray LTD. London. 136-139.

Lampiran 1. Rumus Menghitung Volume Suntikan Intramuskuler Kanamycin Sulfate (Ghosh, 1971).

Rumus :

$$V = (BW \times A) / S$$

V = Volume obat yang disuntikan (ml)

BW = Berat badan hewan percobaan (kg)

A = Dosis obat yang disuntikan (mg/kg bb)

S = Pengenceran obat (mg/ml)

Lampiran 2. Metoda Pemeriksaan Kadar BUN Cara Reaksi Berthelot

Pereaksi :

1. Standart Ureum : 20 mg N/100 ml.
2. Larutan Urease
3. Reagen I (Larutan Phenol)
4. Reagen II (Larutan Hypochlorit)

Cara Kerja :

	Test (t)	Standart (st)	Blanko
Larutan Urease	0,1 ml	0,1 ml	0,1 ml
Standart Ureum	-	0,01 ml	-
Serum	0,01 ml	-	-

Campuran, eramkan pada suhu kamar selama minimum 30 menit, selanjutnya pipetkan berturut-turut :

Reagen I	1,0 ml	1,0 ml	1,0 ml
Reagen II	1,0 ml	1,0 ml	1,0 ml

Campuran, tangguhkan pada suhu kamar selama 40 menit. Seterusnya pada tiap-tiap tabung tambahi 2 ml aguabides. Baca dalam Spektrofotometer pada 546 n.m.

Perhitungan :

$$\text{Nitrogen Urea mg/dl} = \frac{Dt}{Dst} \text{ kali } 20$$

Keterangan :

Dt = Density test
Dst = Density standart

Lampiran 3. Metoda Pemeriksaan Kadar Kreatinin Serum Cara Reaksi Jaffe.

Pereaksi :

1. Larutan Asam Pikrat
2. Larutan NaOH 1 mol/l
3. Baku Kreatinin 2 mg/dl

Cara Kerja :

	Test (t)	Standart (st)	Blanko
Serum	0,4 ml	-	-
Baku Encer	-	0,4 ml	-
Aquabides	-	-	0,4 ml
Asam Pikrat	3,0 ml	3,0 ml	3,0 ml

Campuran, larutan test (t) dipusing selama 10 menit, supernatan dipipet hati-hati, lalu kerjakan sebagai berikut:

Supernatan	2,0 ml	2,0 ml	2,0 ml
Larutan NaOH	0,2 ml	0,2 ml	0,2 ml

Campuran, tangguhkan 25 - 40 menit, baca dalam spektrofotometer 500-520 n.m.

Perhitungan :

$$\text{Kadar Kreatinin mg/dl} = \frac{At}{Ast} \text{ kali 2}$$

Keterangan :

At = Absorbance test
Ast = Absorbance standart

Lampiran 4. Persentase Peningkatan Rata-rata Kadar BUN Setelah Pemberian Kanamycin Sulfate

$$\begin{aligned}
 \text{Dosis 15 mg/kg bb} &= \frac{\text{selisih rata-rata kadar BUN} \\ &\quad \text{dosis 15 mg/kg bb dengan 0 mg/kg bb}}{\text{rata-rata kadar BUN} \\ &\quad \text{dosis 0 mg/kg bb}} \times 100\% \\
 &= \frac{24,20 - 23,76}{23,76} \times 100\% \\
 &= 1,85\%
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{Dosis 30 mg/kg bb} &= \frac{\text{selisih rata-rata kadar BUN} \\ &\quad \text{dosis 30 mg/kg bb dengan 0 mg/kg bb}}{\text{rata-rata kadar BUN} \\ &\quad \text{dosis 0 mg/kg bb}} \times 100\% \\
 &= \frac{29,77 - 23,76}{23,76} \times 100\% \\
 &= 25,29\%
 \end{aligned}$$

Pemberian selama 7 hari

$$\begin{aligned}
 &= \frac{\text{selisih rata-rata kadar BUN} \\ &\quad \text{pemberian selama 7 hari dengan 0 hari}}{\text{rata-rata kadar BUN} \\ &\quad \text{pemberian selama 0 hari}} \times 100\% \\
 &= \frac{26,93 - 20,09}{20,09} \times 100\% \\
 &= 34,05\%
 \end{aligned}$$

Pemberian selama 14 hari

$$\begin{aligned}
 &= \frac{\text{selisih rata-rata kadar BUN} \\ &\quad \text{pemberian selama 14 hari dengan 0 hari}}{\text{rata-rata kadar BUN} \\ &\quad \text{pemberian selama 0 hari}} \times 100\% \\
 &= \frac{30,72 - 20,09}{20,09} \times 100\% \\
 &= 52,91\%
 \end{aligned}$$

Lampiran 5. Persentase Peningkatan Rata-rata Kadar Kreatinin Serum Setelah Pemberian Kanamycin Sulfate

Dosis 15 mg/kg bb

$$\begin{aligned}
 & \text{selisih rata-rata kadar kreatinin serum} \\
 & \text{dosis 15 mg/kg bb dengan 0 mg/kg bb} \\
 = & \frac{\hspace{10em}}{\text{rata-rata kadar kreatinin serum} \\ & \text{dosis 0 mg/kg bb}} \times 100\% \\
 = & \frac{2,02 - 1,86}{1,86} \times 100\% \\
 = & 8,60\%
 \end{aligned}$$

Dosis 30 mg/kg bb

$$\begin{aligned}
 & \text{selisih rata-rata kadar kreatinin serum} \\
 & \text{dosis 30 mg/kg bb dengan 0 mg/kg bb} \\
 = & \frac{\hspace{10em}}{\text{rata-rata kadar kreatinin serum} \\ & \text{dosis 0 mg/kg bb}} \times 100\% \\
 = & \frac{2,15 - 1,86}{1,86} \times 100\% \\
 = & 15,59\%
 \end{aligned}$$

Pemberian selama 7 hari

$$\begin{aligned}
 & \text{selisih rata-rata kadar kreatinin serum} \\
 & \text{pemberian selama 7 hari dengan 0 hari} \\
 = & \frac{\hspace{10em}}{\text{rata-rata kadar kreatinin serum} \\ & \text{pemberian selama 0 hari}} \times 100\% \\
 = & \frac{2,17 - 1,57}{1,57} \times 100\% \\
 = & 38,21\%
 \end{aligned}$$

Pemberian selama 14 hari

$$\begin{aligned} & \text{selisih rata-rata kadar kreatinin serum} \\ & \text{pemberian selama 14 hari dengan 0 hari} \\ = & \frac{\hspace{10em}}{\text{rata-rata kadar kreatinin serum} \\ & \text{pemberian selama 0 hari}} \times 100\% \\ = & \frac{2,30 - 1,57}{1,57} \times 100\% \\ = & 46,49\% \end{aligned}$$

Lampiran 6. Hasil Pemeriksaan Kadar BUN pada Berbagai Pengamatan (mg/dl)

Lama Pemberian (hari)	Dosis Pemberian (mg/kg bb)	Ulangan				Total
		I	II	III	IV	
0	0	17,14	21,14	22,85	16,57	77,70
	15	14,85	16,00	18,28	20,00	69,13
	30	25,14	32,00	14,86	22,28	94,28
Total		57,13	69,14	55,99	58,85	241,11
7	0	25,26	27,37	26,32	25,26	104,21
	15	24,21	30,53	26,32	28,42	109,48
	30	22,10	36,84	27,37	23,16	109,47
Total		71,57	94,74	80,91	76,84	323,16
14	0	27,03	22,70	28,65	24,86	103,24
	15	24,32	35,67	27,03	24,86	111,88
	30	30,27	37,84	54,05	31,35	153,51
Total		81,62	96,21	109,73	81,07	368,63
Total Keseluruhan		210,32	260,09	245,73	216,70	932,90

Lampiran 7. Hubungan Dosis dan Lama Pemberian Kanamycin Sulfate Terhadap Kadar BUN.

Lama Pemberian (hari)	Dosis Pemberian (mg/kg bb)			Total
	0	15	30	
0	77,70	69,13	94,28	241,11
7	104,21	109,48	109,47	323,16
14	103,24	111,86	153,51	368,63
T o t a l	285,15	290,49	357,26	932,90

Faktor Koreksi (FK) = 24175,067

t(jumlah perlakuan macam dosis) = 3

s(jumlah perlakuan lama pemberian) = 3

n(ulangan) = 4

Lampiran 8. Analisis Data dan Sidik Ragam Kadar BUN

Analisis Petak Utama :

$$\begin{aligned}
 JK_{(lama)} &= \frac{Y_{0..}^2 + Y_{1..}^2 + Y_{2..}^2}{s \times n} - FK \\
 &= \frac{241,11^2 + 323,16^2 + 368,63^2}{3 \times 4} - 24175,067 \\
 &= 696,141
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 JKT_1 &= \frac{Y_{0.1}^2 + Y_{0.2}^2 + \dots + Y_{2.4}^2}{s} - FK \\
 &= \frac{57,13^2 + 69,14^2 + \dots + 81,07^2}{3} - 24175,067 \\
 &= 1065,710
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 JKS &= JKT_1 - JK_{(lama)} \\
 &= 1065,710 - 696,141 \\
 &= 369,569
 \end{aligned}$$

$$db_{(lama)} = 2$$

$$\begin{aligned}
 KT_{(lama)} &= \frac{JK_{(lama)}}{db_{(lama)}} \\
 &= \frac{696,141}{2} \\
 &= 348,071
 \end{aligned}$$

$$db(\text{sisas}) = 9$$

$$\begin{aligned} KTS &= \frac{JKS}{db(\text{sisas})} \\ &= \frac{369,569}{9} \\ &= 41,063 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} F_{hit}(\text{lama}) &= \frac{KT(\text{lama})}{KTS} \\ &= \frac{348,071}{41,063} \\ &= 8,476 \end{aligned}$$

Analisis Anak Petak :

$$\begin{aligned} JK_{(\text{dosis})} &= \frac{Y_{.0.}^2 + Y_{.1.}^2 + Y_{.2.}^2}{t \times n} - FK \\ &= \frac{285,15^2 + 290,49^2 + 357,26^2}{3 \times 4} - 24175,067 \\ &= 269,072 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} JKT_{(\text{int.})} &= \frac{Y_{00.}^2 + Y_{01.}^2 + \dots + Y_{22.}^2}{n} - FK - JK_{(\text{lama})} - JK_{(\text{dosis})} \\ &= \frac{77,70^2 + 69,13^2 + \dots + 153,51^2}{4} - 24175,067 - 696,141 - 269,072 \\ &= 178,518 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} JKT_2 &= Y_{001}^2 + Y_{011}^2 + \dots + Y_{224}^2 - FK \\ &= 17,14^2 + 14,85^2 + \dots + 31,35^2 - 24175,067 \\ &= 1963,523 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{JKS} &= \text{JKT}_2 - \text{JKT}_1 - \text{JK}_{(\text{dosis})} - \text{JK}_{(\text{int.})} \\
 &= 1963,523 - 1065,710 - 269,072 - 178,518 \\
 &= 450,223
 \end{aligned}$$

$$\text{db}_{(\text{dosis})} = 2$$

$$\begin{aligned}
 \text{KT}_{(\text{dosis})} &= \frac{\text{JK}_{(\text{dosis})}}{\text{db}_{(\text{dosis})}} \\
 &= \frac{269,072}{2} \\
 &= 134,536
 \end{aligned}$$

$$\text{db}_{(\text{int.})} = 4$$

$$\begin{aligned}
 \text{KT}_{(\text{int.})} &= \frac{\text{JK}_{(\text{int.})}}{\text{db}_{(\text{int.})}} \\
 &= \frac{178,518}{4} \\
 &= 44,629
 \end{aligned}$$

$$\text{db}_{(\text{sis})} = 18$$

$$\begin{aligned}
 \text{KTS} &= \frac{\text{JKS}}{\text{db}_{(\text{sis})}} \\
 &= \frac{450,223}{18} \\
 &= 25,012
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 F_{\text{hit. (dosis)}} &= \frac{\text{KT}_{(\text{dosis})}}{\text{KTS}} \\
 &= \frac{134,536}{25,012} \\
 &= 5,379
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 F_{hit. (int.)} &= \frac{KT(int.)}{KTS} \\
 &= \frac{44,629}{25,012} \\
 &= 1,784
 \end{aligned}$$

Sidik Ragam Kadar BUN

S.K.	db	J.K.	K.T.	F _{hit.}	F _{tab.}	
					0,05	0,01
Analisa Petak Utama						
Faktor lama (B)	2	696,141	348,071	8,476**	4,26	8,02
Sisa	9	369,569	41,063			
Total	11	1065,710				
Analisa Anak Petak						
Faktor Dosis(A)	2	269,072	134,536	5,379*	3,55	6,01
Interaksi A x B	4	178,518	44,629	1,784	2,93	4,58
Sisa	18	450,223	25,012			
Total	35	1963,523				

Keterangan :

* = berpengaruh nyata

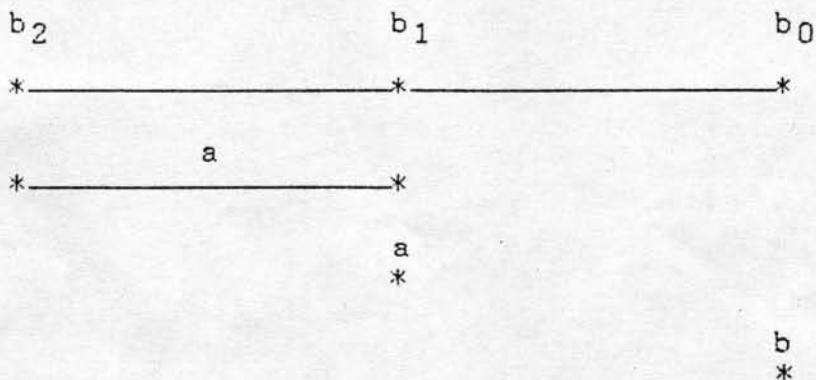
** = berpengaruh sangat nyata

Lampiran 10. Perbedaan Antar Perlakuan Lama Pemberian Kanamycin Sulfate Terhadap Kadar BUN dengan Uji Beda Nyata Terkecil/BNT (5%)

$$\begin{aligned} \text{BNT (5\%)} &= t_{5\% (9)} \times \sqrt{(2 \text{ KTS/n.t.})} \\ &= 2,262 \times 2,616 \\ &= 5,917 \end{aligned}$$

Perlakuan	Rata-rata \bar{x}	Beda		BNT (5%)
		$\bar{x} - b_0$	$\bar{x} - b_1$	
b_2	28,65	8,56*	1,72	5,917
b_1	26,93	6,84*		
b_0	20,09			

Notasi:



Jadi b_1 dan b_2 memberikan pengaruh tertinggi dan berbeda dengan b_0

Keterangan :

b_0 = penyuntikan selama 0 hari (sebelum penyuntikan)

b_1 = penyuntikan selama 7 hari

b_2 = penyuntikan selama 14 hari

Lampiran 11. Hasil Pemeriksaan Kadar Kreatinin Serum pada Berbagai Pengamatan (mg/dl)

Lama Pemberian (hari)	Dosis Pemberian (mg/kg bb)	Ulangan				Total
		I	II	III	IV	
0	0	1,28	1,14	1,42	2,14	5,98
	15	1,71	1,57	1,42	1,85	6,55
	30	1,57	1,57	1,57	1,57	6,28
Total		4,56	4,28	4,41	5,56	18,81
7	0	2,25	1,25	1,50	3,00	8,00
	15	2,50	2,00	1,50	2,50	8,50
	30	2,00	2,25	2,50	2,75	9,50
Total		6,75	5,50	5,50	8,25	26,00
14	0	2,15	2,31	2,15	1,80	8,41
	15	2,15	2,77	2,15	2,15	9,22
	30	2,31	2,31	2,46	2,92	10,00
Total		6,61	7,39	6,76	6,87	27,63
Total Keseluruhan		17,92	17,17	16,67	20,68	72,44

Lampiran 12. Hubungan Dosis dan Lama Pemberian Kanamycin Sulfate Terhadap Kadar Kreatinin Serum.

Lama Pemberian (hari)	Dosis Pemberian (mg/kg bb)			Total
	0	15	30	
0	5,98	6,55	6,28	18,81
7	8,00	8,50	9,50	26,00
14	8,41	9,22	10,00	27,63
T o t a l	22,39	24,27	25,78	72,44

Faktor Koreksi (FK) = 145,765

t(jumlah perlakuan macam dosis) = 3

s(jumlah perlakuan lama pemberian) = 3

n(ulangan) = 4

Lampiran 13. Analisis Data dan Sidik Ragam Kadar Kreatinin Serum

Analisis Petak Utama :

$$\begin{aligned}
 JK_{(lama)} &= \frac{Y_{0..}^2 + Y_{1..}^2 + Y_{2..}^2}{s \times n} - FK \\
 &= \frac{18,81^2 + 26,00^2 + 27,63^2}{3 \times 4} - 145,765 \\
 &= 3,671
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 JKT_1 &= \frac{Y_{0.1}^2 + Y_{0.2}^2 + \dots + Y_{2.4}^2}{s} - FK \\
 &= \frac{4,56^2 + 4,28^2 + \dots + 6,87^2}{3} - 145,765 \\
 &= 5,834
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 JKS &= JKT_1 - JK_{(lama)} \\
 &= 5,834 - 3,671 \\
 &= 2,163
 \end{aligned}$$

$$db_{(lama)} = 2$$

$$\begin{aligned}
 KT_{(lama)} &= \frac{JK_{(lama)}}{db_{(lama)}} \\
 &= \frac{3,671}{2} \\
 &= 1,835
 \end{aligned}$$

$$db(\text{sisal}) = 9$$

$$\begin{aligned} KTS &= \frac{JKS}{db(\text{sisal})} \\ &= \frac{2,163}{9} \\ &= 0,240 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} F_{hit.}(\text{lama}) &= \frac{KT(\text{lama})}{KTS} \\ &= \frac{1,835}{0,240} \\ &= 7,646 \end{aligned}$$

Analisis Anak Petak :

$$\begin{aligned} JK(\text{dosis}) &= \frac{Y_{0.}^2 + Y_{1.}^2 + Y_{2.}^2}{t \times n} - FK \\ &= \frac{2,39^2 + 24,27^2 + 25,78^2}{3 \times 4} - 145,765 \\ &= 0,481 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} JKT(\text{int.}) &= \frac{Y_{00.}^2 + Y_{01.}^2 + \dots + Y_{22.}^2}{n} - FK - JK(\text{lama}) - JK(\text{dosis}) \\ &= \frac{5,98^2 + 6,55^2 + \dots + 10,00^2}{4} - 145,765 - 3,671 - 0,481 \\ &= 0,167 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} JKT_2 &= Y_{001}^2 + Y_{011}^2 + \dots + Y_{224}^2 - FK \\ &= 1,28^2 + 1,71^2 + \dots + 2,92^2 - 145,765 \\ &= 8,563 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{JKS} &= \text{JKT}_2 - \text{JKT}_1 - \text{JK}(\text{dosis}) - \text{JK}(\text{int.}) \\
 &= 8,562 - 5,834 - 0,481 - 0,167 \\
 &= 2,080
 \end{aligned}$$

$$\text{db}(\text{dosis}) = 2$$

$$\begin{aligned}
 \text{KT}(\text{dosis}) &= \frac{\text{JK}(\text{dosis})}{\text{db}(\text{dosis})} \\
 &= \frac{0,481}{2} \\
 &= 0,240
 \end{aligned}$$

$$\text{db}(\text{int.}) = 4$$

$$\begin{aligned}
 \text{KT}(\text{int.}) &= \frac{\text{JK}(\text{int.})}{\text{db}(\text{int.})} \\
 &= \frac{0,167}{4} \\
 &= 0,042
 \end{aligned}$$

$$\text{db}(\text{sisas}) = 18$$

$$\begin{aligned}
 \text{KTS} &= \frac{\text{JKS}}{\text{db}(\text{sisas})} \\
 &= \frac{2,080}{18} \\
 &= 0,115
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 F_{\text{hit.}}(\text{dosis}) &= \frac{\text{KT}(\text{dosis})}{\text{KTS}} \\
 &= \frac{0,240}{0,115} \\
 &= 2,087
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 F_{hit. (int.)} &= \frac{KT(int.)}{KTS} \\
 &= \frac{0,042}{0,115} \\
 &= 0,365
 \end{aligned}$$

Sidik Ragam Kadar Kreatinin Serum

S.K.	db	J.K.	K.T.	F _{hit.}	F _{tab.}	
					0,05	0,01
Analisa Petak Utama						
Faktor lama (B)	2	3,671	1,834	7,646*	4,26	8,02
Sisa	9	2,163	0,240			
Total	11	5,834				
Analisa Anak Petak						
Faktor Dosis(A)	2	0,481	0,240	2,087	3,55	6,01
Interaksi A x B	4	0,167	0,042	0,365	2,93	4,58
Sisa	18	2,080	0,115			
Total	35	8,563				

Keterangan :

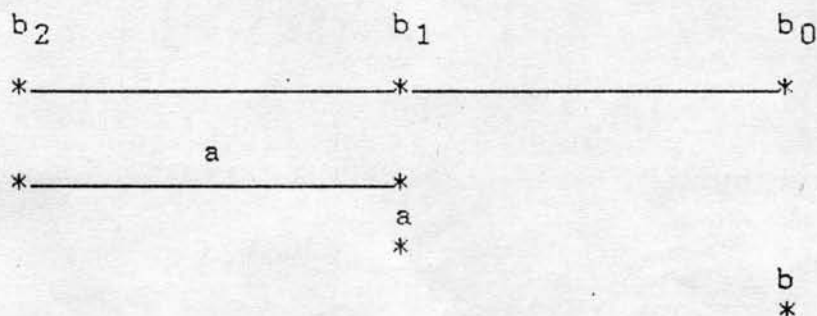
* = berpengaruh nyata

Lampiran 14. Perbedaan Antar Perlakuan Lama Pemberian Kanamycin Sulfate Terhadap Kadar Kreatinin Serum dengan Uji Beda Nyata Terkecil/BNT (5%)

$$\begin{aligned} \text{BNT (5\%)} &= t_{5\% (9)} \times \sqrt{(2 \text{ KTS/n.t.})} \\ &= 2,262 \times 0,200 \\ &= 0,452 \end{aligned}$$

Perlakuan	Rata-rata \bar{x}	Beda		BNT (5%)
		$\bar{x} - b_0$	$\bar{x} - b_1$	
b_2	2,30	0,73*	0,13	0,452
b_1	2,17	0,60*		
b_0	1,57			

Notasi:



Jadi b_1 dan b_2 berbeda dengan b_0 .

Keterangan :

b_0 = penyuntikan selama 0 hari (sebelum penyuntikan)

b_1 = penyuntikan selama 7 hari

b_2 = penyuntikan selama 14 hari



Gambar 4. Alat-alat dan Bahan-bahan untuk Perlakuan Terhadap Hewan Percobaan



Gambar 5. Pengambilan Sampel Darah dari Vena *Auricularis Media*



Gambar 6. Alat-alat dan Bahan-bahan untuk Pemeriksaan Kadar BUN Cara Reaksi Berthelot



Gambar 7. Alat-alat dan Bahan-bahan untuk Pemeriksaan Kadar Kreatinin Serum Cara Reaksi Jaffe