

SKRIPSI

**PENGARUH PEMBERIAN TETRASIKLIN TERHADAP
GAMBARAN HISTOPATOLOGIS GINJAL DAN HATI
PADA MENCIT**



OLEH :

Puthut Nusantara Ms

KEDIRI - JAWA TIMUR

**FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
S U R A B A Y A
1 9 9 6**

PENGARUH PEMBERIAN TETRASIKLIN TERHADAP GAMBARAN
HISTOPATOLOGIS GINJAL DAN HATI PADA MENCIT

Skripsi sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran Hewan
pada
Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Airlangga

Oleh
PUTHUT NUSANTARA MS

069011626

Menyetujui,
Komisi Pembimbing



Moh. Moenif, M.S., Drh.

Pembimbing Pertama




Dr. M. Zainal Arifin, M.S., Drh.

Pembimbing Kedua

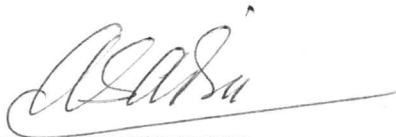
Setelah mempelajari dan menguji dengan sungguh-sungguh kami berpendapat bahwa tulisan ini baik ruang lingkup maupun kualitasnya dapat diajukan sebagai skripsi untuk memperoleh gelar SARJANA KEDOKTERAN HEWAN.

Menyetujui,
Panitia Penguji,



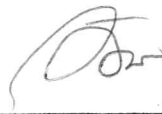
Anita Asali, MS., Drh.

Ketua



Achmad Sadik, Drh.

Sekretaris



E. Bimo Aksono H., M.Kes., drh.

Anggota



Moh. Moenif, MS., Drh.

Anggota



Dr. M. Zainal Arifin, MS., Drh.

Anggota

Surabaya, 13 Desember 1996

Fakultas Kedokteran Hewan,

Universitas Airlangga,

Dekan,



Prof. Dr. H. Rochiman Sasmita, MS., Drh.

NIP. 130350739

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena hanya dengan berkat rahmatNya sajalah penulis dapat menyelesaikan penulisan makalah ini.

Pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Bapak Prof. Dr. H. Rochiman Sasmita, MS., Drh. selaku dekan yang telah banyak memberi fasilitas. Bapak Moh. Moenif, M.S., Drh. selaku pembimbing pertama dan Bapak Dr.M. Zainal Arifin, MS., Drh. selaku pembimbing kedua, yang telah banyak meluangkan waktu untuk membimbing dan mengarahkan penulis dari awal penulisan sampai dengan selesainya penulisan makalah ini. Tak lupa juga kepada teman-teman Yohanes, Naryo, Sieny, Eka, Bakti yang telah banyak memberi bantuan, penulis mengucapkan terima kasih.

Akhirnya penulis menyadari bahwa dalam penyusunan makalah ini masih banyak terdapat kekurangan, oleh karena itu kritik dan saran sangat penulis harapkan demi kesempurnaan makalah ini. Pada akhirnya penulis berharap semoga makalah ini bermanfaat bagi yang memerlukannya.

Surabaya, Juni 1996

Penulis

PENGARUH PEMBERIAN TETRASIKLIN TERHADAP GAMBARAN
HISTOPATOLOGIS GINJAL DAN HATI PADA MENCIT

Puthut Nusantara MS

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui sejauh mana tingkat perubahan gambaran histopatologis ginjal dan hati akibat pemberian berbagai dosis tetrasiklin peroral.

Sebagai hewan percobaan adalah 30 ekor mencit jantan berumur kurang lebih empat bulan dengan berat rata-rata 21 g, dan dibagi menjadi lima kelompok masing-masing enam ekor. Perlakuan yang diberikan adalah P1, P2, P3, P4, masing-masing diberi larutan tetrasiklin dengan dosis 1,3 mg; 2,6 mg; 5,2 mg dan 10,4 mg diberikan tiga kali sehari selama delapan hari, sebagai kelompok kontrol P0 diberi larutan aquadest steril. Pada hari ke sembilan semua mencit diautopsi, selanjutnya dibuat preparat histopatologis ginjal dan hati.

Hasil pemeriksaan histopatologis dianalisis dengan uji Kruskal Wallis dan dilanjutkan dengan uji Z. Hasil penelitian baik organ ginjal dan hati menunjukkan perbedaan yang sangat nyata ($P < 0,01$) diantara kelompok perlakuan dengan derajat kerusakan terparah pada P4. Yaitu kelompok perlakuan yang diberi dosis 10,4 mg tiga kali sehari.

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR TABEL	VI
DAFTAR LAMPIRAN.	VII
DAFTAR GAMBAR.	IX
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang Masalah	1
1.2. Perumusan Masalah	2
1.3. Landasan Teori	3
1.4. Tujuan Penelitian	5
1.5. Manfaat Hasil Penelitian	5
1.6. Hipotesis Penelitian	6
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1. Sejarah Antibiotika	7
2.2. Sifat Fisika dan Kimia	7
2.3. Mekanisme Kerja	9
2.4. Absorpsi, Distribusi, metabolisme dan Ekskresi.	10
2.5. Indikasi Tetrasiklin	12
2.6. Efek Samping	12
2.7. Cara Pemberian dan Dosis	13
2.8. Ginjal	14
2.9. Hati	16
BAB III. MATERI DAM METODE	18
3.1. Tempat dan Waktu Penelitian.	18

3.2.	Bahan dan Materi Penelitian	18
3.3.	Metode Penelitian	19
3.4.	Rancangan penelitian	21
3.5.	Perubahan yang Diamati	21
3.6.	Analisis Data	23
BAB IV.	HASIL PENELITIAN	24
BAB V.	PEMBAHASAN	35
5.1.	Pengaruh Terhadap Organ Ginjal	36
5.2.	Pengaruh Terhadap Organ Hati	37
BAB VI.	KESIMPULAN DAN SARAN	39
	RINGKASAN	40
	DAFTAR PUSTAKA	42
	LAMPIRAN	45

DAFTAR TABEL

Nomor		Halaman
1.	Evaluasi terhadap organ ginjal	22
2.	Evaluasi terhadap organ hati	23
3.	Angka kematian mencit pada saat penelitian	24
4.	Hasil penilaian skor histopatologi ginjal mencit yang diberi lima dosis tetrasiklin	31
5.	Hasil penilaian skor histopatologi hati mencit yang diberi lima dosis tetrasiklin	33

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor		Halaman
1.	Sertifikat analisis tetrasiklin HCl	46
2.	Tabel perbandingan rata-rata luas permukaan tubuh hewan percobaan dan manusia menurut Ghosh	47
3.	Tingkat perubahan dan jumlah skor histopatologis sel ginjal pada mencit yang diberi aquadest steril 3x sehari	48
4.	Tingkat perubahan dan jumlah skor histopatologis sel ginjal pada mencit yang diberi tetrasiklin per oral 1,3 mg 3 x sehari.	49
5.	Tingkat perubahan dan jumlah skor histopatologis sel ginjal pada mencit yang diberi tetrasiklin per oral 2,6 mg 3 x sehari.	50
6.	Tingkat perubahan dan jumlah skor histopatologis sel ginjal pada mencit yang diberi tetrasiklin per oral 5,2 mg 3 x sehari.	51
7.	Tingkat perubahan dan jumlah skor histopatologis sel ginjal pada mencit yang diberi tetrasiklin peroral 10,4 mg 3 x sehari.	52
8.	Penentuan peringkat dan analisis data ginjal mencit	53
9.	Tingkat perubahan dan jumlah skor histopatologis sel hati pada mencit yang diberi aquadest steril 3 x sehari.	60
10.	Tingkat perubahan dan jumlah skor histopatologis sel hati pada mencit yang diberi tetrasiklin per oral 1,3 mg 3 x sehari.	61
11.	Tingkat perubahan dan jumlah skor histopatologis sel hati pada mencit yang diberi tetrasiklin per oral 2,6 mg 3 x sehari.	62

12.	Tingkat perubahan dan jumlah skor histopatologis sel hati pada mencit yang diberi tetrasiklin per oral 5,2 mg 3 x sehari.	63
13.	Tingkat perubahan dan jumlah skor histopatologis sel hati pada mencit yang diberi tetrasiklin peroral 10,4 mg 3 x sehari.	64
14.	Penentuan peringkat dan analisis data hati mencit	65

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Rumus bangun tetrasiklin HCl	8
2. Gambaran mikroskopis ginjal pada kelompok mencit yang hanya diberi aquadest steril 3x sehari dengan perbesaran 100 x	25
3. Gambaran mikroskopis kerusakan ginjal pada kelompok mencit yang diberi tetrasiklin per oral 1,3 mg 3x sehari dengan perbesaran 100 x.	26
4. Gambaran mikroskopis kerusakan ginjal pada kelompok mencit yang diberi tetrasiklin per oral 2,6 mg 3x sehari dengan perbesaran 100 x.	26
5. Gambaran mikroskopis kerusakan ginjal pada kelompok mencit yang diberi tetrasiklin per oral 5,2 mg 3x sehari dengan perbesaran 100 x	27
6. Gambaran mikroskopis kerusakan ginjal pada kelompok mencit yang diberi tetrasiklin per oral 10,4 mg 3x sehari dengan perbesaran 100 x	27
7. Gambaran mikroskopis hati pada kelompok mencit yang hanya diberi aquadest steril 3x sehari dengan perbesaran 100 x.	28
8. Gambaran mikroskopis kerusakan hati pada kelompok mencit yang diberi tetrasiklin per oral 1,3 mg 3x sehari dengan perbesaran 100 x	29
9. Gambaran mikroskopis kerusakan hati pada kelompok mencit yang diberi tetrasiklin per oral 2,6 mg 3x sehari dengan perbesaran 100 x.	29
10. Gambaran mikroskopis kerusakan hati pada kelompok mencit yang diberi tetrasiklin per oral 5,2 mg 3x sehari dengan perbesaran 100 x.	30

11. Gambaran mikroskopis kerusakan hati pada kelompok mencit yang diberi tetrasiklin per oral 10,4 mg 3x sehari dengan perbesaran 100 x

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Tujuan pemberian obat terhadap hewan ternak sedikit berbeda dengan pengobatan yang dilakukan pada manusia. Pengobatan pada hewan ternak tidak terbatas pada usaha untuk mencapai kesembuhan, tetapi masih diharapkan dapat mempertahankan atau meningkatkan kemampuan produksi. Lain halnya pada manusia pengobatan hanya terbatas pada usaha untuk mencapai kesembuhan dan ini tidak jauh berbeda dengan pengobatan yang dilakukan terhadap hewan kesayangan. Masalah ini patut menjadi perhatian dalam hal pemilihan obat sehingga diperoleh suatu penggunaan obat yang rasional.

Kesalahan dalam pemilihan obat dapat memberikan efek samping yang sangat merugikan. Hal ini karena pemberian obat, disamping memperoleh manfaat dari khasiat obat yang terkandung dalam sediaan, juga terdapat efek samping yang tidak diinginkan. Organ tubuh yang sering terpengaruh pada pemberian obat-obatan diantaranya ginjal dan hati.

Ginjal adalah organ yang penting dan bertanggung jawab untuk kelangsungan ekskresi bermacam-macam produk buangan dari dalam tubuh. Ginjal ini menyaring plasma dan unsur-unsur plasma dari darah, dan kemudian secara selek-

tif menyerap kembali air dan unsur-unsur berguna yang akhirnya mengeluarkan kelebihan dan produk buangan plasma (Frandson, 1992).

Hati berfungsi untuk sekresi empedu, metabolisme lemak, protein, karbohidrat, besi, fungsi detoksifikasi, pembentukan darah merah dan memetabolisme serta penyimpanan vitamin (Ressang, 1984).

Antibiotika adalah zat yang dihasilkan oleh jamur atau dapat dibuat secara semi sintetik dan bersifat dapat membasmi mikroba jenis lain. Salah satu antibiotika yang sering dipakai adalah tetrasiklin. Penggunaan tetrasiklin secara tidak rasional dapat mengakibatkan nefrotoksik dan hepatotoksik (Fraser, 1986 ; Reynolds, 1994).

1.2. Perumusan Masalah

Tetrasiklin adalah salah satu antibiotika yang digunakan secara luas baik untuk pengobatan pada manusia maupun pada hewan. Hal ini cukup beralasan karena antibiotika ini toksisitasnya relatif rendah juga karena sifatnya yang berspektrum luas. Pada kenyataannya antibiotika ini tidak hanya digunakan untuk pengobatan tetapi juga digunakan sebagai *feed additive* (Anggorodi, 1980). Pemberian tetrasiklin dosis besar dapat menyebabkan nefrotoksik dan hepatotoksik.

Dari informasi diatas maka dapat dirumuskan masalah yaitu seberapa besar pengaruh tingkat pemberian tetrasiklin per oral terhadap gambaran histopatologis ginjal dan hati pada mencit.

1.3. Landasan Teori

Tetrasiklin adalah antibiotika berspektrum luas, dan bersifat bakteriostatik. Antibiotika ini mempunyai sifat anti bakteri, baik terhadap bakteri gram positif maupun gram negatif. Tetrasiklin juga efektif untuk leptospira, chlamydia, brucella, mycoplasma, pseudomonas, rickettsia dan actinomyces (Allen, 1991).

Tetrasiklin dan oksitetrasiklin mempunyai toksisitas yang relatif rendah dibanding golongan tetrasiklin yang lain. Mungkin karena spektrumnya yang luas dan toksisitasnya yang rendah sehingga mendorong banyak dipergunakan, oleh karena tidak dipergunakan dengan benar menyebabkan efektifitas tetrasiklin makin berkurang karena terjadi resistensi. Pemberian golongan tetrasiklin kadang-kadang diikuti terjadinya super infeksi oleh bakteri dan jamur (Setiabudy, 1987).

Menurut Brander dan Pugh (1971) dan Huber (1977) golongan tetrasiklin menyebar ke seluruh tubuh dan konsentrasi tertinggi pada ginjal, hati, limpa dan paru-paru. Antibiotika ini juga tersimpan sebagai kompleks kalsium

pada tulang. Golongan tetrasiklin dapat berdifusi ke dalam semua *barrier* yaitu *Blood Brain Barrier*, *Plasenta Barrier*, *Serosa Barrier*, *Intestine Barrier* dan *Milk Barrier*.

Iritasi lambung paling sering terjadi pada pemberian golongan tetrasiklin per oral, terutama dengan oksitetrasiklin dan doksisisiklin. Makin besar dosis yang diberikan, makin sering pula terjadi reaksi ini (Setiabudy, 1987).

Tetrasiklin yang sudah kadaluwarsa akan mengalami degradasi menjadi bentuk anhidro - 4 - epitetrasiklin. Pada manusia hal ini mengakibatkan timbulnya sindroma Fanconi dengan gejala poliuria, polidipsi, proteinuria, asidosis, glukosuria, aminoasiduria disertai nausea dan vomitus (Setiabudy, 1987 ; Reynolds, 1994)

Hepatotoksisitas pada manusia dapat terjadi pada pemberian golongan tetrasiklin dosis tinggi (lebih dari 2 g sehari). Tetrasiklin dan oksitetrasiklin mempunyai sifat hepatotoksik yang paling lemah dibandingkan golongan tetrasiklin lain (Setiabudy, 1987 ; Reynolds, 1992).

Penyebab yang paling nyata akan adanya toksisitas dari dosis normal suatu obat ialah terjadinya malfungsi dari suatu mekanisme yang bertanggung jawab akan berakhirnya aksi obat itu. Dalam kondisi ini, dosis normal akan ada selama periode waktu yang lebih panjang di dalam badan dan dosis berulang kemungkinan besar akan mengakibatkan akumulasi obat pada tingkat toksik di dalam badan. Tetra-

siklin setelah pemberian dosis berulang secara konvensional, dengan cepat menumpuk dalam badan manusia, bila fungsi ginjalnya mengalami rusak berat dan akumulasi ini telah diketahui dapat menyebabkan kematian (Loomis, 1978).

1.4. Tujuan Penelitian

Dari masalah tersebut di atas maka tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui seberapa jauh pengaruh pemberian tetrasiklin yang diberikan secara per oral pada berbagai tingkat dosis terhadap gambaran histopatologis ginjal dan hati mencit.

1.5. Manfaat Hasil Penelitian

Kemungkinan adanya pengaruh antibiotika tetrasiklin terhadap gambaran histopatologis ginjal dan hati, maka usaha penelitian dasar ini diharapkan bermanfaat untuk melengkapi informasi ilmiah yang telah ada. Melalui pemeriksaan perubahan gambaran histopatologis ginjal dan hati akibat pemberian berbagai tingkat dosis tetrasiklin, diharapkan dapat dipakai sebagai bahan pertimbangan dalam menentukan dosis yang masih aman dalam pemakaian antibiotik tersebut.

1.6. Hipotesis Penelitian

Dalam penelitian ini hipotesis yang diajukan adalah :

1. Pemberian tetrasiklin pada dosis 1,3 mg; 2,6 mg; 5,2 mg dan 10,4 mg menyebabkan kerusakan sel ginjal mencit.
2. Pemberian tetrasiklin pada dosis 1,3 mg; 2,6 mg; 5,2 mg dan 10,4 mg menyebabkan kerusakan sel hati mencit.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Sejarah Antibiotika Tetrasiklin

Tetrasiklin adalah satu dari beberapa antibiotika yang penting dan digunakan secara luas dalam pengobatan. Antibiotika ini memperlihatkan spektrum antibakteri yang luas meliputi kuman gram positif dan negatif, aerobik dan anaerobik (Setiabudy, 1987).

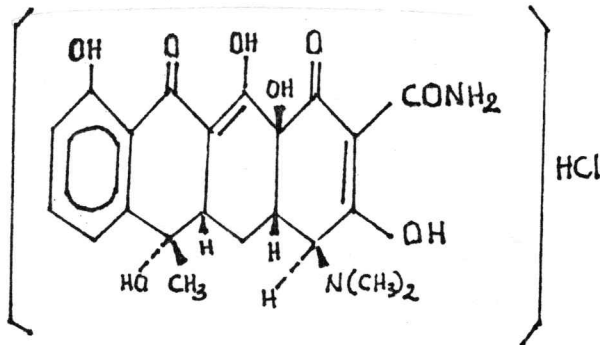
Golongan tetrasiklin yang pertama kali ditemukan adalah klortetrasiklin yaitu pada tahun 1948 dan diisolasi dari jamur *Streptomyces aerofaciens*. Kemudian pada tahun 1950 ditemukan oksitetrasiklin yang diisolasi dari *Streptomyces rimosus*. Tetrasiklin sendiri ditemukan pada tahun 1952 dan dibuat secara semi sintetik dari klortetrasiklin, tetapi dapat juga diperoleh dari spesies *Streptomyces* tertentu (Weinstein, 1970 ; Huber, 1977 ; Setiabudy, 1987).

2.2. Sifat Fisika dan Kimia

Setiap golongan tetrasiklin mempunyai struktur kimia yang mirip satu dengan yang lainnya meliputi : tetrasiklin, klortetrasiklin, oksitetrasiklin, doksisisiklin, rolitetrasiklin, metasiklin, demeklosiklin (Weinstein, 1970).

Tetrasiklin merupakan basa yang sukar larut dalam air, tetapi bentuk garam natrium atau garam HCl-nya mudah larut. Dalam keadaan kering bentuk basa dan garam HCl tetrasiklin bersifat stabil. Dalam larutan kebanyakan tetrasiklin cepat berkurang potensinya (Setiabudy, 1987).

Nama resmi dari tetrasiklin HCl adalah Tetrasiklin Hidrokloridum. Sedangkan nama kimianya adalah 4 - dime-tilamino - 1,4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a - oktahidro 3, 6, 10, 12, 12a -pentahidroksi - 6 - metil -1, 11, dioksinaftosen - 2 - karboksiamida hidroklorida ($C_{22}H_{24}N_2O_8, HCl$) (Anonimus, 1979) .



Gambar 1. Rumus bangun tetrasiklin HCl(Anonimus, 1979)

Tetrasiklin merupakan serbuk hablur berwarna kuning, rasanya pahit dan amfoter. Pada udara lembab dan terkena sinar matahari langsung warnanya berubah menjadi gelap. Larutan dengan pH tidak lebih dari dua menjadi inaktif dan rusak pada pH 7 atau lebih (Anonimus, 1979).

Tetrasiklin merupakan antibiotika berspektrum luas yang meliputi kuman gram positif dan negatif aerobik dan anaerobik. Selain itu juga efektif terhadap mycoplasma, rikettsia, chlamydia, dan protozoa tertentu (Setiabudy, 1987).

Golongan tetrasiklin membentuk kompleks yang stabil dengan beberapa logam diantaranya kalsium, magnesium, barium dan besi. Kompleks-kompleks tersebut pada umumnya tidak larut dalam air. Susu maupun antasida yang biasanya mengandung kalsium, magnesium dan aluminium serta larutan yang bersifat alkali seperti sodium bikarbonat dapat menurunkan absorpsi golongan tetrasiklin pada gastrointestinal (Wilson *et al.*, 1977).

2.3. Mekanisme Kerja

Golongan tetrasiklin bekerja dengan menghambat sintesis protein pada mikroorganisme. Penghambatan sintesis protein ini dengan jalan mengikatkan diri pada ribosom 30 S sub unit dari ribosom 70 S bakteri dan menghalangi masuknya kompleks t - RNA - asam amino pada lokasi asam amino hingga menghambat penggabungan. Tetrasiklin mempunyai sifat bakteriostatik (Meyer *et al.*, 1976 ; Reynard, 1992).

2.4. Absorpsi, Distribusi, Metabolisme dan Ekskresi

Secara per oral tetrasiklin diabsorpsi sebagian besar di lambung dan usus halus bagian atas. Penyerapan berbagai jenis tetrasiklin dihambat dalam derajat tertentu oleh pH yang tinggi dan membentuk kelat, yaitu pembentukan kompleks tetrasiklin dengan suatu zat lain yang sukar diserap, seperti aluminium hidroksida, garam kalsium dan magnesium yang biasanya terdapat dalam antasida dan juga ferrum (Huber, 1977 ; Setiabudy, 1987).

Kadar maksimal dalam plasma rata-rata dari bermacam-macam derivat tetrasiklin mempunyai derajat yang sama sekitar 2,3 sampai 3,0 ug per mililiter. Pada karnivora konsentrasi tertinggi pada plasma dicapai dua sampai empat jam dan dipertahankan enam jam atau lebih . Dalam plasma semua jenis tetrasiklin terikat oleh protein plasma (Neuvonen *et al.*, 1970 ; Huber, 1977; Setiabudy, 1987).

Antibiotika golongan tetrasiklin beredar ke seluruh tubuh dan kadar tertinggi ditemukan dalam ginjal, hati, limpa dan paru-paru. Obat tersebut dapat berdifusi ke dalam semua *barrier* yaitu *Blood Brain Barrier*, *Plasenta Barrier*, *Serosa barrier*, *Intestinal Barrier* dan *Milk Barrier*. Kadar efektif dalam darah sebagai anti bakterial ditemukan di seluruh tubuh, termasuk peredaran darah janin (Brander dan Pugh, 1971).

Golongan tetrasiklin akan disimpan sebagai kompleks dengan kalsium didalam tulang dan gigi dalam masa pertumbuhan. Metabolisme terjadi di hati dan pemekatan terjadi di dalam empedu kemudian disekresikan ke dalam usus dan direabsorpsi dari lumen usus. Sebagian tetrasiklin juga ditemukan dalam tinja binatang setelah pemberian tetrasiklin secara intramuskuler (Brander dan Pugh, 1971).

Absorpsi tetrasiklin, klortetrasiklin dan oksitetrasiklin tidak sempurna dan mempunyai masa paruh enam sampai sembilan jam. Golongan tetrasiklin mengalami sirkulasi enterohepatik, dengan demikian obat-obat ini masih terdapat dalam darah untuk waktu yang lama setelah pengobatan dihentikan (Setiabudy, 1987).

Ekskresi golongan tetrasiklin melalui cairan empedu dan urin. Dalam hal ini yang dieskresikan hati ke dalam empedu sampai 10 kali lebih tinggi dari kadar dalam serum. Sebagian obat yang dieskresikan ke dalam empedu akan diabsorpsi kembali dari usus sehingga terjadi siklus enterohepatik. Kurang lebih 10 sampai 40 % tetrasiklin diekskresikan ke dalam tinja pada pemakaian per oral dan yang diekskresi ginjal melalui urin lebih kurang 20 sampai 55 %. Aktifitas anti bakterialnya akan di ketahui lebih kurang tiga hari setelah pengobatan sampai terapi obat berhenti (Brander dan Pugh, 1970 ; Setiabudy, 1987).

2.5. Indikasi Tetrasiklin

Golongan tetrasiklin merupakan salah satu kelompok antibiotika yang paling banyak dipakai, mungkin karena spektrumnya yang luas dan toksisitasnya yang relatif rendah. Tetrasiklin diindikasikan untuk pengobatan penyakit: actinobasilosis, mastitis, anaplasmosis, antraks, black leg, malignant edema, tetanus, erysipelas, leptospirosis, listeriosis, pasteurellosis, fowl cholera, strangles, ovine vibriosis, infeksi saluran respirasi dan sebagainya (Huber, 1977; Setiabudy, 1987).

2.6. Efek Samping

VI efek samping yg mungkin timbul

Efek samping penggunaan tetrasiklin hidroklorida pada saluran cerna yaitu ditandai luka pada mukosa lambung, mual, muntah dan diare. Bila keadaan ini dibiarkan akan menimbulkan proktitis dan stomatitis. Makin besar dosis yang diberikan, makin sering pula reaksi terjadi. Iritasi usus terjadi akibat adanya perubahan flora normal usus. Keadaan ini dapat diatasi dengan mengurangi dosis yang diberikan untuk sementara waktu atau memberi obat bersama makanan, tetapi tidak dengan susu atau antasida yang mengandung aluminium, magnesium, atau kalsium. Diare sering timbul akibat iritasi dan ini harus dibedakan dengan diare yang diakibatkan oleh super infeksi stafilokokus dan keadaan ini biasanya timbul pada beberapa

hari permulaan pengobatan (Brander dan Pugh, 1971 ; Shulman dan Seller, 1971 ; Setiabudy, 1987).

Hepatotoksisitas dapat terjadi pada pemberian tetrasiklin dosis tinggi dan paling sering terjadi pada pemberian parenteral, disamping itu juga dapat menyebabkan kerusakan pada ginjal (Shulman dan Seller, 1971 ; Setiabudy, 1987).

Pemberian golongan tetrasiklin dalam jangka waktu lama dan berulang-ulang pada anak di bawah umur lima tahun dapat mengakibatkan perubahan warna gigi yang permanen. Perubahan warna bervariasi dari kuning sampai coklat tua. Perubahan warna ini disebabkan terbentuknya kompleks kalsium orthophospat. Karena itu golongan tetrasiklin tidak diberikan pada induk yang sedang bunting, karena dapat menyebabkan terhambatnya pertumbuhan tulang foetus yang bersifat sementara (Brander dan Pugh, 1971 ; Shulman dan Seller, 1971 ; Setiabudy, 1987).

2.7. Cara Pemberian dan Dosis

Tetrasiklin dan garam-garamnya tersedia untuk pemakaian parenteral dan per oral. Tetrasiklin tidak baik diberikan secara intramuskuler karena dapat menimbulkan iritasi lokal, tetapi dapat diberikan secara per oral dalam bentuk kapsul ataupun bubuk yang dilarutkan dalam air dan dicampur dalam makanan (Wilson *at al.*, 1977).

Sediaan tetrasiklin untuk per oral dalam bentuk tablet atau kapsul mengandung 250 mg dan 500 mg. Bentuk suspensi mengandung 125 mg / 5 ml. Bentuk obat suntik intramuskuler 100 dan 200 mg / vial. Bubuk obat suntik intra vena 250 dan 500 mg / vial. Salep kulit mengandung 3 % dan salep atau obat tetes mata mengandung 1 % (Setia-budy, 1987).

Pemberian tetrasiklin per oral pada anjing dan kucing adalah 20 mg/kg berat badan sedang pemberian intramuskuler dan intravena 7 mg/kg berat badan (Fraser, 1986).

2.8. Ginjal

Ginjal merupakan organ berpasangan yang terletak dibelakang *peritoneum* dibelakang dari rongga perut pada tiap sisi dari tulang punggung. Bertempat pada sisi tengah atau sisi cekung dari tiap ginjal terdapat suatu *hilus* yang dilalui oleh vena dan arteri ginjal, saluran limfatika, suatu pleksus saraf dan pelvis ginjal (Bevelander dan Ramaley, 1988).

Ginjal disuplai oleh suatu arteri ginjal tunggal yang datang dari aorta abdominalis. Masing-masing ginjal menerima hampir 10 % darah dari jantung yang dipompa ke dalam sistem peredaran darah setiap menit oleh jantung. Ketika arteri ginjal berjalan melewati *hilus*, ia terbelah

dalam cabang anterior dan posterior dari ginjal (Dellmann, 1971 ; Bevelander dan Ramaley, 1988).

Ginjal merupakan alat tubuh yang mempunyai daya saring dan serap kembali. Bagian yang merupakan alat penyaring adalah *glomerulus* diikuti dengan proses reabsorpsi sejumlah cairan dan air akan diekskresikan sebagai urin melalui sistem pengumpul ke luar tubuh (Price dan Wilson, 1984).

Urin yang lengkap terbentuk oleh proses filtrasi dan sekresi dan penyelesaian dilakukan dalam komposisi urin sepanjang *tubulus* oleh proses reabsorpsi (Ganong, 1978 ; Bevelander dan Ramaley, 1988).

Fungsi dari ginjal adalah mempertahankan keseimbangan susunan darah yaitu dengan mengeluarkan air yang berlebihan dari darah, mengeluarkan sisa metabolisme sebagai ureum, asam kemih, alantoin, ammonia, asam hipurat, metabolit triptofan dan mengeluarkan bahan-bahan asing yang terlarut dalam darah, seperti pigmen-pigmen darah (Res-sang, 1984).

Banyak eksperimen yang telah dilakukan dengan berbagai zat yang dimasukkan ke dalam tubuh hewan agar dapat diketahui bagaimana respon ginjal terhadap zat-zat tersebut. Apabila zat diberikan dalam jumlah besar maka akan didapat hasil yang besar juga, tetapi pada hewan yang normal , kelebihan sedikit dari suatu zat umumnya

hanyalah menyebabkan ekskresi yang berlebih sedikit saja (Frandsen, 1982).

2.9. Hati

Hati merupakan organ terbesar dalam tubuh. Ia mempunyai selubung *peritonium* dan terletak di dalam rongga perut di bawah *diafragma*. Hati tergantung pada *diafragma* dengan perantaraan beberapa *ligamenta* yaitu *ligamenta koronarium hepatis*, *ligamenta triangulare dextrum*, *ligamenta triangulare sinistrum* dan *ligamenta falciforme hepatis*. *Ligamenta hepatorenale* menghubungkan hati dengan ginjal kanan dan *caecum* (Ressay, 1984).

Hati menerima aliran darah yang mengandung zat makanan dari arteri hepatic, suatu cabang arteri celiac yang masuk ke porta hati. Vena porta mengalirkan darah menuju hati dari perut, empedu, pankreas dan usus. Darah porta ini mengalami detoksifikasi di dalam sinusoid hati, kemudian meninggalkan hati melalui vena hepatic, kemudian ditumpahkan ke dalam vena kaudal (Frandsen, 1982).

Hati menerima semua bahan yang diserap dari usus kecuali lemak, yang sebagian besar diangkut oleh sistem limfatik. Disamping bahan yang dicerna dan diserap usus darah porta juga membawa berbagai bahan toksik ke dalam hati yang kemudian didetoksifikasi atau diekskresi oleh hati (Leeson, et al, 1990).

Secara umum hati berfungsi antara lain, mensekresikan empedu, memetabolisme (lemak, karbohidrat, protein, besi), detoksifikasi racun, pembentukan darah merah, memetabolisme dan menyimpan vitamin (Ressay, 1984). Sel fagosit (sel *Kupffer*) mempunyai inti lebih besar, pucat dan cabang-cabangnya yang meluas dalam ruang *sinusoid*. Sel ini merupakan bagian yang sangat penting dari fungsi hati (Leeson, *et al*, 1990).

BAB III

MATERI DAN METODE

3.1. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di jalan Karangmenjangan VI/10 Surabaya dan dilaksanakan mulai tanggal 18 Mei sampai dengan 2 Juni 1995. Tempat penelitian lanjut untuk pemeriksaan histopatologi ginjal dan hati mencit dilakukan di laboratorium Patologi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya.

3.2. Bahan dan Materi Penelitian

Hewan percobaan yang digunakan pada penelitian ini adalah 30 ekor mencit dengan jenis kelamin jantan berat badan antara 20-22 g, berumur kurang lebih empat bulan dan diperoleh dari PUSVETMA.

Bahan penelitian yang dipakai antara lain: serbuk tetrasiklin, formalin 10 %, air minum dari PDAM Surabaya, aquadest steril sebagai pelarut tetrasiklin, pakan untuk ayam produksi P.T. CHAROEN PHOKPAND INDONESIA tipe 511, ether anestetik untuk membunuh tikus, alkohol 70 %, 80 %, 95%, 96%, alkohol absolut, parafin, xilol, mikrotom, Hematoksin Eosin untuk pembuatan preparat histologi.

Peralatan yang digunakan ialah kandang mencit terbuat dari ember plastik segi empat bermulut lebar dan tutupnya terbuat dari anyaman kawat berukuran panjang 40 cm, lebar

30 cm dan tinggi 15 cm beserta perlengkapannya, nasogastrik tube untuk memasukan obat ke dalam lambung mencit, timbangan O'hauss untuk menimbang tikus, timbangan Sartorius untuk menimbang tetrasiklin, pipet volume, gelas ukur, cat rambut untuk menandai kelompok perlakuan, gelas beaker dan tutupnya untuk tempat membunuh tikus, kapas, peralatan seksi, mikroskop untuk melihat tingkat kerusakan ginjal dan hati mencit.

3.3. Metode Penelitian

Mencit sebanyak 30 ekor yang sudah diketahui berat badannya diberi nomor satu sampai tiga puluh kemudian dibagi menjadi lima kelompok secara acak masing-masing terdiri enam ekor.

Kelompok perlakuan ada lima macam :

P0 : Kontrol diberi aquadest steril secara oral tiga kali sehari.

P1 : Diberi tetrasiklin 1,3 mg per oral tiga kali sehari.

P2 : Diberi tetrasiklin 2,6 mg per oral tiga kali sehari.

P3 : Diberi tetrasiklin 5,2 mg per oral tiga kali sehari.

P4 : Diberi tetrasiklin 10,4 mg per oral tiga kali sehari.

Makan dan minum diberikan secara *ad libitum* selama penelitian.

Mencit yang sudah ditempatkan pada masing-masing kandang diadaptasikan selama satu minggu sebagai tahap persiapan dan penyesuaian lingkungan serta pemeriksaan

kesehatan.

Menurut Ghosh, (1971) patokan pemberian dosis tetrasiklin pada hewan percobaan disesuaikan dengan perbandingan luas permukaan tubuh dari hewan yang telah diketahui dosis terapinya dengan luas permukaan tubuh hewan percobaan. Tabel perbandingan luas permukaan tubuh disajikan pada Lampiran 2.

Penentuan dosis tetrasiklin pada mencit diberikan menurut Fraser (1986), yakni dosis terapi tetrasiklin pada kucing seberat 2 kg diketahui 40 mg tiap kali pemberian, maka dosis pada mencit seberat 20 g adalah $40 \times 0,03 = 1,2$ mg. Rata-rata berat mencit yang dipakai sebagai hewan percobaan adalah 21 g maka untuk dosis terapi adalah 1,3 mg (P1), dua kali dosis 2,6 mg, (P2), empat kali dosis 5,2 mg (P3) dan delapan kali dosis 10,4 mg.

Dosis ditimbang sesuai dengan kebutuhan dilarutkan dalam aquadest steril dan diberikan secara oral dengan menggunakan sonde lambung. Volume larutan tetrasiklin setiap kali pemberian pada masing-masing mencit 0,2 ml. Perlakuan diberikan selama delapan hari. Mencit yang mati sebelum hari kesembilan saat itu juga dilakukan outopsi dan organ ginjal dan hati dimasukkan ke dalam larutan formalin 10 %. Pada hari kesembilan semua mencit dibunuh dengan menggunakan ether anestetik melalui pernapasan.

Mencit yang sudah mati dilakukan autopsi untuk mengambil ginjal dan hati. Ginjal dan hati kemudian disimpan ke dalam pot plastik yang telah diisi larutan formalin 10 %, minimal 24 jam, kemudian dibuat preparat histopatologis, masing-masing organ satu buah, jadi preparat ginjal 30 buah dan preparat hati 30 buah. Selanjutnya pemeriksaan dilakukan dibawah mikroskop dengan pembesaran 100 kali dan 400 kali masing-masing preparat diamati sebanyak lima lapangan pandang.

3.4. Rancangan Penelitian

Rancangan percobaan yang digunakan dalam penelitian ini adalah rancangan acak lengkap dengan lima perlakuan, masing-masing perlakuan enam kali ulangan.

3.5. Perubahan yang Diamati

Pengamatan secara mikroskopis ditujukan pada perubahan seluler yang terjadi pada ginjal dan hati. Menurut Poernomo (1986) yang dikutip oleh Chasanah (1993) untuk organ ginjal, penelitian preparat histopatologis berdasar tingkat perubahan seluler pada tubulus, glomerulus, dan jaringan interstitial (tabel 1). Untuk organ hati penilaian preparat histopatologis berdasar tingkat keparahan (tabel 2).

Tabel 1. Evaluasi Terhadap Organ Ginjal

Nilai	Tingkat perubahan histopatologis
0	Tidak terjadi perubahan
1	Degenerasi tubulus kontortus proksimal
2	Nekrose tubulus kontortus proksimal
3	Nekrose glomerulus
4	Infiltrasi sel- sel leukosit polimorf sekitar daerah interstitial
5	Nekrose tubulus kontortus distal
6	Hialin cast pada sel tubulus
7	Perdarahan pada glomerulus
8	Infiltrasi sel-sel leukosit polimorf sekitar glomerulus
9	Hialinisasi glomerulus
10	Perkapuran sel tubulus

Tabel 2. Evaluasi Terhadap Organ Hati

Nilai	Tingkat perubahan histopatologis
0	Tidak terjadi perubahan
1	Degenerasi sel endotel vena sentralis
2	Nekrose sel endotel vena sentralis
3	Infiltrasi sel-sel leukosit daerah interstitial
4	Granula pada sitoplasma sel hati
5	Perubahan kariopiknotis inti sel hati
6	Degenerasi melemak sel hati
7	Nekrose sel hati

3.6. Analisis Data

Data yang diperoleh dianalisis secara statistik dengan uji Kruskal Wallis dengan taraf 0,01 (Daniel, 1978). Apabila diperoleh hasil yang nyata dilanjutkan dengan uji Z dengan taraf 0,05 (Siegel, 1986).

BAB IV
HASIL PENELITIAN

Peningkatan dosis tetrasiklin yang diberikan menunjukkan kondisi mencit yang semakin menurun. Berikut ini adalah tabel angka kematian mencit pada saat penelitian mulai hari pertama sampai terakhir penelitian.

Tabel 3. Angka kematian mencit pada saat penelitian

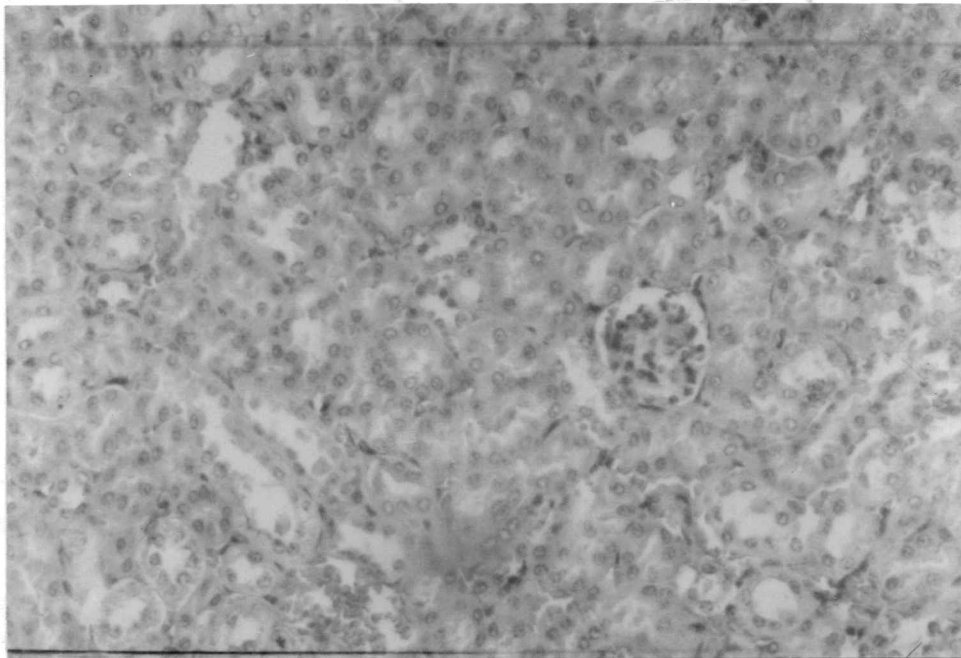
Perlakuan	angka kematian mencit pada hari ke								jumlah	
	1	2	3	4	5	6	7	8	mati	hidup
P0	-	-	-	-	-	-	-	-	0	6
P1	-	-	-	-	-	-	-	-	0	6
P2	-	-	-	-	-	-	-	-	0	6
P3	-	-	-	-	-	-	1	1	2	4
P4	-	1	2	1	-	1	-	-	5	1

Hasil autopsi menunjukkan organ ginjal dan hati pucat dan terdapat bintik-bintik darah. Pemeriksaan histopatologis ginjal dan hati dari kelompok P 1 sampai P 4 menunjukkan adanya kerusakan sel-sel ginjal dan hati yang semakin parah sesuai dengan kenaikan dosis obat ($p < 0,01$).

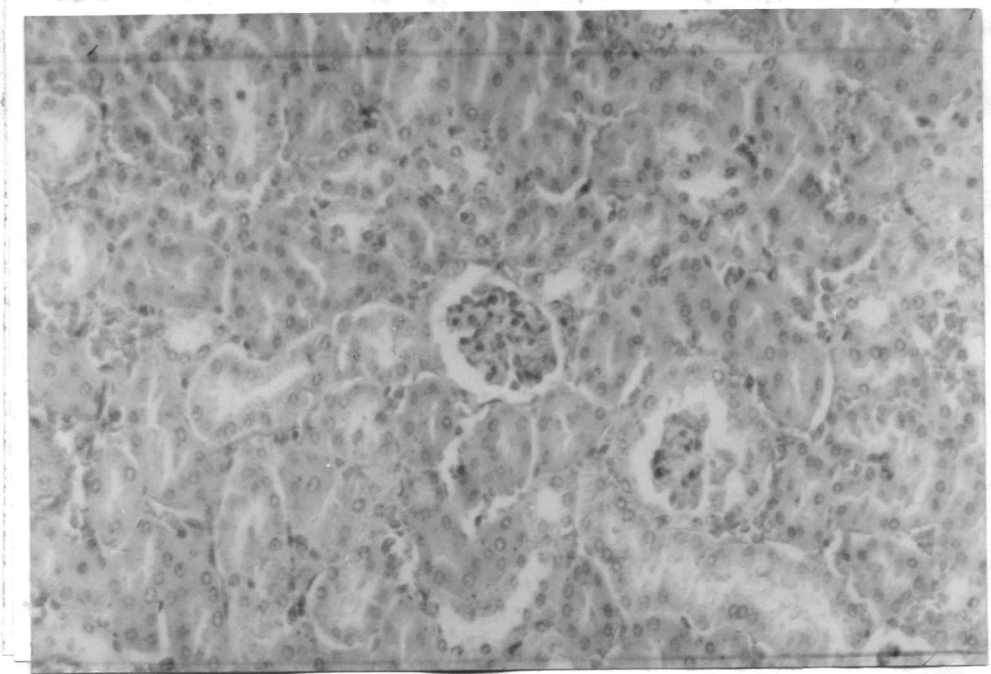
Kerusakan sel-sel pada ginjal meliputi degenerasi dan nekrose tubulus kontortus proksimal, nekrose glomerulus, infiltrasi sel-sel leukosit polimorf sekitar daerah

interstitial, nekrose tubulus kontortus distal, perdarahan pada tubulus, dan infiltrasi leukosit polimorf sekitar glomerulus.

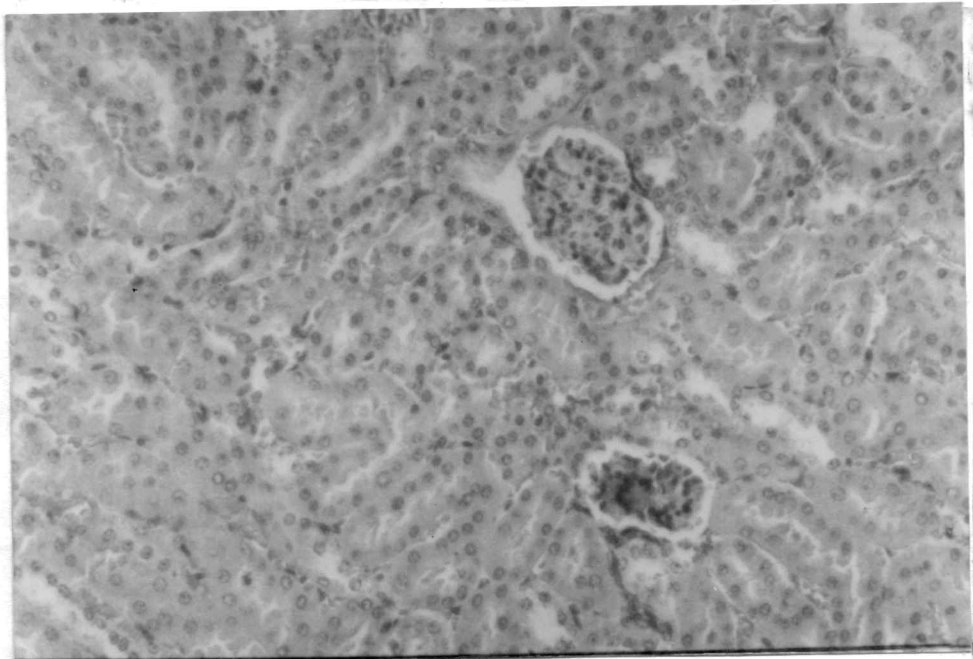
Gambar hasil pengamatan jaringan ginjal pada kelompok perlakuan



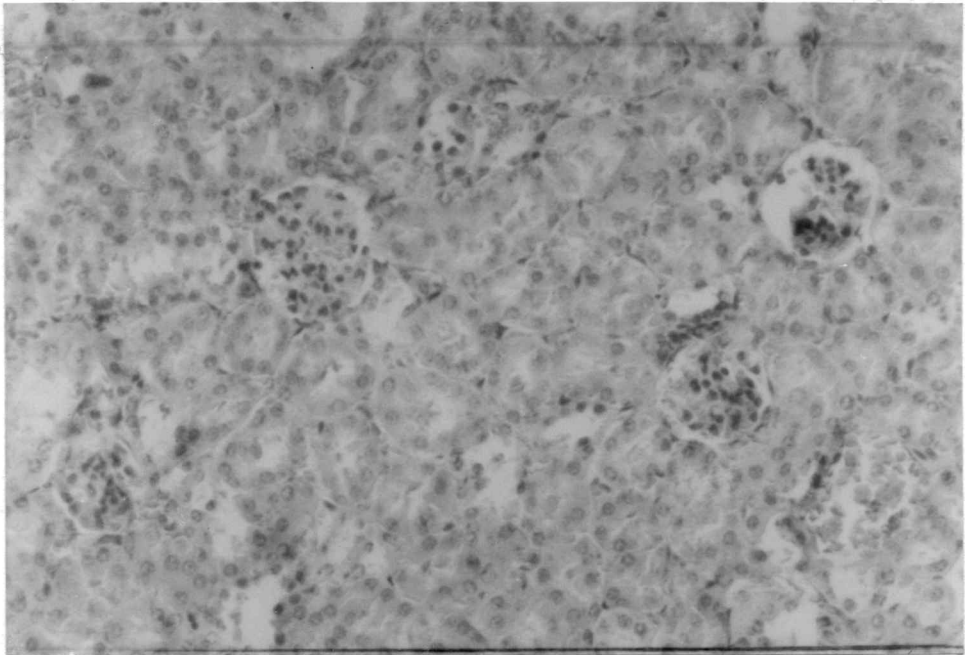
Gambar 2. Gambaran mikroskopis ginjal pada kelompok mencit yang hanya diberi aquadest steril 3x sehari dengan perbesaran 100 x.



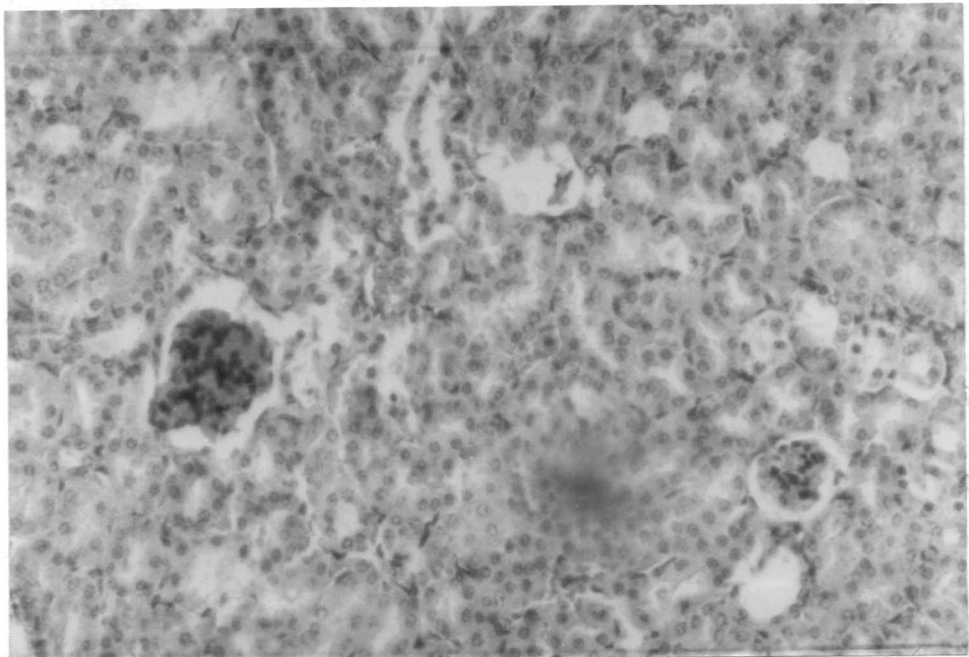
Gambar 3. Gambaran mikroskopis kerusakan ginjal pada kelompok mencit yang diberi tetrasiklin per oral 1,3 mg 3x sehari dengan per besaran 100 x.



Gambar ~~4~~ Gambaran mikroskopis kerusakan ginjal pada kelompok mencit yang diberi tetrasiklin per oral 2,6 mg 3x sehari dengan per besaran 100 x.



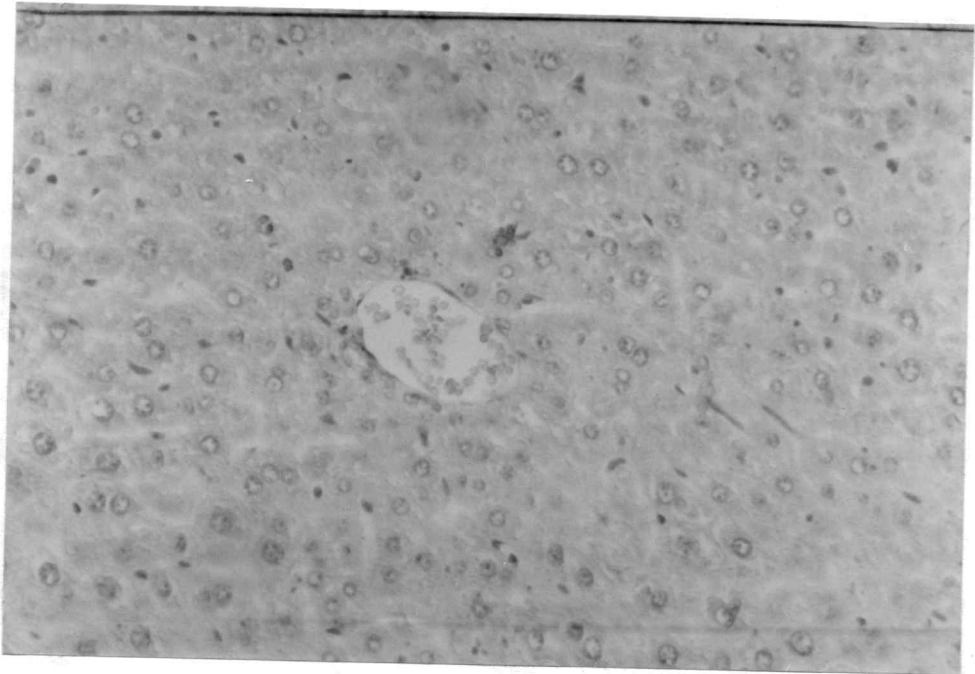
Gambar 5. Gambaran mikroskopis kerusakan ginjal pada kelompok mencit yang diberi tetrasiklin per oral 5,2 mg 3x sehari dengan per besaran 100 x.



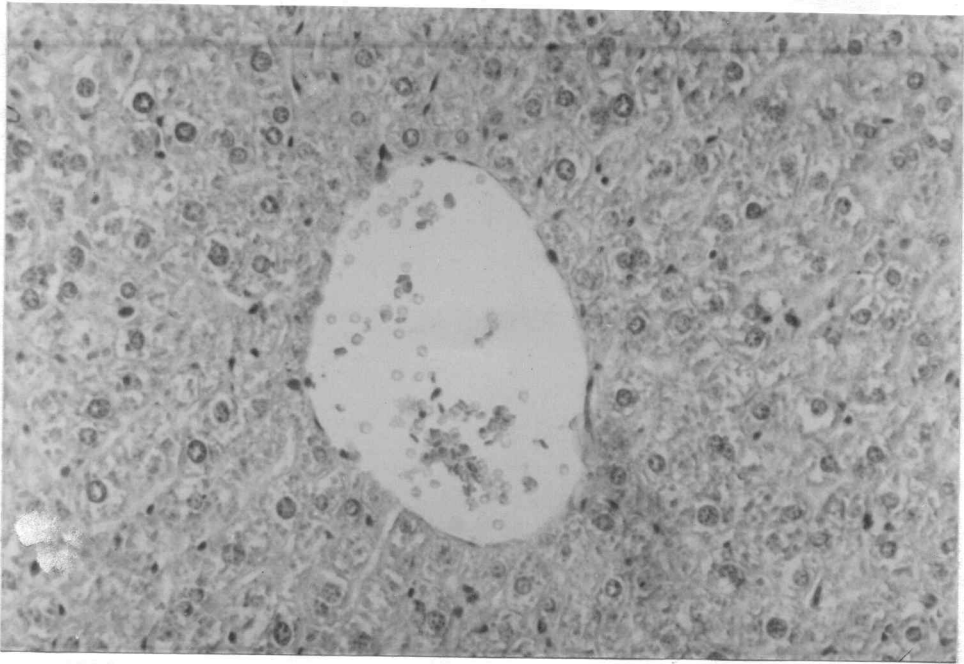
Gambar 6. Gambaran mikroskopis kerusakan ginjal pada kelompok mencit yang diberi tetrasiklin per oral 10,4 mg 3x sehari dengan per besaran 100 x.

Kerusakan sel-sel pada hati meliputi degenerasi sel endotel vena sentralis, nekrose sel endotel vena sentralis, infiltrasi sel-sel leukosit daerah interstistial, granula pada sitoplasma sel hati, degenerasi melemak sel hati, perubahan kariopiknotis inti sel hati dan nekrose sel hati.

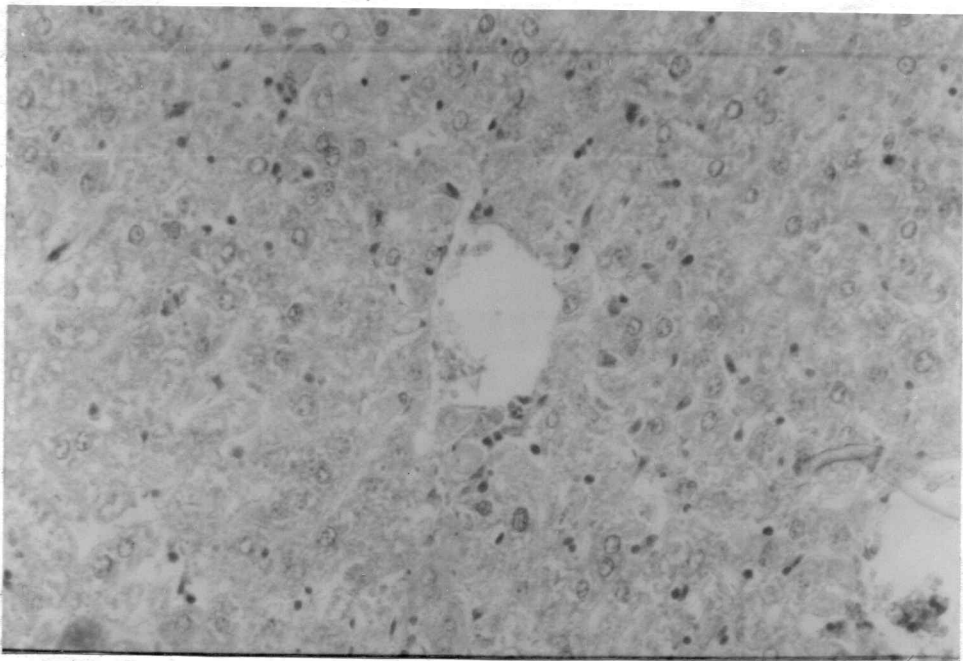
Gambar hasil pengamatan jaringan hati pada kelompok perlakuan adalah sebagai berikut



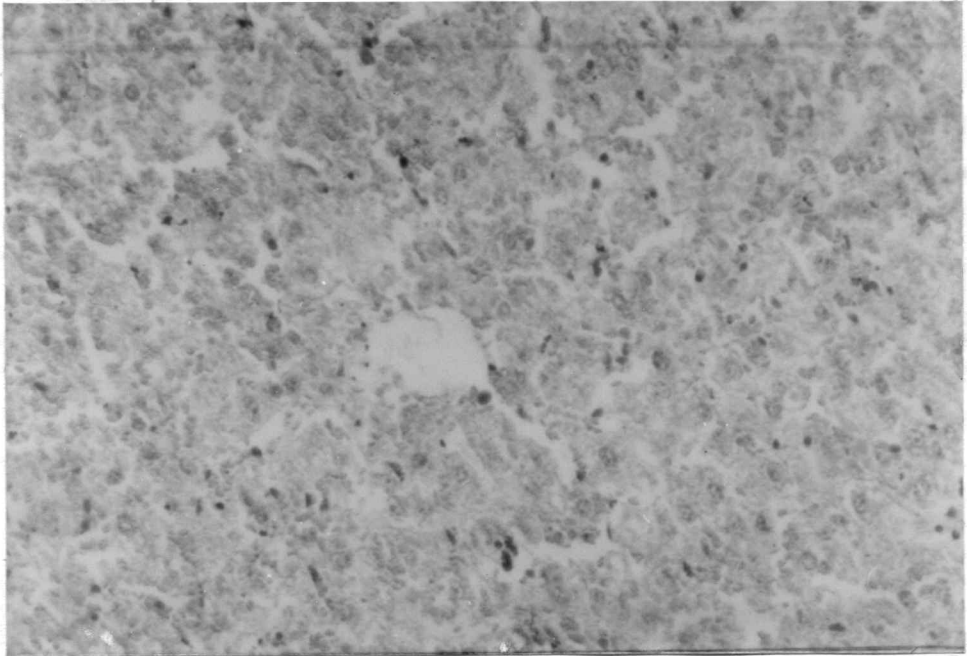
Gambar 7. Gambaran mikroskopis hati pada kelompok mencit yang hanya diberi aquadest steril 3x sehari dengan perbesaran 100 x.



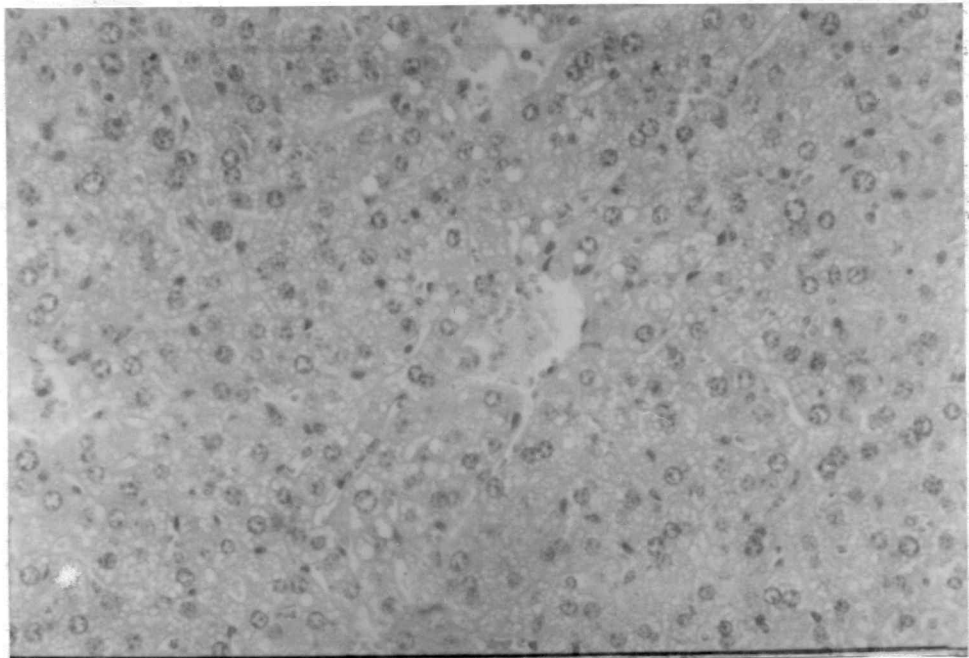
Gambar 8. Gambaran mikroskopis kerusakan hati pada kelompok mencit yang diberi tetrasiklin per oral 1,3 mg 3x sehari dengan per besaran 100 x.



Gambar 9. Gambaran mikroskopis kerusakan hati pada kelompok mencit yang diberi tetrasiklin per oral 2,6 mg 3x sehari dengan per besaran 100 x.



Gambar 10. Gambaran mikroskopis kerusakan hati pada kelompok mencit yang diberi tetrasiklin per oral 5,2 mg 3x sehari dengan perbesaran 100 x.



Gambar 11. Gambaran mikroskopis kerusakan hati pada kelompok mencit yang diberi tetrasiklin per oral 10,4 mg 3x sehari dengan perbesaran 100 x.

Masing-masing kelompok berbeda tingkat keparahannya sesuai dengan kenaikan dosis tetrasiklin. Hasil penilaian menurut skor untuk kelompok histopatologis ginjal disajikan pada tabel 4 , dan untuk kelompok histopatologis hati disajikan pada tabel 5. Sedangkan penilaian menurut kelompok organ ginjal disajikan pada lampiran 3 sampai lampiran 7 dan organ hati pada lampiran 9 sampai lampiran 13.

Tabel 4. Hasil penilaian skor histopatologis ginjal mencit yang diberi lima dosis tetrasiklin

Dosis tetrasiklin diberikan tiga kali sehari										
N	0 mg		1,3 mg		2,6 mg		5,2 mg		10,4 mg	
	Ns	R0	Ns	R1	Ns	R2	Ns	R 3	Ns	R 4
1	0	3,5	6	13	11	18	13	20	18	25,5
2	0	3,5	3	8	6	13	18	25,5	25	28
3	0	3,5	6	13	7	16	10	17	17	23
4	0	3,5	3	8	6	13	18	25,5	26	30
5	0	3,5	4	10	12	19	15	21,5	22	28
6	0	3,5	3	8	6	13	15	21,5	18	25,5
R0= 21		R1= 60		R2= 92		R3= 131		R4= 161		
$\bar{X} = 3,5$		$\bar{X} = 10$		$\bar{X} = 15,33$		$\bar{X} = 21,83$		$\bar{X} = 26,83$		
R ² = 441		R ² = 3600		R ² = 8464		R ² = 17161		R ² = 25921		

Keterangan :

N = ulangan

Ns = nilai skor histopatologi

R = rank

Analisis data dengan uji Kruskal Wallis, menunjukkan adanya perbedaan yang sangat nyata ($p < 0,01$) antara kelompok perlakuan yang diberi tetrasiklin dibanding dengan kelompok kontrol yang hanya diberi aquadest steril.

Pada uji selanjutnya yaitu uji Z diketahui bahwa kelompok P_4 (10,4 mg tetrasiklin per oral 3 x sehari) menunjukkan derajat kerusakan paling parah kemudian disusul oleh kelompok P_3 (5,2 mg tetrasiklin per oral 3 x sehari), P_2 (2,6 mg tetrasiklin per oral 3 x sehari), P_1 (1,3 mg tetrasiklin 3 x sehari). Sedangkan P_0 (0 mg tetrasiklin per oral 3 x sehari) tidak menunjukkan adanya perubahan.

Tabel 5. Hasil penilaian skor histopatologis hati mencit yang diberi lima dosis tetrasiklin

Dosis tetrasiklin diberikan tiga kali sehari										
N	0 mg		1,3 mg		2,6 mg		5,2 mg		10,4 mg	
	Ns	R0	Ns	R1	Ns	R2	Ns	R3	Ns	R4
1	0	4,5	1	10,5	2	14,5	5	18	20	29,5
2	0	4,5	0	4,5	5	18	6	20,5	15	25,5
3	0	4,5	1	10,5	2	14,5	9	22	15	25,5
4	0	4,5	1	10,5	2	14,5	10	23	16	27
5	0	4,5	0	4,5	2	14,5	6	20,5	20	29,5
6	0	4,5	1	10,5	5	18	11	24	19	28
R0= 27		R1= 51		R2= 94		R3= 128		R4= 165		
$\bar{X} = 4,5$		$\bar{X} = 8,5$		$\bar{X} = 15,67$		$\bar{X} = 21,33$		$\bar{X} = 27,5$		
R ² =729		R ² =260		R ² = 8836		R ² = 16384		R ² = 27225		

Keterangan :

n = ulangan

Ns = nilai skor histopatologi

R = rank

Analisis data dengan uji Kruskal Wallis, menunjukkan adanya perbedaan yang sangat nyata ($p < 0,01$) antara kelompok perlakuan yang diberi tetrasiklin dibanding dengan kelompok kontrol yang hanya diberi aquadest steril.

Pada uji selanjutnya yaitu uji Z diketahui bahwa kelompok P₄ (10,4 mg tetrasiklin per oral 3 x sehari) menunjukkan derajat kerusakan paling parah kemudian disusul oleh kelompok P₃ (5,2 mg tetrasiklin per oral 3 x sehari), P₂ (2,6 mg tetrasiklin per oral 3 x sehari),

P_1 (1,3 mg tetrasiklin 3 x sehari). Sedangkan P_0 (0 mg tetrasiklin per oral 3 x sehari) tidak menunjukkan adanya perubahan.

BAB V

PEMBAHASAN

Dari hasil penelitian didapatkan bahwa semakin tinggi dosis tetrasiklin yang diberikan pada mencit menunjukkan kondisi yang semakin menurun. Pada pemeriksaan gejala klinis terlihat bulu tampak kusam, perut membesar, terlihat gangguan pernapasan, mencit tampak lesu bahkan timbul kematian. Hal ini terlihat jelas pada P 3 (empat kali dosis terapi) dan P 4 (delapan kali dosis terapi, bahkan pada P 4 angka kematian amat tinggi yaitu mencapai 83,3 %. Hal ini menunjukkan pada dosis ini sudah sangat toksik. Banyak hal yang dapat menyebabkan kematian ini, dari hasil autopsi diperoleh data bahwa organ ginjal dan hati tampak pucat dan terdapat bintik-bintik darah, sementara pada organ lain yaitu lambung dan usus terjadi perdarahan yang cukup hebat, dan terlihat penimbunan udara pada kedua organ tersebut. Hal ini juga mengakibatkan nafsu makan menurun drastis, sehingga mengurangi daya tahan tubuh. Faktor lain kepekaan individu diduga juga mempunyai peranan yang sangat penting terhadap daya tahan tubuh mencit terhadap pengaruh pemberian tetrasiklin.

5.1. Pengaruh Terhadap Organ Ginjal

Berdasar hasil penelitian pada kelompok pertama (P1) yang diberi tetrasiklin, sebagian hewan percobaan terdapat perubahan degenerasi tubulus kontortus proksimal. Hal ini dapat terjadi karena adanya zat toksik yang masuk dalam tubuh mencit dan terbawa aliran darah menuju ginjal, sehingga mempengaruhi permeabilitas membran sel. Dengan meningkatnya permeabilitas membran ini akan meningkatkan tekanan osmose, kemudian air bersama zat toksik masuk mempengaruhi lisosom, sehingga lisosom ini kemudian mengeluarkan enzim yang melarutkan organel sel. Pemberian dosis yang semakin tinggi dari dosis terapi menyebabkan perubahan histopatologis tampak semakin nyata dan menunjukkan tingkat kerusakan yang semakin parah, hal ini dimungkinkan karena semakin banyak tetrasiklin yang melalui ginjal sehingga mempengaruhi eliminasi pada sel-sel ginjal, karena 20 - 55 % dosis yang diberikan diekskresikan melalui urin (Setiabudy, 1987).

Makin tinggi dosis yang diberikan ataupun semakin lamanya masa pemberian maka akan semakin banyak tetrasiklin yang terakumulasi, hal ini akan menjadi penyebab hambatan penyerapan tubulus dan bisa menginduksi terjadinya kerusakan pada ginjal. Secara kimiawi tetrasiklin akan terdegradasi menjadi bentuk epi-anhydrotetrasiklin dan anhydrotetrasiklin. Produk inilah yang menjadi faktor utama terjadinya kerusakan pada organ

ginjal dan dapat menimbulkan sindrom fanconi (Gsell, 1965).

5.2. Pengaruh Terhadap Organ Hati

Dari hasil penelitian dapat dilaporkan bahwa dari kelompok perlakuan pertama (P1) sampai empat (P4) didapatkan perubahan-perubahan sel-sel hati. Pada pemberian tetrasiklin dosis tinggi menunjukkan adanya degenerasi melemak yang semakin nyata.

Degenerasi melemak adalah suatu penimbunan lemak di dalam sel, lemak dalam sel terlihat sebagai ruangan yang bulat dan tidak tercat dalam pengecatan hematoxylin eosin sedangkan inti sel hati terdesak ke tepi.

Degenerasi ini menunjukkan bahwa tetrasiklin pada dosis tinggi ini sudah toksik. Perlemakan patologi hati ini karena adanya gangguan peredaran darah yakni pembendungan darah. Pada pemeriksaan mikroskopis tampak jelas vena sentralis mengalami kongesti, sehingga peredaran darah tidak lancar hal ini memungkinkan terjadi kekurangan oksigen sehingga lemak banyak yang tinggal tidak terbakar (Ressay, 1984).

Menurut Lepper (1951) yang dikutip oleh Weinstein (1970) melaporkan bahwa pemberian tetrasiklin dosis tinggi baik per oral maupun intravena , menyebabkan kelainan fungsi hati. Secara mikroskopis organ hati menunjukkan

adanya vakuol-vakuol, perubahan pada sitoplasma dan terjadi penimbunan lemak.

Shulman dan Seller (1971), juga menerangkan bahwa pemberian dosis tinggi tetrasiklin secara parenteral mempengaruhi organ hati yang berupa vakuol dan peningkatan lemak.

Perubahan morfologi sel hati yang nampak jelas berupa perlemakan hati yang diakibatkan pemberian tetrasiklin per oral dosis tinggi akan menyebabkan gangguan fungsi hati. Dengan demikian berpengaruh juga pada sistem metabolisme tubuh.

Pada manusia hepatotoksisitas dapat terjadi pada pemberian tetrasiklin per oral 2 g sehari atau lebih, tetapi paling sering pada pemberian dosis tinggi secara parenteral. Wanita hamil dan menderita pielonepritis paling sering menderita kerusakan hati ini (Setiabudy, 1987).

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan :

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan maka diperoleh kesimpulan bahwa :

1. Pemberian tetrasiklin pada dosis 1,3 mg; 2,6 mg; 5,2 mg dan 10,4 mg menyebabkan kerusakan sel-sel ginjal mencit. Semakin tinggi dosis yang diberikan semakin meningkat derajat kerusakan sel ginjal.
2. Pemberian tetrasiklin pada dosis 1,3 mg; 2,6 mg; 5,2 mg dan 10,4 mg menyebabkan kerusakan sel-sel hati mencit. Semakin tinggi dosis yang diberikan semakin meningkat derajat kerusakan sel hati.
3. Pemberian dosis terapi pada mencit seberat 21 g hendaknya jangan melebihi 1,3 mg 3 kali sehari.

Saran :

Saran yang dapat diajukan pada penelitian ini adalah Berdasarkan pengamatan secara makroskopis adanya perdarahan organ lambung dan usus mencit, maka disarankan penelitian lebih lanjut pada perubahan histopatologis kedua organ tersebut.

RINGKASAN

Penelitian tentang pengaruh pemberian tetrasiklin terhadap gambaran histopatologis ginjal dan hati pada mencit ini, dibawah bimbingan Bapak Moh. Moenif, MS., Drh. selaku pembimbing pertama dan Bapak DR. M. Zainal Arifin, MS., Drh. selaku pembimbing kedua, dan dilakukan pada tanggal 18 Mei sampai dengan 2 Juni 1995 di Surabaya.

Tujuan penelitian ini untuk mengetahui sejauh mana perubahan gambaran histopatologis organ ginjal dan hati mencit, setelah pemberian larutan tetrasiklin per oral pada berbagai tingkat dosis.

Penelitian ini menggunakan mencit jantan sebanyak 30 ekor, berumur kurang lebih empat bulan dengan berat rata-rata 21 g. Mencit tersebut dibagi secara acak menjadi lima kelompok. P 0 dipakai sebagai kontrol hanya diberi aquadest steril. P 1 diberi larutan tetrasiklin per oral 1,3 mg tiga kali sehari. P 2 diberi larutan tetrasiklin per oral 2,6 mg tiga kali sehari. P 3 diberi larutan tetrasiklin per oral 5,2 mg tiga kali sehari. P 4 diberi larutan tetrasiklin per oral 10,4 mg tiga kali sehari. Setelah itu mencit diautopsi dibuat preparat histopatologi ginjal dan hati, selanjutnya dilakukan pemeriksaan mikroskopis.

Hasil pemeriksaan histopatologis akan dianalisis dengan uji Kruskal Wallis dan uji Z. Pada uji Kruskal Wallis menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang sangat nyata ($p < 0,01$) di antara kelompok perlakuan. Pada uji Z menunjukkan bahwa P 4 juga menunjukkan tingkat kerusakan yang paling parah.

Jadi dapat disimpulkan bahwa semakin tinggi dosis penggunaan tetrasiklin per oral kerusakan organ ginjal dan hati semakin parah. Pada organ hati perubahan yang mencolok adalah penimbunan lemak yang berupa bulatan-bulatan kosong sedang pada organ ginjal terjadi perdarahan yang semakin parah sesuai dengan peningkatan dosis.

DAFTAR PUSTAKA

- Allen, D. G. 1991. *Small Animal Medicine*. JB. Lippincott Company. Philadelphia. New York. St Louis London. Sydney. Tokyo. 565.
- Anggorodi, R. 1980. *Ilmu makanan Ternak Umum*. PT. Gramedia Jakarta. 3-50.
- ✓ Anonimous. 1979. *Farmakope Indonesia*. Edisi ketiga. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta 595-597.
- Bevelander, G. and J .A. Ramaley. 1988. *Dasar-Dasar Histologi*. Edisi kedelapan. Erlangga. Jakarta. 316-337.
- ✓ Brander, G. C. and D. H. Pugh. 1971. *Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics*. 2nd Ed. Bailliere. Tyndall. London. 354-358 ; 402-411.
- Chasanah, N. 1993. *Pengaruh Pemberian Velpo Terhadap Histopatologi Jaringan Hati Dan Ginjal Tikus Putih*. Skripsi. Fakultas Kedokteran Hewan. Universitas Airlangga.
- Daniel, W. W. 1978. *Biostatistics : A Foundation for Analisis in The Health Sciences* 2nd Ed. Georgia State University. 392-396.
- Dellmann, H. D. 1971. *Veterinary Histology*. Lea and Febiger. Philadelphia. 174-188.
- Frandsen, R. D. 1992. *Anatomi dan Fisiologi Ternak*. Edisi ke empat. Gadjah Mada University Press. Yogyakarta. 649 ; 660-661.
- Fraser, C. M. 1986. *The Merck Veterinary Manual*. 6th Ed. Merck and Co. Inc Rahway. N. J. USA.84-90.
- Ganong, W. F. 1979. *Review of Medical Physiology*. 9th Ed. Lange Medical Publication. Los Altos. California. 538-550.
- Ghosh, M. N. 1971. *Fundamentals of Experimental Pharmacology* Scientific Book Agency. 85
- Gsell. O. 1965. *Antibiotica et Chemotherapia* 13th Ed. Basel Skarger New York. 309-311.

- ✓ Huber, W. G. 1977. Tetracyclines. in : Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 4th Ed. Oxford and IBH Publishing Co. New Delhi. Bombay. Calcutta. 929-937.
- Leeson, C. R. , T. S. Leeson and A. P. Anthony. 1990. Buku Ajar Histologi. Edisi kelima. EGC Jakarta. 383-396.
- Lepper, M. H. Effect of Large Doses of Aureomycin on Human Liver .A. M. A. Archs Intern. Med., 1951, 88. 271-283.
- Loomis, Ted. A. 1978. Toksikologi Dasar. Edisi ketiga. Seattle. Washington. 212-122.
- ✓ Meyer, F. H. , E. Jawetz, A. Goldfien. 1976. Chlo-ramphenicol and Tatracyclins. Review of Medical Pharmakology Publisher. 5th Ed. 583-542.
- ✓ Neuvonen, P. J. G. Gathoni. , Rhackman and K. Bjorksten. 1970. Interference of Iron with The Absorbtion of Tetracycline in Man. Brit. Med. J. 4: 532-533.
- Poernomo, B. S. 1986. Efek Teratogenik Alkyl Benzene Sulfonate Terhadap Embrio dan Toksisitas Terhadap Mencit. Pasca Sarjana IPB. Bogor.
- Price, S. A. and L. C. Wilson. 1984. Patofisiology Edisi kedua. EGC. Jakarta. 327-331.
- Reynolds, J. E. F. 1994. The Extra Pharmacopoeia. 30th Ed. The Pharmaceutical Press. London. 1217-1223.
- ✓ Reynard, A. M. 1992. Tetracyclines and Chloramphenicol in : Text Book of Pharmacology. State University of New York. 856-858.
- Ressang, A. A. 1984. Patologi Khusus. Edisi kedua. Team Leader IFAD Project, Bali Cattle Disease Investigation Unit. Denpasar Bali. 45-49.
- ✓ Setiabudy, R. 1987. Golongan Tetrasiklin dan Clorampenikol. Farmakologi dan Terapi. Edisi ketiga. Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indone sia. 588-594.

Siegel, S. 1986. Statistik Non Parametrik untuk Ilmu-ilmu sosial. Penerbit Gramedia. Jakarta.

Shulman, J. A. and T. F. Seller. 1971. Other Important Antibiotics. Chemotherapy of Bacterial Infectious Vii. 4th Ed. Drills Pharmacology in Medicine. 1738-1743.

✓ Weinstein, L. 1970. Antibiotic in: The Pharmacological Basis of Therapeutics 4th Ed. The Macmillan Company. Collier-Macmillan Limited London. Canada Limited Toronto.

✓ Wilson, C. O. ,O. Gisvold and R. F. Doerge. 1977. The tetranal and Pharmaceutical Chemistry. J. B. Lippincott Company Philadelphia. Toronto. Toppan Company. Ltd Tokyo. Japan. 306-309.

L A M P I R A N

Lampiran 1. Sertifikat Analisis Tetrasiklin HCl



EXIM CHEMIEPHARM LTD.

704 HONGKONG AND MACAU BUILDING,
156-157 CONNAUGHT ROAD, CENTRAL, HONG KONG.

FAX: 815 5099
TEL: 815 5311 — 815 5322

CERTIFICATE OF ANALYSIS

01/01/95

NAME OF GOODS.....	TETRACYCLINE HCL BP1993 EX CHONGQING, CHINA							
BATCH NO.....	PX1-411061	PX1-412011	PX1-412014	PX1-412015	PX1-412016	PX1-412017	<u>PX1-412018</u>	PX1-412021
QUANTITY.....	300 KGS	500 KGS	600 KGS	500 KGS	600 KGS	600 KGS	500 KGS	500 KGS
CHARACTERISTICS.....	A YELLOW CRYSTALLINE POWDER ODORLESS							
IDENTIFICATION.....	POSITIVE	POSITIVE	POSITIVE	POSITIVE	POSITIVE	POSITIVE	POSITIVE	POSITIVE
SOLUBILITY.....	PASS TEST	PASS TEST	PASS TEST	PASS TEST	PASS TEST	PASS TEST	PASS TEST	PASS TEST
ACIDITY PH.....	2.60	2.56	2.56	2.56	2.55	2.54	2.56	2.54
LIGHT ABSORPTION 380 NM....	376	378	385	380	380	376	385	372
LIGHT ABSORBING IMP 430 NM:	0.160	0.212	0.190	0.214	0.219	0.195	0.189	0.166
SPECIFIC OPTICAL ROTATION.:	-248	-248	-249	-247	-247	-247	-246	-246
HEAVY METALS.....	<50 PPM	<50 PPM	<50 PPM	<50 PPM	<50 PPM	<50 PPM	<50 PPM	<50 PPM
RELATED SUBSTANCES.....	PASS TEST	PASS TEST	PASS TEST	PASS TEST	PASS TEST	PASS TEST	PASS TEST	PASS TEST
LOSS ON DRYING.....	0.31 %	0.25 %	0.28 %	0.20 %	0.18 %	0.22 %	0.14 %	0.27 %
SULFATED ASH.....	<0.5 %	<0.5 %	<0.5 %	<0.5 %	<0.5 %	<0.5 %	<0.5 %	<0.5 %
POTENCY.....	980 U/MG	983 U/MG	978 U/MG	982 U/MG	982 U/MG	982 U/MG	984 U/MG	976 U/MG
ANHYDROUS POTENCY.....	983 U/MG	985 U/MG	981 U/MG	984 U/MG	984 U/MG	984 U/MG	985 U/MG	981 U/MG
MANUFACTURING DATE.....	NOV'94	DEC'94	DEC'94	DEC'94	DEC'94	DEC'94	<u>DEC'94</u>	DEC'94
EXPIRY DATE.....	NOV'98	DEC'98	DEC'98	DEC'98	DEC'98	DEC'98	<u>DEC'98</u>	DEC'98

WE CERTIFY THAT THE ABOVE RESULTS ARE IN CONFORMITY WITH THE SPECIFICATIONS OF THE MANUFACTURER AND CONFORM TO BP93.

L/C NO.09LC02600653838
INVOICE NO. : 301/01/95
INVOICE DATE : 01/01/95

... and on behalf of
EXIM CHEMIEPHARM LTD

Authorized Signature

Lampiran 2. Perbandingan Luas Permukaan Tubuh Rata-rata Berbagai Hewan Percobaan Dan Manusia Menurut GHOSH, (1971).

	20 g Mouse	200 g Rat	400 g Guinea pig	1,5 g Rabbit	2 kg Cat	4 kg Monkey	12 kg Dog	70 kg man
M	1,0	7,0	12,25	27,8	29,7	64,1	124,2	387,9
R	0,14	1,0	1,74	3,9	4,2	9,2	17,8	56,0
GP	0,08	0,57	1,0	2,25	2,4	5,2	10,2	31,5
R	0,04	0,25	0,44	1,0	1,08	2,4	4,5	14,2
C	0,03	0,23	0,41	0,92	1,0	2,2	4,1	13,0
M	0,016	0,11	0,19	0,42	0,45	1,0	1,9	6,1
D	0,008	0,06	0,10	0,22	0,24	0,52	1,0	3,1
M	0,0026	0,018	0,031	0,07	0,076	0,16	0,32	1,0

Lampiran 3. Tingkat perubahan dan jumlah skor histopatologis sel ginjal pada mencit yang diberi aquadest steril 3x sehari

No	Tingkatan Histopatologis										Jumlah skor histopatologis
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
Σ											0

Keterangan :

A = Degenerasi tubulus kontortus proksimal

B = Nekrose tubulus kontortus proksimal

C = Nekrose glomerulus

D = Infiltrasi sel leukosit polimorf sekitar daerah interstitial

E = Nekrose tubulus kontortus distal

F = Hyalin cast pada tubulus

G = Perdarahan pada tubulus

H = Infiltrasi sel leukosit polimorf sekitar glomerulus

I = Hyalinisasi glomerulus

J = Perkapuran sel tubulus

+ = Terdapat perubahan

- = Tidak terdapat perubahan

Lampiran 4. Tingkat perubahan dan jumlah skor histopatologis sel ginjal pada mencit yang diberi tetrasiklin per oral 1,3 mg 3x sehari

No	Tingkatan Histopatologis										Jumlah skor histopatologis
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	
1	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	6
2	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	3
3	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	6
4	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	3
5	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	4
6	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	3
Σ											25

Keterangan :

A = Degenerasi tubulus kontortus proksimal

B = Nekrose tubulus kontortus proksimal

C = Nekrose glomerulus

D = Infiltrasi sel leukosit polimorf sekitar daerah interstitial

E = Nekrose tubulus kontortus distal

F = Hyalin cast pada tubulus

G = Perdarahan pada tubulus

H = Infiltrasi sel leukosit polimorf sekitar glomerulus

I = Hyalinisasi glomerulus

J = Perkapuran sel tubulus

+ = Terdapat perubahan

- = Tidak terdapat perubahan

Lampiran 5. Tingkat perubahan dan jumlah skor histopatologis sel ginjal pada mencit yang diberi tetrasiklin per oral 2,6 mg 3x sehari

P₂

No	Tingkatan Histopatologis										Jumlah skor histopatologis
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	
1	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	11
2	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	6
3	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	7
4	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	6
5	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	12
6	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	6
Σ											48

Keterangan :

A = Degenerasi tubulus kontortus proksimal

B = Nekrose tubulus kontortus proksimal

C = Nekrose glomerulus

D = Infiltrasi sel leukosit polimorf sekitar daerah interstitial

E = Nekrose tubulus kontortus distal

F = Hyalin cast pada tubulus

G = Perdarahan pada tubulus

H = Infiltrasi sel leukosit polimorf sekitar glomerulus

I = Hyalinisasi glomerulus

J = Perkapuran sel tubulus

+ = Terdapat perubahan

- = Tidak terdapat perubahan

Lampiran 6. Tingkat perubahan dan jumlah skor histopatologis sel ginjal pada mencit yang diberi tetrasiklin per oral 5,2 mg 3x sehari

P
13

No	Tingkatan Histopatologis										Jumlah skor histopatologis
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	
1	+	+	+	-	-	-	+	-	-	-	13
2	+	+	+	-	+	-	+	-	-	-	18
3	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	10
4	+	+	+	-	+	-	+	-	-	-	18
5	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	15
6	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	15
Σ											89

Keterangan :

A = Degenerasi tubulus kontortus proksimal

B = Nekrose tubulus kontortus proksimal

C = Nekrose glomerulus

D = Infiltrasi sel leukosit polimorf sekitar daerah interstitial

E = Nekrose tubulus kontortus distal

F = Hyalin cast pada tubulus

G = Perdarahan pada tubulus

H = Infiltrasi sel leukosit polimorf sekitar glomerulus

I = Hyalinisasi glomerulus

J = Perkapuran sel tubulus

+ = Terdapat perubahan

- = Tidak terdapat perubahan

P

Lampiran 7. Tingkat perubahan dan jumlah skor histopatologis sel ginjal pada mencit yang diberi tetrasiklin per oral 10,4 mg 3x sehari

No	Tingkatan Histopatologis										Jumlah skor histopatologis
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	
1	+	+	+	-	+	-	+	-	-	-	18
2	+	+	+	+	-	-	+	+	-	-	25
3	+	+	+	+	-	-	+	-	-	-	17
4	+	+	+	-	+	-	+	+	-	-	26
5	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	22
6	+	+	+	-	+	-	+				18
Σ											126

Keterangan :

A = Degenerasi tubulus kontortus proksimal

B = Nekrose tubulus kontortus proksimal

C = Nekrose glomerulus

D = Infiltrasi sel leukosit polimorf sekitar daerah interstitial

E = Nekrose tubulus kontortus distal

F = Hyalin cast pada tubulus

G = Perdarahan pada tubulus

H = Infiltrasi sel leukosit polimorf sekitar glomerulus

I = Hyalinisasi glomerulus

J = Perkapuran sel tubulus

+ = Terdapat perubahan

- = Tidak terdapat perubahan

Lampiran 8. Penentuan Peringkat (Rank) dan Analisis Data Ginjal Mencit

Uji Kruskal Wallis

Angka-angka yang menunjukkan nilai skor histopatologis yang sama baik dalam satu kelompok maupun diluar kelompok akan diberikan peringkat yang sama. Cara mencari peringkat adalah dengan menjumlahkan nilai skor histopatologi terkecil dibagi dengan banyaknya nilai derajat kerusakan histopatologi tersebut.

Nilai skor histopatologis 0 mempunyai rank :

$$\frac{1 + 2 + 3 + 4 + 5 + 6}{6} = 3,5$$

Nilai skor histopatologis 3 mempunyai rank :

$$\frac{7 + 8 + 9}{3} = 8$$

Nilai skor histopatologis 4 mempunyai rank :

$$\frac{10}{1} = 10$$

Nilai skor histopatologis 6 mempunyai rank :

$$\frac{11 + 12 + 13 + 14 + 15}{5} = 13$$

Nilai skor histopatologis 7 mempunyai rank :

$$\frac{16}{1} = 16$$

Nilai skor histopatologis 10 mempunyai rank :

$$\frac{17}{1} = 17$$

Nilai skor histopatologis 11 mempunyai rank :

$$\frac{18}{1} = 18$$

Nilai skor histopatologis 12 mempunyai rank :

$$\frac{19}{1} = 19$$

Nilai skor histopatologis 13 mempunyai rank :

$$\frac{20}{1} = 20$$

Nilai skor histopatologis 15 mempunyai rank :

$$\frac{21 + 22}{2} = 21,5$$

Nilai skor histopatologis 17 mempunyai rank :

$$\frac{23}{1} = 23$$

Nilai skor histopatologis 18 mempunyai rank :

$$\frac{24 + 25 + 26 + 27}{4} = 25,5$$

Nilai skor histopatologis 22 mempunyai rank :

$$\frac{28}{1} = 28$$

Nilai skor histopatologis 25 mempunyai rank :

$$\frac{29}{1} = 29$$

Nilai skor histopatologis 26 mempunyai rank :

$$\frac{30}{1} = 30$$

Selanjutnya, dari hasil diatas dapat diketahui harga H hitung dengan rumus :

$$H \text{ hitung} = \frac{12}{N(N+1)} \sum_{j=i}^k \frac{R_j^2}{n_j} - 3(N+1)$$

Keterangan :

N = Jumlah sampel keseluruhan

n = Jumlah ulangan

R = Jumlah nilai peringkat dalam kelompok

Maka :

$$H_{\text{hitung}} = \frac{12}{30(30+1)} \left[\frac{(21)^2 + (60)^2 + (92)^2 + (131)^2 + (161)^2}{6} \right] - 3(30+1)$$

$$= 26,54$$

Karena dalam data terdapat angka kembar, maka harus dilakukan koreksi terhadap hasil H_{hitung} agar didapat hasil yang lebih benar. Rumus yang digunakan adalah :

$$H_{\text{hitung}} \text{ terkoreksi} = \frac{H_{\text{hitung}}}{1 - \frac{T}{N^3 - N}}$$

Dari rumus diatas harga H_{hitung} dan nilai N telah diketahui, hanya T saja yang perlu dicari. Nilai T diperoleh dengan rumus :

$$T_i = t^3 - t$$

t = banyak angka kembar

Maka diperoleh :

$$\begin{aligned} T_0 &= 6^3 - 6 = 210 \\ T_3 &= 3^3 - 3 = 24 \\ T_4 &= 1^3 - 1 = 0 \\ T_6 &= 5^3 - 5 = 120 \\ T_7 &= 1^3 - 1 = 0 \\ T_{10} &= 1^3 - 1 = 0 \\ T_{11} &= 1^3 - 1 = 0 \\ T_{12} &= 1^3 - 1 = 0 \\ T_{13} &= 1^3 - 1 = 0 \\ T_{15} &= 2^3 - 2 = 6 \\ T_{17} &= 1^3 - 1 = 0 \\ T_{18} &= 4^3 - 4 = 60 \\ T_{22} &= 1^3 - 1 = 0 \\ T_{25} &= 1^3 - 1 = 0 \\ T_{26} &= 1^3 - 1 = 0 \\ T &= \sum T_i = 420 \end{aligned}$$

$$H_{\text{hitung terkoreksi}} = \frac{26,54}{1 - \frac{420}{30^3 - 30}} = 26,96$$

Dengan diketahuinya harga $H_{\text{hitung terkoreksi}} = 26,96$ dan derajat bebas = 4 maka kita dapat menentukan tabel χ^2

$$\text{tabel } \chi^2 0,05 (4) = 9,49$$

$$\text{tabel } \chi^2 0,01 (4) = 13,28$$

Tampak bahwa $H_{\text{hitung}} > \text{tabel } \chi^2 (0,05) \text{ dan } (0,01)$ maka dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang sangat nyata antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan.

Uji Z

Untuk mengetahui urutan tingkat kerusakan organ ginjal di antara lima kelompok perlakuan maka dilakukan uji uji Z .

Rumus :

$$| \bar{R}_i - \bar{R}_j | > Z \sqrt{\frac{k [N (N^2 - 1) - (t^3 - t)]}{6N (N-1)}}$$

Keterangan :

\bar{R} = Nilai rata-rata peringkat dalam satu kelompok perlakuan.

k = Banyak perlakuan

N = Banyak sampel

t = Banyak angka kembar dalam satu nilai skor

Untuk tingkat kesalahan sebesar $\alpha = 0,05$ dengan k =5

maka :

$$\frac{\alpha}{k (k-1)} = \frac{0,05}{5 (5-1)} = 0,0025$$

$$\text{Nilai Z tabel} = 2,82$$

$$\begin{aligned} \text{Perhitungan uji Z (0,05)} &= 2,82 \sqrt{\frac{5 [30 (30^2-1) - (420)]}{6 \times 30 (30-1)}} \\ &= 14,22 \end{aligned}$$

rank	rata-rata \bar{X}	beda				uji Z 0,05
		x - R0	x - R1	x - R2	x - R3	
R4	26,83 ^a	23,33*	16,83*	11,5	5	14,22
R3	21,83 ^{ab}	18,33*	11,83	6,5		
R2	15,33 ^{abc}	11,83	5,33			
R1	10 ^{bc}	6,5				
R0	3,5 ^c					

R4 R3 R2 R1 R0

a

ab

abc

bc

Lampiran 9. Tingkat perubahan dan jumlah skor histopatologis sel hati pada mencit yang diberi aquadest steril 3x sehari

No	Tingkatan histopatologis							Jumlah skor histopatologis
	A	B	C	D	E	F	G	
1	-	-	-	-	-	-	-	0
2	-	-	-	-	-	-	-	0
3	-	-	-	-	-	-	-	0
4	-	-	-	-	-	-	-	0
5	-	-	-	-	-	-	-	0
6	-	-	-	-	-	-	-	0
Σ								0

Keterangan : A = Degenerasi sel endotel vena sentralis

B = Nekrose sel endotel vena sentralis

C = Infiltrasi sel leukosit daerah interstisialis

D = Granula pada sitoplasma sel hati

E = Perubahan kariopiknotis inti sel hati

F = Degenerasi melemak sel hati

G = Nekrose sel hati

+ = Terdapat perubahan

- = Tidak terdapat perubahan

Lampiran 10. Tingkat perubahan dan jumlah skor histopatologis sel hati pada mencit yang diberi tetrasiklin per oral 1,3 mg 3x sehari

No	Tingkatan histopatologis							Jumlah skor histopatologis
	A	B	C	D	E	F	G	
1	+	-	-	-	-	-	-	1
2	-	-	-	-	-	-	-	0
3	+	-	-	-	-	-	-	1
4	+	-	-	-	-	-	-	1
5	-	-	-	-	-	-	-	0
6	+	-	-	-	-	-	-	1
Σ								4

Keterangan : A = Degenerasi sel endotel vena sentralis

B = Nekrose sel endotel vena sentralis

C = Infiltrasi sel leukosit daerah interstisialis

D = Granula pada sitoplasma sel hati

E = Perubahan kariopiknotis inti sel hati

F = Degenerasi melemak sel hati

G = Nekrose sel hati

+ = Terdapat perubahan

- = Tidak terdapat perubahan

Lampiran 11. Tingkat perubahan dan jumlah skor histopatologis sel hati pada mencit yang diberi tetrasiklin per oral 2,6 mg 3x sehari

No	Tingkatan histopatologis							Jumlah skor histopatologis
	A	B	C	D	E	F	G	
1	-	+	-	-	-	-	-	2
2	-	+	+	-	-	-	-	5
3	-	+	-	-	-	-	-	2
4	-	+	-	-	-	-	-	2
5	-	+	-	-	-	-	-	2
6	-	+	+	-	-	-	-	5
Σ								18

Keterangan : A = Degenerasi sel endotel vena sentralis

B = Nekrose sel endotel vena sentralis

C = Infiltrasi sel leukosit daerah interstisialis

D = Granula pada sitoplasma sel hati

E = Perubahan kariopiknotis inti sel hati

F = Degenerasi melemak sel hati

G = Nekrose sel hati

+ = Terdapat perubahan

- = Tidak terdapat perubahan

Lampiran 12. Tingkat perubahan dan jumlah skor histopatologis sel hati pada mencit yang diberi tetrasiklin per oral 5,2 mg 3x sehari

No	Tingkatan histopatologis							Jumlah skor histopatologis
	A	B	C	D	E	F	G	
1	-	+	+	-	-	-	-	5
2	-	+	-	+	-	-	-	6
3	-	+	+	+	-	-	-	9
4	-	+	+	-	+	-	-	10
5	-	+	-	+	-	-	-	6
6	-	+	-	+	+	-	-	11 →
Σ								47

Keterangan : A = Degenerasi sel endotel vena sentralis

B = Nekrose sel endotel vena sentralis

C = Infiltrasi sel leukosit daerah interstisialis

D = Granula pada sitoplasma sel hati

E = Perubahan kariopiknotis inti sel hati

F = Degenerasi melemak sel hati

G = Nekrose sel hati

+ = Terdapat perubahan

- = Tidak terdapat perubahan

Lampiran 13. Tingkat perubahan dan jumlah skor histopatologis sel hati pada mencit yang diberi tetrasiklin per oral 10,4 mg 3x sehari

No	Tingkatan histopatologis							Jumlah skor histopatologis
	A	B	C	D	E	F	G	
1	-	+	+	+	+	+	-	20
2	-	+	-	-	-	+	+	15
3	-	+	+	+	-	+	-	15
4	-	+	+	-	+	+	-	16
5	-	+	-	-	+	+	+	20
6	-	+	-	+	-	+	+	19
Σ								105

Keterangan : A = Degenerasi sel endotel vena sentralis

B = Nekrose sel endotel vena sentralis

C = Infiltrasi sel leukosit daerah interstisialis

D = Granula pada sitoplasma sel hati

E = Perubahan kariopiknotis inti sel hati

F = Degenerasi meleak sel hati

G = Nekrose sel hati

+ = Terdapat perubahan

- = Tidak terdapat perubahan

Lampiran 14. Penentuan Peringkat (Rank) dan Analisis Data Hati Mencit

Uji Kruskal Wallis

Angka-angka yang menunjukkan nilai skor histopatologis yang sama baik dalam satu kelompok maupun diluar kelompok akan diberikan peringkat yang sama. Cara mencari peringkat adalah dengan menjumlahkan nilai skor histopatologi terkecil dibagi dengan banyaknya nilai derajat kerusakan histopatologis tersebut.

Nilai skor histopatologis 0 mempunyai rank :

$$\frac{1 + 2 + 3 + 4 + 5 + 6 + 7 + 8}{8} = 4,5$$

Nilai skor histopatologis 1 mempunyai rank :

$$\frac{9 + 10 + 11 + 12}{4} = 10,5$$

Nilai skor histopatologis 2 mempunyai rank :

$$\frac{13 + 14 + 15 + 16}{4} = 14,5$$

Nilai skor histopatologis 5 mempunyai rank :

$$\frac{17 + 18 + 19}{3} = 18$$

Nilai skor histopatologis 6 mempunyai rank :

$$\frac{20 + 21}{2} = 20,5$$

Nilai skor histopatologis 9 mempunyai rank :

$$\frac{22}{1} = 22$$

Nilai skor histopatologis 10 mempunyai rank :

$$\frac{23}{1} = 23$$

Nilai skor histopatologis 11 mempunyai rank :

$$\frac{24}{1} = 24$$

Nilai skor histopatologis 15 mempunyai rank :

$$\frac{25 + 26}{2} = 25,5$$

Nilai skor histopatologis 16 mempunyai rank :

$$\frac{27}{1} = 27$$

Nilai skor histopatologis 19 mempunyai rank :

$$\frac{28}{1} = 28$$

Nilai skor histopatologis 20 mempunyai rank :

$$\frac{20 + 30}{2} = 29,5$$

Selanjutnya, dari hasil diatas dapat diketahui harga H hitung dengan rumus :

$$H \text{ hitung} = \frac{12}{N(N+1)} \sum_{j=i}^k \frac{R_j^2}{n_j} - 3(N+1)$$

Keterangan :

N = Jumlah sampel keseluruhan

n = Jumlah ulangan

R = Jumlah nilai peringkat dalam kelompok

Maka :

$$H_{hitung} = \frac{12}{30(30+1)} \left[\frac{(27)^2 + (51)^2 + (94)^2 + (128)^2 + (165)^2}{6} \right] - 3(30+1)$$

$$= 26,946$$

Karena dalam data terdapat angka kembar, maka harus dilakukan koreksi terhadap hasil H_{hitung} agar didapat hasil yang lebih benar. Rumus yang digunakan adalah :

$$H_{hitung} \text{ terkoreksi} = \frac{H_{hitung}}{T} \left(1 - \frac{1}{N^3 - N} \right)$$

Dari rumus diatas harga H_{hitung} dan nilai N telah diketahui, Hanya T saja yang perlu dicari. Nilai T diperoleh dengan rumus :

$$T_i = t^3 - t$$

t = banyak angka kembar

Maka diperoleh :

$$T_0 = 8^3 - 8 = 504$$

$$T_1 = 4^3 - 4 = 60$$

$$T_2 = 4^3 - 4 = 60$$

$$T_5 = 3^3 - 3 = 24$$

$$T_6 = 2^3 - 2 = 6$$

$$T_9 = 1^3 - 1 = 0$$

$$T_{10} = 1^3 - 1 = 0$$

$$T_{11} = 1^3 - 1 = 0$$

$$T_{15} = 2^3 - 2 = 6$$

$$T_{16} = 1^3 - 1 = 0$$

$$T_{19} = 1^3 - 1 = 0$$

$$T_{20} = 2^3 - 2 = 6$$

$$T = \sum T_i = 666$$

$$H_{\text{hitung terkoreksi}} = \frac{26,946}{666} = 27,628$$

$$1 - \frac{666}{30^3 - 30}$$

Dengan diketahuinya harga $H_{\text{hitung terkoreksi}} = 27,628$

dan derajat bebas = 4 maka kita dapat menentukan tabel χ^2

$$\text{tabel } \chi^2_{0,05}(4) = 9,49$$

$$\text{tabel } \chi^2_{0,01}(4) = 13,28$$

Tampak bahwa $H_{hitung} > \text{tabel } X^2 (0,05) \text{ dan } (0,01)$ maka dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang sangat nyata antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan.

Uji Z

Untuk mengetahui urutan tingkat kerusakan organ ginjal di antara lima kelompok perlakuan maka dilakukan uji uji Z .

Rumus :

$$| \bar{R}_i - \bar{R}_j | > Z \sqrt{\frac{k [N (N^2 - 1) - (t^3 - t)]}{6N (N-1)}}$$

Keterangan :

\bar{R} = Nilai rata-rata peringkat dalam satu kelompok perlakuan.

k = Banyak perlakuan

N = Banyak sampel

t = Banyak angka kembar dalam satu nilai skor

Untuk tingkat kesalahan sebesar $\alpha = 0,05$ dengan k =5 maka :

$$\frac{\alpha}{k (k-1)} = \frac{0,05}{5 (5-1)} = 0,0025$$

$$\text{Nilai Z tabel} = 2,82$$

