

GAMBARAN DARAH TEPI AKIBAT PEMBERIAN  
ANTIBIOTIKA THIAMFENICOL  
PARENTERAL PADA  
KELINCI  
SKRIPSI




DISERAHKAN KEPADA FAKULTAS KEDOKTERAN  
HEWAN UNIVERSITAS AIRLANGGA UNTUK  
MEMENUHI SEBAGIAN SYARAT GUNA  
MEMPEROLEH GELAR DOKTER HEWAN

OLEH

BUDI UTOMO  
SURABAYA-JAWA TIMUR

UNIVERSITAS AIRLANGGA  
FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN  
DESEMBER - 1980

**PERSETUJUAN PEMBIMBING :**



**(dr. HARSONO NOTOPURO)**

**PEMBIMBING UTAMA**



**(Drh. I. NYOMAN PASEK )**

**PEMBIMBING KEDUA**

**PERSETUJUAN PANITIA SKRIPSI**

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

**Panitia Penguji :**

---

**Ketua**

---

**Sekretaris**

---

**Anggauta**

---

**Anggauta**

---

**Anggauta**

## KATA PENGANTAR

Dengan mengucapkan syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa maka selesailah skripsi kami ini, yang kami buat untuk memenuhi syarat-syarat dalam mencapai gelar Dokter Hewan dan juga untuk keperluan klinis laboratoris serta masyarakat banyak .

Skripsi kami berjudul "GAMBARAN DARAH TEPI AKIBAT PEMBERIAN ANTIBIOTIKA THIAMFENICOL PARENTERAL PADA KELINCI" , - yaitu suatu penelitian untuk mengetahui kerugian yang diakibatkan karena pemberian dari antibiotika thiamfenicol tersebut dengan mempergunakan hewan kelinci sebagai hewan percobaan .

Didalam skripsi ini kami tak lupa pula mengucapkan terima kasih kepada Almamater kami, Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga yang telah mendidik kami sehingga kami dapat mencapai gelar sarjana Dokter Hewan. Juga rasa terima kasih kami kepada Bapak dr.Harsono Notopuro dan Drh. I. Nyoman Pasek yang telah membimbing dan memberikan segala bantuan hingga terlaksananya skripsi ini.

Tidak lupa pula kami sampaikan rasa terima kasih kami kepada Bapak Prof.Marsetio Donoseputro, Bapak Witomo dan segenap analis hematologi dari Laboratorium Patologi Klinik yang telah memberikan bantuan dalam penyediaan bahan bahan yang kami perlukan guna terlaksananya penelitian kami ini.

Harapan kami semoga penulisan skripsi ini berguna -

dan diterima sebagai sumbangan dalam ilmu pengetahuan serta mendorong rekan-rekan mahasiswa lainnya untuk melanjutkan dan menyempurnakan penelitian ini.

Surabaya, Desember 1980

Penulis .

## DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR .....	iii
DAFTAR ISI .....	v
DAFTAR TABEL .....	vii
DAFTAR LAMPIRAN .....	viii
<b>B A B :</b>	
I. PENDAHULUAN .....	1
II. TINJAUAN PUSTAKA .....	7
1. Sejarah antibiotika thiamfenicol .....	7
2. Struktur kimia antibiotika thiamfenicol. ....	8
3. Cara pemberian dan dosis antibiotika thi amfenicol .....	12
4. Absorpsi dan kadar dalam darah .....	13
5. Penyerapan dalam jaringan .....	14
6. Ekskresi melalui urine .....	15
7. Ekskresi melalui empedu .....	16
8. Metabolisme .....	17
9. Aktifitas terhadap darah dan sumsum tu- lang .....	18
III. MATERIAL DAN JALANNYA PENELITIAN .....	22
3.1. Penyediaan bahan penelitian .....	22
3.2. Prosedur analisa dan tata kerja pene- litian .....	24

<b>IV. HASIL PENELITIAN .....</b>	<b>25</b>
<b>V. PEMBAHASAN .....</b>	<b>28</b>
<b>VI. RINGKASAN .....</b>	<b>34</b>
<b>VII. KESIMPULAN .....</b>	<b>37</b>
<b>DAFTAR KEPUSTAKAAN .....</b>	<b>74</b>



## DAFTAR TABEL

TABEL :	Halaman
I. Konsentrasi antibiotika chloramfenicol pada- berbagai jaringan 4 ekor anjing setelah pem- berian antibiotika chloramfenicol dengan do- sis 50 mg/kg berat badan secara per oral....	39
II. Konsentrasi thiamfenicol dalam plasma dan ja- aringan pada tikus setelah pemberian 50 mg/kg berat badan thiamfenicol .....	41
III. Pemeriksaan eritrosit kelinci setelah diberi antibiotika thiamfenicol glisinat subkutan..	42
IV. Pemeriksaan hemoglobin kelinci setelah dibe- ri antibiotika thiamfenicol glisinat subku- tan .....	44
V. Pemeriksaan leukosit kelinci setelah diberi - antibiotika thiamfenicol glisinat subkutan..	46
VI. Pemeriksaan retikulosit kelinci setelah dibe- ri antibiotika thiamfenicol glisinat sub ku- tan .....	48
VII. Hasil pemeriksaan darah kelinci normal .....	50



DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN :	Halaman
I. Tehnik pemeriksaan darah .....	51
II. Hasil pemeriksaan eritrosit, hemoglobin , - lekosit, retikulosit kelinci pembanding - kelinci perlakuan sebelum pemberian anti - biotika atau pelarutnya .....	55
III. Rumus-rumus yang dipergunakan dalam peng - hitungan statistik .....	57
IV. Data penghitungan eritrosit kelinci .....	58
V. Data penghitungan kadar hemoglobin kelin - ci .....	62
VI. Data penghitungan leukosit kelinci .....	66
VII. Data penghitungan retikulosit kelinci ....	70

## B A B I

## P E N D A H U L U A N

Didalam pemilihan antibiotika untuk dipergunakan sebagai pengobatan terhadap suatu penyakit infeksi, antibiotika chloramfenicol dan turunannya merupakan antibiotika yang masih banyak dipergunakan.

Telah lebih dari 30 tahun antibiotika chloramfenicol dipergunakan, sejak diketemukannya antibiotika chloramfenicol tersebut pada tahun 1947 dari kultur *Streptomyces venezuela* (3, 4, 7, 13, 18, 22, 26) .

Antibiotika chloramfenicol termasuk dalam golongan antibiotika yang mempunyai spektrum yang luas ( broad spectrum antibiotics ), artinya antibiotika ini mempunyai bidang kerja antibakteri yang luas, baik terhadap bakteri gram positif, bakteri gram negatif, maupun terhadap rickettsia ( 3, 4, 7, 10, 13, 18, 21, 22, 26 ). Antibiotika chloramphenicol khususnya dipakai pada pengobatan typhus perut ( typhoid fever ), yang dapat memberikan hasil secara baik ( 10, 13 ).

Pada kenyataannya masih banyak para dokter yang menggunakan antibiotika tersebut tanpa pengetahuan mengenai kapan obat tersebut harus dipergunakan, berapa lama obat itu harus dipergunakan dan juga apa yang menjadi tindakan pantiang serta pada penderita mana tidak dianjurkan pemakaian antibiotika chloramfenicol tersebut maupun turunannya.

Disamping kegunaannya untuk mengobati beberapa penyakit, maka ternyata bahwa antibiotika chloramfenicol juga mempunyai-

aktifitas yang merugikan terhadap sistim eritropoiesis dan lekopoiesis. Pada akhirnya juga akan dapat menimbulkan kematian jika obat tersebut tidak dihentikan pemakaiannya setelah diketahui adanya perubahan-perubahan tersebut diatas (3, 4, 13, 21, 26 ).

✓ Dugaan bahwa antibiotika chloramfenicol sebagai suatu toxic bone marrow depressant menjadi semakin besar, setelah The United States Food and Drug Administration dari tahun 1952 sampai dengan 1957 mengadakan penelitian-penelitian terhadap hewan percobaan kera yang diberi antibiotika chloramfenicol secara per oral yang ternyata mengakibatkan terjadinya aplastik anemia ( 26 ).

✓ Penelitian secara invitro dengan mempergunakan kultur susunan tulang ( bone marrow culture ) manusia merupakan suatu bukti yang semakin jelas mengenai aktifitas antibiotika chloramfenicol, dimana antibiotika chloramfenicol menyebabkan penurunan dalam pemasakan iron (  $Fe^{59}$  up take ) oleh sel-sel darah merah yang berguna untuk sintesa heme eritrosit ( 26, 28 ).

Sebagaimana kita ketahui bahwa eritrosit adalah merupakan bagian dari sel-sel darah, dimana eritrosit mempunyai fungsi yang penting dalam kehidupan dari manusia maupun hewan, karena eritrosit berfungsi membawa oksigen, zat zat makanan maupun sisa-sisa dari makanan, dan juga hemoglobin ( bagian dari eritrosit ) merupakan bahan yang aktif yang bertanggung jawab dalam pengikatan oksigen ( 5 ) .

Ehrlich melukiskan bahwa kejadian pertama dari aplastik anemia terhadap seorang wanita berumur 21 tahun yang mati kira-kira 1 bulan setelah menderita maka akan terlihat gejala aplastik anemia dengan ciri-ciri khas dari gangguan pembentukan darah antara lain menorrhagia, retinal hemorrhagidan pada pemeriksaan darah tepi menunjukkan adanya anemia - serta leukopenia ( 13 ) .

Kerusakan yang utama dari penderita anemia adalah kegagalan dari susunan tulang untuk menghasilkan eritrosit dalam jumlah normal. Walaupun hampir setiap obat atau bahan kimia dapat - menyebabkan anemia, tetapi ternyata bahwa antibiotika chloramfenicol adalah merupakan obat yang paling sering menyebabkan gangguan dari proses eritropoietik ( 1,2,4,8,14,15,23,26 28 ) .

Pengamatan pada pasien yang menderita anemi atau pangsitopenia setelah pemberian antibiotika chloramphenicol akan menunjukkan kelainan proses hematopoiesis yang merupakan hasil dari beberapa faktor seperti misalnya olen kerja menurut kualitas dari obat pada sel-sel sistim hematopoiesis, jumlah obat serta faktor individu yang menerima obat tersebut. Kemampuan antibiotika chloramfenicol untuk menghambat sistim hematopoiesis dapat diperlihatkan dengan memberikan dosis - chloramfenicol 50-60 mg/ kg berat badan untuk beberapa hari - yang telah dapat menyebabkan gangguan dari proses eritropoietik ( 9,13 ) . \*

Dalam penelitian ini dipilih metode yang mudah dan - praktis yang sering dipergunakan pada laboratorium hematolo-

gi, mengingat keterbatasan fasilitas alat-alat yang ada pada laboratorium hematologi Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.

Dalam penelitian ini dipilih antibiotika thiamfenicol glisinat karena antibiotika tersebut sering dipergunakan oleh masyarakat dalam pengobatan, dan juga banyak digunakan oleh tenaga medis baik yang bekerja diklinik maupun dilaboratorium. Sedang metoda untuk pemeriksaan toksisitas antibiotika tersebut dipergunakan hewan percobaan kelinci yang disuntikkan secara parenteral ( subcutan ) selama 6 hari dengan dosis 100-mg / kg berat badan setiap hari.

Untuk mengetahui toksisitasnya antibiotika thiamfenicol tersebut maka yang diperiksa antara lain adalah ( 7,12,20,25,32)

-Hemoglobinnya dengan metoda Vitatron Hb meter dimana dalam larutan yang ditest dituangkan kedalam spektrophotometer dan hasilnya dibaca pada skalanya dan ini menunjukkan kadar Hb dalam g% .

-Sel darah merah dan sel darah putihnya dengan kamar penghitung Improved Neubauer dan pipet pengencer dari Thoma, dimana untuk menghitung sel darah merah dipakai larutan pengencer dari larutan Hayem dan untuk menghitung sel darah putih dipakai larutan Turk Kemudian diperiksa dibawah mikroskop dengan pembesaran 45x untuk menghitung sel darah merah, dan 10x untuk menghitung sel darah putih.

-Retikulositnya dengan memakai larutan Brilliant Cresyl Blue, dimana dari 100 sel darah merah ada bera-



pa jumlah dari sel retikulosit yang hasilnya dinyatakan dalam persen dengan menghitung dibawah mikroskop dengan memakai oil imeson dengan pembesaran 100x. Hasil-hasil tersebut diatas dihitung dengan memakai rumus statistik "Student t test" untuk mengetahui apakah perbedaan antara kelinci perlakuan dengan kelinci pembandingan ada perbedaan yang signifikan, sehingga kita dapat menentukan bahwa obat tersebut dapat mengakibatkan terjadinya perubahan pada gambaran darah tepinya dimana nantinya kita harus lebih berhati-hati dalam penakaiannya.

Adapun hipotesis yang akan diuji disini adalah apakah aktifitas dari antibiotika thiazfenicol glisinat tersebut mempunyai pengaruh yang toksis terhadap fungsi dari sumsum tulang, sehingga sumsum tulang tidak dapat menghasilkan atau terganggu fungsinya sebagai penghasil eritrosit, leukosit maupun retikulosit. Trombosit dalam hal ini tidak kami selidiki-berhubung sukarnya untuk menghitung trombosit tersebut.

→ Pada penelitian ini dipilih kelinci sebagai hewan percobaan adalah berdasarkan atas laporan beberapa peneliti terdahulu yaitu bahwa pemberian antibiotika thiazfenicol akan menyebabkan hemoglobin dan sel darah merah akan menjadi sangat berkurang pada hari ke 8 dan retikulosit akan menghilang sama sekali pada hari ke 5.

Dosis adalah 250 mg/ kg berat badan dan diberikan secara subkutan pada kelinci yang terlebih dahulu telah dibuat anemi.



Lama pemberian adalah 14 hari. Tapi penurunan jumlah hemoglobin dan retikulosit mungkin disebabkan karena kelinci tersebut terlebih dahulu dibuat anemi, sehingga dengan pemberian antibiotika thiamfenicol selama 14 hari akan menambah keadaan anemi kelinci tersebut ( 20 ).

Bedasarkan hal tersebut diatas maka kami ingin meneliti lebih lanjut apakah pada keadaan normal kelinci-kelinci tersebut masih akan dihaabat mengenai fungsi sumsum tulangnya untuk menghasilkan sel darah merah, sel darah putih - ataupun retikulositnya. Untuk mengetahui hal tersebut maka kelinci tersebut diberi pula antibiotika thiamfenicol - glisinat dengan dosis 100 mg/ kg berat badan secara subkutan selama 6 hari.

Dari kenyataan kenyataan tersebut diatas, maka penulis merasa terdorong untuk mengadakan penelitian dengan judul : "GAMBARAN DARAH TEPI AKIBAT PEMBERIAN ANTIBIOTIKA-THIAMFENICOL PARENTERAL PADA KELINCI" .

Mudah-mudahan percobaan ini masih dapat dikembangkan lebih lanjut untuk mengetahui kegunaan maupun bahaya pemakaian - obat antibiotika, sehingga para tenaga medis akan merasa lebih aman didalam pemakaian obat tersebut untuk keperluan mereka didalam klinis medis.

## B A B II

## TINJAUAN PUSTAKA

## 1. SEJARAH ANTIBIOTIKA THIAMFENICOL .

Definisi mengenai antibiotika adalah suatu bahan kimia yang dihasilkan oleh bermacam-macam jenis mikroorganisme ( jamur, aktinomisetes ) yang mempunyai kemampuan untuk menghambat pertumbuhan atau membunuh mikroorganisme lain. Sejarah antibiotika dimulai dengan penicilline yang secara kebetulan diketemukan oleh A. Fleming pada tahun 1929. Kemudian secara berturut-turut diketemukan juga antibiotika lainnya . Dengan kemajuan teknologi maka antibiotika tidak hanya diperoleh dari mikroorganisme lain, tetapi sudah dapat dibuat secara sintetik, sehingga definisi dari antibiotika menjadi tidak seluruhnya benar. Sekarang yang sering dipakai adalah istilah "ANTIMICROBIAL AGENTS" ( 3,4,7,10,13,18, 22 ).

Organisme yang menghasilkan antibiotika chloramfenicol dapat diisolasi pertama kali dari kultur *Streptomyces venezuelae* oleh seorang ahli tumbuh-tumbuhan di Yale University, Burkholder, dan kemudian zat yang dihasilkan itu diberi nama perdagangan "CHLOROMYCETIN" ( 7,10,18,22 ) .

Chloromisetin termasuk dalam golongan antibiotika yang mempunyai spektrum yang luas ( broad spectrum antibiotics ), artinya antibiotika ini mempunyai bidang kerja antibakteri yang luas, baik terhadap bakteri gram positif maupun gram negatif, dan juga rickettsia. Antibiotika ini khususnya dipakai pada ...

Jauh masih merupakan satu-satunya obat untuk penyakit typhus perut ( 11,13,18,23,29 ) .

Dalam tahun 1949 antibiotika chloramfenicol dapat dibuat secara sintetik, sehingga antibiotika chloramfenicol tersebut merupakan antibiotika yang pertama-tama dapat dibuat secara sintetik ( 7,18,26 ) .

Ternyata bahwa diantara antibiotika chloramfenicol yang didapatkan dari kapang-kapang antibiotika chloramfenicol dibandingkan dengan yang dibuat secara sintetik adalah tidak terdapat perbedaan dalam aktifitasnya melawan bakteri dan mikroorganisme lainnya ( 10 ) .

## 2. STRUKTUR KIMIA ANTIBIOTIKA TRIAMFENICOL .

Segera setelah diketemukannya antibiotika chloramfenicol maka ciri-ciri khas dari antibiotika chloramfenicol tersebut diketahui oleh Borts melalui penelitian-penelitian yang dilakukannya ( 13 ) .

Kristal-kristal antibiotika chloramfenicol adalah merupakan suatu susunan kimia yang netral, berwarna putih sampai putih keabu atau putih kekuningan, tidak berbau, rasa sangat pahit, mengandung gugusan nitrogen maupun chlor ( 6,7,18 ) .

Antibiotika chloramfenicol sukar larut ( sedikit larut ) dalam air ( kira-kira 1 bagian kristal chloramfenicol dengan 400 bagian air ) tetapi mudah larut dalam larutan organik seperti alkohol ( 7, 18 ) .

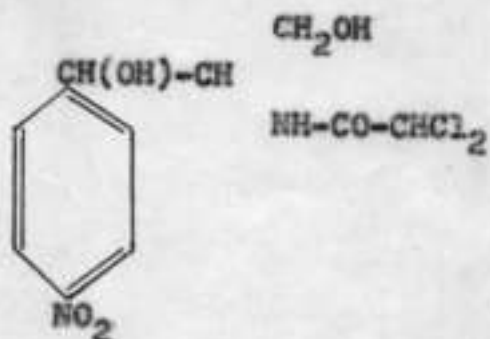
Dalam larutan asam lemah, antibiotika chloramfenicol sen

ngat stabil. Selanjutnya ia mudah larut dalam 2,5 bagian - etanol ( 95% ) dan dalam 7 bagian propilenglikol, tapi sukar larut dalam chloroform dan ester-ester ( 6 ).

Struktur antibiotika chloramfenicol relatif sederhana. Ia terdiri dari suatu susunan nitro benzene dan di - chloroasetik acid ( 3,6,13,18 ). Susunan nitrobenzene dari rumus bangun antibiotika chloramfenicol adalah penting karena diduga sebagai penyebab terjadinya toksisitas dan juga rantai -CONH mempunyai aktifitas menekan ( depressi ) - sumsum tulang, yang seperti diketahui sumsum tulang berfungsi sebagai hemopoiesis ( 7,13,21 ).

Nama kimia : D (-) threo-2-dichloroasetamido-1-p - nitrofenilpropana-1,3-diol

Rumus bangun :



Rumus kimia :  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$

Berat molekul : 323,13

Dengan adanya laporan-laporan mengenai peranan atau aktifitas dari antibiotika chloramfenicol sebagai penyebab " blood dyscrasia ", maka telah menyebabkan berkurangnya pemakaian antibiotika tersebut mengingat bahaya yang mungkin diakibatkannya ( 13,21 ).

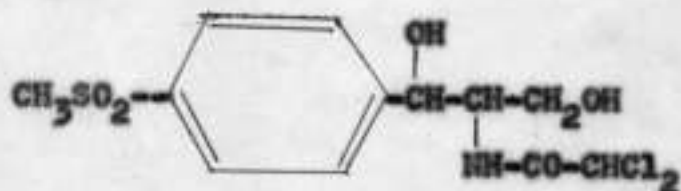


Oleh sebab itu Medical Division of Zambon Research Laboratoris telah mengadakan suatu percobaan untuk membuat turunannya ( derivat ) dari antibiotika chloramfenicol - dengan tidak mengurangi kemampuannya untuk mengobati beberapa penyakit infeksi yang dimiliki oleh antibiotika chlog amfenicol itu sendiri ( 32 ) .

Setelah diadakan percobaan percobaan yang memakan waktu lama maka didapatlah suatu turunan atau derivat anti biotika chloramfenicol yang kemampuannya tidak berbeda - dengan antibiotika tersebut, yang diberi nama perdagangan thiamfenicol dengan ciri-ciri khas sebagai berikut ( 32 ) :

Nama kimia: D (+) threo-2-dichloroasetamido-1-(4-- metilsulfonilfenil) propan-1,3-diol.

Rumus bangun:



Rumus kimia;  $C_{11}H_{15}Cl_2NO_5S$

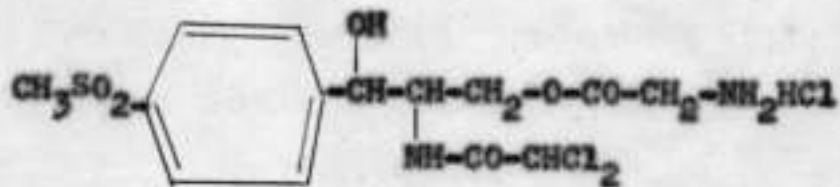
Berat molekul: 356,24

Antibiotika thiamfenicol adalah merupakan bubuk - kristal putih tidak berwarna dengan rasa sedikit manis. Ia larut dalam pelarut alkohol tapi tidak larut dalam disu tilformamide .Antibiotika thiamfenicol adalah substansi - yang netral, tidak menyebabkan presipitasi protein ataupun hemolise. Kelarutan dalam air pada temperatur kamar adalah kira-kira 0,5% .

Sedangkan antibiotika thiamfenicol glisinat adalah turunan atau derivet dari antibiotika thiamfenicol dengan didapatkan secara esterifikasi dari alkohol hidroksi primer dari antibiotika thiamfenicol dengan glisin dan asam - hidrochlorid.

Nama kimia : D (+) three-2-dichloroasetamido-3-aminoacetox-1-(4-metilsulfonilphenil) - propan (1)-ol.

Rumus bangun :



Rumus kimia :  $C_{14}H_{19}Cl_2N_2O_6S$

Berat molekul : 449,74 .

Antibiotika thiamfenicol glisinat hidrochlorid adalah kristal putih, tidak berwarna dan 1 Gm dari padanya adalah equivalent dengan 0,792 Gm thiamfenicol.

Bubuk antibiotika thiamfenicol glisinat hidrochlorid adalah stabil bila disimpan dalam keadaan kering.

Antibiotika thiamfenicol maupun thiamfenicol glisinat merupakan broad spectrum antibiotic, ia dapat diabsorpsi dengan cepat pada berbagai macam cara pemberian dan disebarluaskan secara bebas dalam cairan tubuh dan dalam jaringan -

( 32 ).



### 3. CARA PEMBERIAN DAN DOSIS ANTIBIOTIKA THIAMFENICOL .

Toksitas yang akute terhadap antibiotika thiamfenicol dan thiamfenicol glisinat pada manusia ataupun pada hewan dengan pemberian satu kali ( single administration ) adalah sangat lambat. Pada pemberian ulangan dengan dosis yang lebih tinggi dan periode waktu pemberian yang lama akan menyebabkan kerusakan atau gangguan umum yang berupa anorexia, vomit ( muntah ), diarrhoea, dan kehilangan berat badan ( 32 ).

Injeksi yang dilakukan secara intramuskuler, subkutan, intravena dan intraperitoneal tidak menyebabkan iritasi maupun kerusakan pada jaringan.

Conjunctival instilasi ( tetes mata ) pada kelinci dan tetes hidung pada tikus dan manusia juga tidak menyebabkan iritasi ( 32 ) .

Dosis atau takaran untuk antibiotika thiamfenicol glisinat adalah sebagai berikut ( 32 ) :

#### 3.1. Penggunaan dalam bentuk kapsul dan injeksi

Untuk orang dewasa: dosis 1,5 gram atau 2 kapsul, atau 1 vial setiap 8 jam pemberian, bila pemberian melalui intravena harus secara perlahan-lahan.

Untuk anak-anak: dosis per oral dan parenteral adalah 20 mg-30 mg/kg berat badan perhari,

**3.2. Penggunaan dalam bentuk sirup : dosis 2 sendok teh sehari, yang berisi 50-100-mg antibiotika thiamfenicol.**

**3.3. Penggunaan dalam bentuk aerosol :**

Untuk orang dewasa: 2 ml setiap pemberian yang sama dengan 200 mg antibiotika-thiamfenicol, sekali atau 2 kali sehari.

Untuk anak-anak: 1 ml setiap pemberian yang sama dengan 100 mg antibiotika - thiamfenicol, sekali atau 2 kali sehari.

**3.4. Penggunaan dalam bentuk instilasi secara bronchial dan endotrachea : dosis 0,25 - 1 g (  $\frac{1}{2}$  - 2 vial ) dicampur dalam 5 atau 10 ml saline setiap pemberian.**

**3.5. Penggunaan preparat ini untuk semua spesies pada hewan maka dosis yang umum dipakai adalah - 30 mg/ kg berat badan.**

Penggunaan secara parenteral maka dosis yang dipakai adalah 25mg, 50mg, 100mg, 150mg/ kg berat badan sehari untuk tikus - dan kelinci.

#### **4. ABSORPSI DAN KADAR DALAM DARAH .**

**Setelah pemberian secara peroral, antibiotika chlog**

amfenicol dengan cepat akan diabsorpsi seluruhnya. Dan dalam waktu 30 menit kadar dalam darah telah terlihat, mencapai kadar tertinggi dalam waktu 1,5 jam sampai 3 jam setelah pemberian, yang dapat dilihat pada tabel I ( 3,13,18 - 30 ).

Setelah diabsorpsi, antibiotika chloramfenicol secara luas disebarakan ( distribusi ) keseluruh jaringan dan cairan tubuh termasuk cairan sumsum belah ( cerebro spinal fluid ) dan sistim syaraf pusat ( central nervous system ) ( 13,18,29 ).

Sedang kadar dalam plasma setelah pemberian antibiotika thiamfenicol secara peroral pada manusia dengan dosis 500 mg dan secara intra muskuler berbeda dengan kecepatan pemberian secara intravena ( 32 ).

#### 5. PENYEBARAN DALAM JARINGAN .

Penyebaran ( distribusi ) antibiotika chloramfenicol didalam jaringan tubuh adalah tidak sama rata ( 29 ). Walaupun penyebaran ( distribusi ) dari antibiotika chloramfenicol setelah diabsorpsi adalah secara luas keseluruh jaringan dan cairan tubuh yang termasuk juga cairan sumsum belah ( cerebro spinal fluid ) dan sistim syaraf pusat ( central nervous system ), tetapi ternyata bahwa penyebarannya ( distribusi ) kecairan sumsum belah dan sistim syaraf pusat ( central nervous system ) tersebut akan lebih lama daripada kecairan tubuh lainnya ( 13,18,29 ) .

Pemberian antibiotika thiamfenicol secara peroral untuk pengobatan beberapa organ, akan didapatkan bahwa konsentrasi antibiotika thiamfenicol pada jaringan-jaringannya adalah sama serta akan dicapai dalam waktu yang sama pula dengan konsentrasi yang dicapai dalam plasma, seperti pada jaringan organ jantung, paru-paru dan otot. Pada jaringan ginjal, hati dan limpa pada tikus maka konsentrasinya akan lebih tinggi daripada konsentrasi dalam plasma, dan waktu yang dicapai juga akan lebih lama pula ( 32 ). Pada tabel II terlihat mengenai konsentrasi pada jaringan dan konsentrasi dalam plasma setelah pemberian antibiotika thiamfenicol secara peroral dengan dosis 50mg per kg berat badan.

Dengan dosis 50 mg / kg berat badan ratio konsentrasi jaringan pada konsentrasi plasma adalah lebih besar dari 2 atau 4 jam sampai 24 jam. Ini menunjukkan bahwa dalam fase dari penurunan kadar dalam darah merupakan suatu perpindahan substansi yang aktif mengambil tempat dari jaringan ke dalam plasma.

#### 6. EKSKRESI MELALUI URINE .

Kira-kira 10% dari dosis total yang diberikan, diekskresikan melalui urine tanpa ada perubahan ( dalam bentuk aktif ), dan 90% daripadanya akan diekskresikan dalam bentuk inaktif ( 3,13,18 ).

Hanya jumlah yang kecil saja antibiotika chloramfenicol - yang aktif diekskresikan kedalam saluran empedu dan keluar melalui feses ( 18 ).

Ekskresi melalui ginjal adalah merupakan mekanisme yang utama untuk mengurangi antibiotika thiamfenicol dari-tubuh. Ekskresi antibiotika thiamfenicol merupakan bentuk-yang masih aktif tanpa mengalami conjugasi lebih lanjut. Pengurangan atau pengeluaran antibiotika thiamfenicol akan lebih cepat terjadi setelah pemberiannya melalui intravena dibandingkan dengan pemberian melalui oral atau mulut. Pemberian peroral dengan dosis tunggal 500 mg pada manusia akan menghasilkan konsentrasi urine kira-kira 400 mikro - gram/ ml dalam jangka waktu 12 jam dengan pemberian dosis-tersebut ( 32 ).

Ekskresi melalui ginjal yang menurun yang disebabkan oleh fungsi dari ginjal yang kurang sempurna ( seperti pada kelinci yang baru lahir ) atau pada pengobatan dengan probenecid pada anjing, akan menghasilkan kadar dalam plasma yang lebih tinggi serta jangka waktu yang lebih lama. Pada ginjal yang mengalami insufisiensi, maka pemberian antibiotika thiamfenicol akan menyebabkan terjadinya akumulasi daripada obat tersebut ( 32 ).

## 7. EKSKRESI MELALUI EMPEDU .

Antibiotika chloramfenicol sebagian besar akan diekskresikan melalui ginjal, sedangkan sisanya akan dieks -



kresikan melalui empedu, walaupun hanya dalam jumlah kecil saja yang keluar melalui feses ( 18 ).

Pengeluaran chlorsafenicol melalui ginjal adalah 90% dalam bentuk inaktif, sedang pengeluaran melalui empedu atau feses adalah semuanya dalam bentuk aktif ( 18 ).

Pengeluaran antibiotika thiamfenicol dalam bentuk-aktif tanpa conjugasi, adalah merupakan suatu yang penting sebab hati adalah merupakan tempat untuk terjadinya proses conjugasi, dimana antibiotika-antibiotika lainnya akan dikeluarkan dalam bentuk inaktif melalui empedu ( 32 ).

Konsentrasi thiamfenicol dalam empedu selalu dalam keadaan tinggi serta ada dalam bentuk yang aktif ( 16 jam setelah pemberian per oral dengan dosis 50 mg/ kg berat badan yang diberikan pada anjing maka konsentrasinya dalam empedu adalah 30 mikrogram/ ml, sedangkan pada kucing adalah 16 mikrogram / ml dan pada kelinci 63 mikrogram/ ml ) - ( 32 ) .

Keluarnya thiamfenicol melalui saluran empedu dianggap penting sebab ia berfungsi untuk menjaga keseimbangan konsentrasi bakteri dalam saluran pencernaan yaitu melalui suatu mekanisme sirkulasi enterohepatik ( 32 ).

## 8. METABOLISME .

Setelah pemberian peroral, antibiotika chlorsafenicol dengan cepat diabsorpsi secara sempurna. Setelah di-



absorpsi antibiotika chloramfenicol akan dihidrolisa dalam saluran usus, dan akan menghasilkan chloramfenicol bebas. Selanjutnya setelah mengalami penyerapan ( absorpsi ) maka ia akan disebarakan secara luas keseluruh jaringan dan cairan tubuh, walaupun kira-kira hanya 50% diikat oleh serum-protein, tetapi penetrasi kedalam sel-sel tubuh adalah cukup. Antibiotika chloramfenicol diinaktifkan melalui konjugasi dengan asam glucoronat, yang mana proses konjugasi tersebut terutama terjadi pada hati ( 18 ).

Dengan interval waktu yang berbeda setelah pemberian, maka jumlah antibiotika thiamfenicol yang dikeluarkan dalam urine dan yang ada dalam usus serta jaringan-jaringan seperti misalnya pada tikus, berada disekitar kira-kira 70% dari dosis yang diberikan.

Pengeluaran melalui urine merupakan proses yang penting untuk mengurangi konsentrasi antibiotika thiamfenicol pada beberapa spesies, sedangkan hanya pada urine anjing antibiotika thiamfenicol ada dalam bentuk konjugasi dengan asam-glucoronat, tapi dalam jumlah yang kecil saja ( 32 ).

#### 9. AKTIFITAS TERHADAP DARAH DAN SUMSUM TULANG .

Dengan adanya suatu pengobatan antibiotika chloramfenicol terhadap penderita setelah beberapa hari terlihat adanya anemi, menyebabkan perubahan-perubahan sel sumsum-tulang. Perubahan-perubahan tersebut adalah khususnya bentuk sel eritroid, pematangan ( maturasi ) yang ditahan dan

ri sel-sel eritroblast, terjadi vakuola-vakuola sitoplasma sel eritroid ( 11,17,21,22,31 ).

Antibiotika chloramfenicol menghasilkan 2 jenis toksisitas sumsum tulang ( 4,8,9,14,18,19 ) yaitu :

9.1. Berhubungan dengan faktor dosis : kejadian yang sering timbul biasanya dihubungkan dengan jumlah dosis yang diberikan, dimana antibiotika chloramfenicol ini akan mengakibatkan kelainan sumsum tulang dengan memperlihatkan tanda-tanda anemi dengan atau tanpa lekopeni, dan trombositopeni.

Tetapi kelainan-kelainan ini bersifat reversible artinya setelah pemakaian obat dihentikan maka akan terjadi kesembuhan.

9.2. Berhubungan dengan faktor waktu : toksisitas yang menunjukkan tidak adanya hubungan dengan dosis yang diberikan, melainkan hanya berhubungan dengan jangka waktu pemberian.

Jenis kedua ini akan menyebabkan suatu aplastik anemia, pansitopenia dan kadang-kadang mengakibatkan kematian.

Kerusakan atau kelainan yang utama dari jenis-jenis tersebut diatas adalah akibat adanya suatu kegagalan sumsum tulang untuk menghasilkan eritrosit, lekosit, dan trombosit dalam jumlah yang normal ( 4,5,15,16 ).

Penekanan atau depresi fungsi sumsum tulang meru

pakan suatu efek sampingan dari antibiotika chloramfenicol tersebut, yang akan mengakibatkan terjadinya :

- a. Peningkatan kadar iron (  $Fe^{59}$  ) dalam serum ( 4, 28 ).
- b. Penurunan pemakaian kadar iron (  $Fe^{59}$  up take ) untuk sintesa heme eritrosit ( 4, 26, 28 ).
- c. Penurunan retikulosit ( 4, 11 ).
- d. Vakuolisasi sitoplasma dan inti normoblast dalam sussum tulang ( 4, 11, 19 ).

Penekanan atau depressi sussum tulang tersebut dapat bersifat reversible artinya dapat kembali ke normal - dalam waktu 1 minggu atau lebih jika pemakaian obat tidak diteruskan ( 4, 15, 18, 19 ).

Dalam penentuan adanya toksisitas dari antibiotik chloramfenicol maka disamping melakukan pengobatan, perlu juga diadakan pemeriksaan terhadap perubahan-perubahan - penghitungan darah ( perubahan hematologi ).

Dalam pemeriksaan yang dilakukan pada manusia, maka jika terdapat harga atau nilai pemeriksaan seperti dibawah ini sebaiknya pengobatan tidak diteruskan lagi ( 11 ) :

- Penurunan kadar hemoglobin 2,0 gram per 100 cc atau lebih.
- Penurunan jumlah hematocrit 5,0% atau lebih.
- Jumlah retikulosit kurang dari 0,2% untuk tiga-hari berturut-turut.
- Penurunan jumlah sel darah putih ( leukosit ) -

sampai kurang dari 4000 per kubik milimeter.

- Penurunan jumlah platelet ( trombosit ) sampai kurang dari 100.000 per kubik milimeter.

Pada percobaan yang dilakukan untuk menilai aktifitas penekanan ( depresi ) sussum tulang setelah pemberian antibiotika chloramfenicol pada tikus ( in vivo ) - dengan dosis rendah dan dalam waktu yang pendek, maka akan terlihat bahwa penekanan akan terjadi setelah 42 jam sesudah ( 2 ) .

Tidak ada gejala atau tanda-tanda yang jelas terlihat terhadap gangguan hematologi akibat pemberian antibiotika thiamfenicol pada penderita penyakit sifilis setelah pengobatan berjalan selama 1 bulan ( 32 ) .

Percobaan yang telah dilakukan pada kelinci yang diberi antibiotika thiamfenicol dengan dosis 250 mg/ kg-berat badan secara subkutan dimana kelinci tersebut dibuat dalam keadaan anemi lebih dulu dan lamanya percobaan adalah 14 hari, maka akan menghasilkan suatu jumlah hemoglobin dan sel darah merah yang menurun pada hari ke 8, dan retikulosit dengan jumlah yang 0,5-3% akan menghilang seluruhnya pada hari ke 5 ( 20 ) .

## B A B III

### MATERIAL DAN JALANNYA PENELITIAN

#### 3.1. PENYEDIAAN BAHAN PENELITIAN :

Bahan-bahan yang dibutuhkan pada penelitian ini adalah :

- 20 ekor kelinci jantan yang sehat yang didapat dari daerah Selecta Malang, semuanya berwarna putih serta mempunyai besar yang hampir sama pula.
- Antibiotika thiamphenicol glicinat ( Urfamycin by atau Kanbon I beserta pelarutnya .

Bahan penunjang penelitian yang berupa :

Zt-zat kimia yang diperlukan pada penelitian ini antara lain :

- Antikoagulanis yang dipergunakan adalah E.D.T.A ( Ethyl diamine tetraacetic acid ).
- Larutan Drabkins yang dipakai untuk menentukan kadar hemoglobin .
- Larutan Hayem digunakan untuk penghitungan jumlah eritrosit.
- Larutan Brilliant Cresyl Blue ( B.C.B ) diperlukan untuk penghitungan jumlah retikulosit .
- Larutan Turk yang digunakan untuk penghitungan jumlah leukosit .

Alat-alat yang diperlukan pada penelitian ini adalah :

- Pipet hemoglobin, Vitatron hemoglobinometer khusus digunakan untuk menentukan kadar hemoglobin.



- Pipet eritrosit dari Thoma, kamar penghitung Improved Neubauer beserta gelas penutupnya, dan mikroskop digunakan untuk menghitung jumlah eritrosit .
- Pipet leukosit dari Thoma, kamar penghitung Improved Neubauer beserta gelas penutupnya dan mikroskop digunakan untuk menghitung jumlah leukosit.
- Botol kecil dan gelas obyek digunakan untuk pembuatan hapusan darah.
- Spuit 1 cc, 2 cc beserta jarum berukuran 14,16.
- Timbangan yang digunakan untuk menimbang kelinci
- Tabung reaksi, pipet, kertas penghisap .

**Metoda penelitian :**

- Contoh darah diambil dari pembuluh darah telinga dari 20 ekor kelinci setiap hari, yang pengambilannya dimulai pada hari ke dua setelah penyuntikan antibiotika thiamfenicol glisinat dengan dosis penyuntikkan 100 mg / kg berat badan secara sub kutan .
- Jumlah sampel: dari darah 10 ekor kelinci pembandingan yang disuntik subkutan dengan saline atau pelarutnya.  
Dan dari darah 10 ekor kelinci - perlakuan yang disuntik subkutan- antibiotika thiamfenicol glisinat

- Pemberian makan dan minum dilakukan dengan cara yang sama baik antara kelompok perbandingan maupun pada kelompok perlakuan .

### 3.2. PROSEDUR ANALISA DAN TATA KERJA PENELITIAN :

- Pembagian kelinci perbandingan dan perlakuan dilakukan secara acak ( 12 ), dan contoh darah yang diambil dari masing-masing kelompok, dicampur dengan antikoagulan E.D.T.A., lalu dikocok dengan baik.
- Kemudian diadakan pemeriksaan kadar Hb, jumlah eritrosit, jumlah leukosit, retikulosit pada masing-masing kelompok di laboratorium Patologi Klinik. Mengenai teknik pemeriksaannya dapat dilihat pada lampiran I.
- Pengumpulan data dari 10 sampel darah kelinci perbandingan dan 10 sampel darah kelinci perlakuan dilakukan dalam waktu 7 hari .
- Pengolahan data : data tentang toksisitas antibiotika thiamfenicol pada darah dan susunan tulang pada kelinci dikumpulkan, kemudian dilakukan analisa dengan cara uji t ( 12,27 ) .

## B A B IV

## HASIL PENELITIAN

4.1. Dari hasil yang didapatkan, maka penulis dapat melaporkan bahwa aktifitas antibiotika thiamfenicol glisinat terhadap sistim hematopoiesis pada 10 ekor kelinci yang sehat yang diberi antibiotika thiamfenicol glisinat subkutan dengan dosis 100 mg / kg berat-badan selama 6 hari yang dibandingkan dengan 10 ekor kelinci sehat maka didapatkan hasil-hasil sebagai berikut :

4.1.1. Antibiotika thiamfenicol glisinat aktifitasnya pada sistim eritrosit dengan uji t, tidak didapatkan perbedaan yang bermakna sampai hari ke 6 pada kelompok kelinci perlakuan dibandingkan dengan kelinci pembanding ( tabel III ).

Hal ini terlihat dari hasil uji t pada taraf signifikansi 10%.

$t = \text{lebih kecil dari } t_{10\%} = 1,734 \text{ dengan } d.b. = 18.$

Sehingga  $H_0$  diterima, yang berarti bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna antara 10 ekor kelinci perlakuan dan 10 ekor kelinci pembanding sampai dengan hari ke 6

4.1.2. Pada penghitungan Hb pada 10 ekor kelinci perlakuan dibandingkan dengan 10 ekor kelinci pembandingan, setelah dilakukan uji t maka tidak didapatkan perbedaan yang bermakna sampai dengan hari ke 6 (tabel XV). Hal ini terlihat dari hasil uji t pada taraf signifikan 10%.

$t =$  lebih kecil dari  $t_{10\%} = 1,734$  dengan d.b. = 18.

Sehingga  $H_0$  diterima, yang berarti tidak ada perbedaan yang bermakna.

4.1.3. Pada penghitungan leukosit setelah dilakukan uji t, didapatkan bahwa antara 10 ekor kelinci perlakuan dibandingkan dengan 10 ekor kelinci-pembandingan tidak ada perbedaan yang bermakna sampai hari ke 4 (tabel V). Hal ini terlihat dari hasil uji t pada taraf signifikan 10%.

$t =$  lebih kecil  $t_{10\%} = 1,734$  dengan d.b. =

18. Sehingga  $H_0$  diterima, yang berarti bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna.

Baru pada hari ke 5 terlihat perbedaan yang bermakna.

$t =$  lebih besar dari  $t_{10\%} = 1,734$  dengan d.b. = 18.

Sehingga  $H_0$  ditolak yang berarti bahwa ada perbedaan yang bermakna antara kelinci pembandingan dan kelinci perlakuan.

4.1.4. Pada perhitungan retikulosit setelah dilakukan uji t, aktifitas antibiotika thiamfenicol glesinat terhadap sistim hematopoiesis pada 10 ekor kelinci perlakuan dibandingkan dengan 10 ekor kelinci pembanding terdapat perbedaan yang bermakna setelah hari ke 2 ( tabel VI ).

Hal ini terlihat dari hasil uji t pada taraf - signifikan 10%.

$t = \text{lebih besar dari } t_{10\%} = 1,734 \text{ dengan } d.b. = 18.$

Sehingga  $H_0$  ditolak, yang berarti bahwa terdapat perbedaan yang bermakna setelah hari ke 2.



## B A B V

## P E M B A H A S A N

5.1. Banyak metoda atau tehnik yang dapat dipergunakan untuk menghitung jumlah eritrosit, leukosit, retikulosit dan hemoglobin.

Pada penelitian ini metoda yang dipakai untuk menghitung eritrosit dan leukosit dipakai pipet dari Thoma dan kamar penghitung Improved Neubauer.

Walaupun kesalahan dalam metoda ini kira-kira 10% , tetapi hasil yang didapat adalah cukup memberikan gambaran yang baik.

Juga dalam penghitungan retikulosit, dengan membuat hapusan darah yang dicat dengan Brilliant Cresyl Blue hasilnya cukup baik.

Untuk mengetahui kadar hemoglobin maka dipakai alat Vitatron Hb meter yang hasilnya cukup memuaskan serta ketelitiannya dapat dipercaya ( 25 ). Selain itu tehnik pengerjaannya sudah sangat sederhana, hanya saja memerlukan alat Vitatron Hb meter yang cukup mahal harganya.

5.2. Dari hasil penelitian ini didapatkan bahwa aktifitas antibiotika thiamfenicol glisinat terhadap sistem eritropoiesis tidak memberikan pengaruh yang berarti sampai dengan hari ke 6 setelah perlakuan .

Keadaan ini memberikan gambaran bahwa aktifitas anti biotika thiamfenicol glisinat terhadap sistim eritropoiesis sebagai eritropoiesis depressant, baru terlihat setelah diberikan dalam waktu yang agak lama.

Hal ini sesuai dengan hasil yang pernah didapatkan oleh peneliti-peneliti terdahulu ( 20,32 ).

✓ Penelitian yang dilakukan oleh W.Nijhof ( 1977 ) terhadap kelinci yang diberi thiamfenicol glisinat selama periode waktu 14 hari, maka terlihat bahwa jumlah sel darah merah baru akan menurun setelah hari ke 8, dan sel eritroblast sudah hilang sama sekali.

Hal ini kemungkinan disebabkan karena ada hubungannya dengan penghambatan sintesa protein mitochondria oleh thiamfenicol dan depresi eritropoiesis, dimana toksisitas thiamfenicol pertama-tama menyebabkan penghambatan sintesa protein mitochondria.

Penghambatan sintesa mitochondria ini akan menyebabkan pengurangan dalam aktifitas sitochrom-c oksidase. Jika aktifitas menjadi sangat rendah maka tenaga kapasitas regenerasi dari sel akan didepresi ( ditahan ), dan akan mengakibatkan bahwa kecepatan pembagian jaringan akan dihambat ( 20 ).

Penurunan yang agak lama dari sel darah merah ini mungkin disebabkan karena life span atau umur dari sel darah merah kelinci adalah 50 - 65 hari ( menurut penyelidikan Schalm ) ( 23 ).

walaupun sel muda pada waktu keadaan tersebut ( eritroblast ) tidak dibentuk ataupun dihambat pembentukannya.

Penurunan sel darah merah tersebut kemungkinan pula bukan disebabkan oleh kerja atau toksisitas antibiotika thiamfenicol terhadap sistim eritropoiesis ( sebagai eritropoiesis depressant ), melainkan disebabkan oleh karena pengambilan darah dari kelinci tersebut yang dilakukan setiap hari.

Walaupun darah kelinci tersebut diambil dalam jumlah sedikit ( kira-kira 0,5cc - 1,5 cc ), tetapi dengan pengambilan yang dilakukan setiap hari selama 7 hari maka akan memungkinkan penurunan jumlah volume sel - sel darah merah, sel darah putih ataupun hemoglobin. Hal ini sesuai dengan penyelidikan yang dilakukan oleh Aikawa 1930 yaitu bahwa volume darah dari kelinci yang hanya  $69,6 \pm 9,1$  ml / kg berat badan, maka pada pengambilan darah yang dalam jumlah sedikit saja sudah akan mempunyai pengaruh yang besar pada penghitungan sel eritrosit ( 23 ) .

**5.3.** Dari hasil penghitungan statistik telah didapatkan bahwa perbedaan Hb antara kelinci perlakuan ( yang diberi antibiotika thiamfenicol glisinat ) dengan kelinci pembandingan tidak terlihat perbedaan yang bermakna sampai dengan hari ke 6 pemeriksaan.

Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh W.Nijhof ( 1977 ), yang menyatakan bahwa jika kelinci normal diobati selama 7 hari dengan thiamfenicol kadar-Hb dan jumlah sel darah merah tidak turun ( 20 ).

5.4. Hasil yang didapatkan dalam penghitungan statistik dengan uji t terhadap leukosit didapat bahwa sampai dengan hari ke 4 tidak ada perbedaan yang bermakna antara sel leukosit kelinci perlakuan dibandingkan dengan sel leukosit-kelinci pembanding, dan baru pada hari ke 5 terlihat ada perbedaan yang bermakna.

Dari hasil yang didapatkan ini penulis dapat memberikan gambaran bahwa aktifitas antibiotika thiamfenicol terhadap sistim lekopoiesis yang diduga sebagai lekopoiesis depressant, baru terlihat akibat akibat yang ditimbulkannya setelah jangka waktu pemberian yang cukup lama. Penurunan leukosit tersebut kemungkinan pula disebabkan oleh karena pengambilan darah dari kelinci yang dilakukan setiap hari, atau dapat pula memang karena kerja atau aktifitas obat terhadap sistim lekopoiesis ( sebagai lekopoiesis depressant ).

Tetapi pengaruh kerja obat tersebut baru terlihat setelah pemberian yang agak lama, jadi toksisitas antibiotika thiamfenicol terhadap sistim lekopoiesis tidak secara langsung tapi memerlukan waktu yang agak lama.

5.5. Dari hasil penghitungan statistik retikulosit didapatkan bahwa pada hari ke 2 antara kelinci perlakuan dan kelinci pembanding terdapat perbedaan yang bermakna, - dimana retikulosit kelinci perlakuan menurun setelah diberi antibiotika thiamfenicol glisinat.

Hal ini sesuai dengan apa yang pernah diteliti oleh peneliti-peneliti terdahulu, seperti apa yang pernah diteliti oleh W. Nijhof ( 1977 ), dimana telah didapatkan hasil bahwa thiamfenicol terbukti menurunkan jumlah retikulosit sampai 0 dalam 6 hari pemberian tanpa merubah hematological parameter yang lain ( 20 ).

Pemberian antibiotika chloramfenicol pada hewan dan manusia yang dilakukan oleh peneliti-peneliti terdahulu, telah didapat suatu hasil bahwa penghitungan retikulosit akan menurun dalam waktu 24 jam setelah pemberian ( 11,14,22,23 ).

Hal ini kemungkinan disebabkan karena jumlah retikulosit yang hanya kira-kira 1-3% saja, dan umur retikulosit yang relatif pendek disertai dengan pembentukan retikulosit yang ditekan. Dengan demikian pemberian antibiotika chloramfenicol dalam waktu relatif pendek saja sudah mempunyai pengaruh terhadap penghitungan retikulosit.

Akibat sampingan dari pemberian antibiotika chloramfenicol selain terhadap menurunnya jumlah retikulosit -



Juga terhadap depresi susunan tulang adalah merupakan hal yang tidak langsung terhadap retikulosit dan eritroblast, tetapi hanya terhadap sel-sel yang lebih muda saja, sehingga sel-sel yang muda tidak dibentuk lagi ( 23 ).

Atau kemungkinan pada pemberian antibiotika chloramphenicol maupun tetracycline mempunyai pengaruh pada sistem oksidasi reduksi sel ( rdoke sistim ), disini terlihat bahwa sistim retikulosit terganggu sedangkan sistim eritrosit dan lekosit tidak, disebabkan karena sistim eritrosit dan lekosit sistim reduksinya lebih sempurna daripada yang dipunyai oleh retikulosit.

Dan mungkin pula waktu percobaan yang kurang lama, sehingga proses gangguan maturasi retikulosit tidak tercermin pada sistim eritrosit maupun lekosit.

Jadi untuk mengetahui sesial mungkin terjadinya suatu toksisitas, maka dianjurkan bahwa menurunnya jumlah retikulosit merupakan suatu diagnosa atau petunjuk yang baik ( 14,15,22 ).

## B A B VI

## R I N G K A S A N

Antibiotika thiamfenicol merupakan turunan dari antibiotika chloramfenicol yang mempunyai spektrum yang luas ( broad spectrum antibiotics ), artinya antibiotika yang mempunyai bidang kerja yang luas, baik terhadap bakteri gram positif, gram negatif maupun rickettsia. Malahan antibiotika thiamfenicol tersebut sekarang banyak dipergunakan khususnya untuk pengobatan typhus perut ( typhoid fever ), yang dapat memberikan hasil yang baik.

Disamping kegunaannya untuk mengobati beberapa penyakit dengan memberikan hasil yang baik, ternyata bahwa antibiotika thiamfenicol mempunyai aktifitas kerja yang juga merugikan terhadap sistem hematopoiesis. Mekanisme dari toksisitas yang merugikan terhadap sistem hematopoiesis ini masih sedikit diketahui, dan masih merupakan suatu persoalan, sehingga masih perlunya dilakukan penyelidikan oleh para ahli farmakologi. Berdasarkan kenyataan diatas, maka penulis merasa tertarik dan ingin mengetahui tentang toksisitas antibiotika thiamfenicol terhadap sistem hematopoiesis tersebut.

Penulis telah melakukan penelitian pada 20 ekor kelinci yang diambil dari Selecta Malang dengan memilih kelinci jantan sehat dan berwarna putih, yang secara klinis adalah sehat dan mempunyai berat badan yang sama. Pemilihan dilakukan secara acak dan dibagi menjadi 2 bagian atau grup yaitu grup perlakuan dan grup pembandingan, masing-masing 10 ekor.

Pada 10 ekor grup perlakuan diberi antibiotika - thiamfenicol glisinat dengan dosis 100 mg / kg berat badan secara parenteral ( subkutan ), dan untuk 10 ekor - grup pembandingan diberi suntikkan pelarutnya dengan dosis yang sama seperti pada grup perlakuan.

Contoh darah diambil dari 20 ekor kelinci setiap hari, yang pengambilannya dilakukan sebelum penyuntikkan yang dipakai sebagai contoh darah pada hari ke 0, dan pada hari ke 2 setelah penyuntikkan antibiotika thiamfenicol tersebut.

Pengambilan dilakukan melalui pembuluh darah - telinga kira-kira 0,5 cc- 1,5 cc setiap ekor. Contoh darah dari masing-masing kelinci dicampur dengan - antikoagulan E.D.T.A. dan dikocok dengan baik, kemudian diadakan pemeriksaan kadar Hb, jumlah eritrosit, jumlah - leukosit dan jumlah retikulosit.

Pengumpulan data dari 10 contoh darah kelinci - pembandingan dan 10 contoh darah kelinci perlakuan dilaku-

kan dalam waktu 7 hari, kemudian dilakukan analisa dengan cara uji t .

Dalam penelitian ini, dengan menggunakan uji t - didapatkan bahwa aktifitas antibiotika thiamfenicol glisinat yang diduga mempunyai efek menekan terhadap sistem hematopoiesis, ternyata tidak memperlihatkan perbedaan yang bermakna antara 10 ekor kelinci pembanding dan 10 ekor kelinci perlakuan pada penghitungan eritrosit, hemoglobin dan leukosit pada periode pemberian 6 hari.

Perbedaan yang bermakna antara 10 ekor kelinci pembanding dan 10 ekor kelinci perlakuan, terlihat pada penghitungan retikulosit, dimana setelah hari ke 2 pemberian antibiotika thiamfenicol glisinat, retikulosit dari 10 ekor kelinci perlakuan menurun dan penurunan ini berbeda secara bermakna dibandingkan dengan 10 ekor kelinci pembanding .

## B A B VII

## K E S I M P U L A N

Dengan kemampuan dan kondisi tempat penelitian di Laboratorium Patologi Klinik Universitas Airlangga Surabaya yang terbatas maka penulis telah melakukan penelitian mengenai toksisitas antibiotika thiamfenicol glisinat terhadap sistim hematopoiesis pada kelinci dan telah dapat ditarik beberapa kesimpulan antara lain :

7.1. Antibiotika thiamfenicol bila diberikan dalam dosis atau takaran pengobatan ( 100 mg / kg - berat badan untuk kelinci ) dan diberikan dalam jangka waktu pengobatan ( 1 cure ) yaitu kira-kira 5 hari, maka antibiotika thiamfenicol tidak memberikan akibat sampingan yang merugikan terhadap sistim hematopoiesis.

Kecuali jika antibiotika thiamfenicol diberikan pada penderita yang sudah mengalami atau menunjukkan keadaan anemi, menunjukkan gejala penyakit yang khronis, maka pemberian antibiotika ini akan mengakibatkan akibat sampingan.

7.2. Adanya perubahan-perubahan penghitungan hematologi pada penelitian ini, tidak dapat menunjukkan mengenai adanya kepekaan individu maupun jenis kelamin .



7.3. Perubahan-perubahan yang menyolok dalam penghitungan retikulosit merupakan gejala kelainan dari sistim hematopoiesis yang paling awal sehingga saran yang paling baik dalam memberikan pengobatan antibiotika thiamfenicol adalah mengadakan penghitungan sistim hematologi terutama penghitungan retikulosit untuk mengetahui akibat sampingannya.

7.4. Pada pemberian antibiotika thiamfenicol dengan dosis atau takaran pengobatan tetapi diberikan lebih dari 5 hari atau lebih dari 1 cure-pengobatan, maka sebaiknya selain diberi antibiotika tersebut kita juga melakukan pemeriksaan atau penghitungan sistim hematologi. Perlu pula melakukan pemeriksaan klinis terhadap penderita bila ada keluhan-keluhan seperti demam, sakit tenggorokkan, lemah, mual dan kecendrungan perdarahan dibawah kulit. Karena gejala tersebut juga merupakan rangkaian daripada kelainan sistim hematologi yang awal akibat sampingan dari toksisitas pemberian antibiotika thiamfenicol tersebut.

TABEL I

KONSENTRASI ANTIBIOTIK CHLORAMFENICOL PADA BERBAGAI  
 JARINGAN 4 EKOR ANJING SETELAH PEMBERIAN ANTIBIO  
 TIK A CHLORAMFENICOL DENGAN DOSIS 50 mg/kg BE-  
 RAT BADAN SECARA PER ORAL

Jaringan	Waktu pem- berian (jam)	Konsentrasi pada anjing				Harga rata-rata
		A	B	C	D	
Darah	1,5	20,3	25,4	26,3	23,2	23,8
	3	15,0	10,0	15,0	11,8	12,9
	6	9,3	9,3	8,6	2,0	7,3
	12	0,7	0,0	0,0	2,5	0,8
Otak	1,5	2,6	0,0	0,0	25,8	7,1
	3	23,3	14,0	14,0	8,0	14,8
	6	4,0	4,0	17,7	14,0	9,9
	12	0,0	8,8	0,0	28,2	9,2
Ginjal	1,5	32,0	45,7	43,3	TD	39,8'
	3	15,8	22,2	10,3	TD	16,1'
	6	49,1	44,6	26,6	18,7	34,7
	12	0,0	8,5	30,4	TD	13,0'
Hepar	1,5	24,8	61,4	TD	37,7	41,3'
	3	12,7	12,7	34,7	TD	20,0'
	6	32,3	22,4	7,9	6,8	17,1
	12	0,0	4,3	11,4	TD	5,2'
Paru-paru	1,5	17,3	28,9	38,2	32,4	31,2
	3	19,2	4,1	12,4	0,0	8,9

	6	7,3	7,7	18,6	0,6	8,7
	12	0,0	0,0	0,0	47,2	11,6
<b>Kelenjar</b>	1,5	45,3	32,1	59,1	88,8	56,3
<b>linfe</b>	3	4,7	29,4	2,6	27,0	15,9
	6	0,8	TD	32,2	20,0	17,7 <sup>1</sup>
	12	2,9	8,0	TD	TD	5,4 <sup>2</sup>
<b>Otot</b>	1,5	27,1	23,9	17,0	37,5	26,4
	3	11,0	10,4	7,7	3,7	8,2
	6	0,0	0,0	0,0	29,4	5,1
	12	0,0	0,0	0,0	10,8	2,7
<b>Pancreas</b>	1,5	42,7	39,3	33,4	59,2	43,6
	3	7,2	20,2	20,7	TD	16,7 <sup>1</sup>
	6	20,3	38,3	8,3	24,0	22,7
	12	8,3	0,0	0,0	12,0	9,1
<b>Limpa</b>	1,5	15,5	25,5	71,2	80,4	48,1
	3	1,9	5,5	13,8	17,2	9,6
	6	0,0	7,8	1,5	0,0	2,3
	12	4,4	16,9	4,6	23,1	12,2

**Keterangan :**

<sup>1</sup> = harga rata-rata dari 3 ekor anjing

<sup>2</sup> = harga rata-rata dari 2 ekor anjing

TD = tidak diperiksa

TABEL II : Konsentrasi thiamfenicol dalam plasma dan jaringan pada tikus setelah pemberian 50 mg/kg berat badan thiamfenicol.

Konsentrasi jaringan ( mcg/Gm )	Waktu setelah pemberian ( jam )					Ratio T/P
	2	4	8	16	24	
Jantung	7,4±0,4	4,0±0,5	1,5±0,8	0,5±0,5	1,4±0,8	2,7±0,8
Paru-paru	7,9±0,5	3,9±0,8	1,0±0,4	1,6±0,5	0,7±0,2	2,1±0,4
Limpa	21±7,4	41±23	26±19	19±16	1,5±2,0	11,2±6,9
Ginjal	29±2,3	48±30	8,2±2,3	12±2,9	3,3±0,8	12,8±2,8
Hati	9,7±1,2	12±3,8	2,5±1,4	4,9±1,1	1,5±0,4	4,9±0,9
Otot	6,8±2,1	4,7±0,7	2,6±1,1	0,9±0,2	0,3±0,3	2±0,5
Plasma	7,5±0,3	2,8±0,7	0,6±0,02	0,6±0,01	0,5±0,1	-

TABEL III : Pemeriksaan eritrosit kelinci setelah diberi -  
antibiotika thiamfenicol glisinat subkutan.

Rumus	! hari 0 !pemband perlakuan!	! hari 1 !pemband perlakuan!	! hari 2 !pemband perlakuan!
$\bar{x}$	! 5,489 5,455	! 5,482 5,465	! 5,418 5,377
$s_n - 1$	! 0,413 0,369	! 0,434 0,387	! 0,374 0,388
$\bar{x}_1 - \bar{x}_2$	! 0,034	! 0,017	! 0,041
$(n-1)s^2$	! 10,15389 1,22185	! 1,69316 1,34465	! 1,2575 1,35221
$s^2$	! 0,153207	! 0,1687672	! 0,144987
$\bar{s}$	! 0,17505	! 0,18372	! 0,170286
$t_{\text{tabel}}$	! 1,734	! 1,734	! 1,734
$t$	! 0,194	! 0,093	! 0,241
Kesimpulan: non signifikan ! non signifikan ! non signifikan			

Rumus	! hari 3 ! pembending perlakuan!	! hari 4 ! pembending perlakuan!
$\bar{x}$	! 5,357 5,362	! 5,384 5,279
$s_n - 1$	! 0,461 0,339	! 0,409 0,352
$\bar{x}_1 - \bar{x}_2$	! 0,005	! 0,105
$(n-1)s^2$	! 1,91361 1,03136	! 1,50424 1,11269
$s^2$	! 0,16530944	! 0,14538499
$\bar{s}$	! 0,18089	! 0,17052
$t_{\text{tabel}}$	! 1,734	! 1,734
$t$	! 0,028	! 0,616
Kesimpulan : non signifikan ! non signifikan !		



Rumus	hari 5	hari 6
	pembanding	perlakuan
$\bar{x}$	5,388	5,171
$s_n^2 - 1$	0,348	0,328
$\bar{x}_1 - \bar{x}_2$	0,217	0,219
$(n-1)s^2$	1,09016	0,97089
$s^2$	0,11450	0,12015
$\bar{s}$	0,15133	0,15502
$t_{\text{tabel}}$	1,734	1,734
$t$	1,434	1,413
Kesimpulan :	non signifikan	non signifikan

Mengenai rumus-rumus dan cara penggunaannya dapat dilihat pada lampiran III, dan juga mengenai data-data penghitungan eritrosit kelinci perlakuan dan kelinci pembanding dapat dilihat pada lampiran IV.

Juga perlu diketahui harga-harag normal dari berbagai macam pemeriksaan hematologi dari hewan kelinci ( 24 ), dapat dilihat pada tabel VII.

TABEL IV : Pemeriksaan hemoglobin kelinci setelah diberi antibiotika thiamfenicol glisinat sub kutan.

Rumus	! hari 0 !pembanding perlakuan!	! hari 1 !pembanding perlakuan!	! hari 2 !pemband perlak
$\bar{x}$	! 12,07      12,03	! 12,12      11,99	! 12,07      11,95
$s_n - 1$	! 0,347      0,347	! 0,413      0,335	! 0,340      0,264
$\bar{x}_1 - \bar{x}_2$	!      0,04	!      0,13	!      0,12
$(n-1)s^2$	! 1,081      1,081	! 0,15389      1,009	! 1,041      0,625
$s^2$	!      0,12011	!      0,064611	!      0,09225
$\bar{s}$	!      0,15499	!      0,11368	!      0,13606
$t_{\text{tabel}}$	!      1,734	!      1,734	!      1,734
$t$	!      0,258	!      1,144	!      0,882
Kesimpulan :	non significan	! non significan	! non significan

Rumus	! hari 3 ! pembanding perlakuan!	! hari 4 ! pembanding perlakuan!
$\bar{x}$	! 12,05      11,83	! 11,96      11,87
$s_n - 1$	! 0,222      0,327	! 0,267      0,283
$\bar{x}_1 - \bar{x}_2$	!      0,220	!      0,09
$(n-1)s^2$	! 0,445      0,961	! 0,644      0,721
$s^2$	!      0,07811	!      0,075833
$\bar{s}$	!      0,12499	!      0,12315
$t_{\text{tabel}}$	!      1,734	!      1,734
$t$	!      0,760	!      0,731
Kesimpulan :	non significan	! non significan

Rumus	!	hari 5	!	hari 6	!		
	!	!pembanding perlakuan!		!pembanding perlakuan !			
$\bar{x}$	!	11,94	11,82	!	11,87	11,77	!
$s_n^2 - 1$	!	0,267	0,311	!	0,283	0,263	!
$\bar{x}_1 - \bar{x}_2$	!	0,12		!	0,10		!
$(n-1)s^2$	!	0,684	0,876	!	0,721	0,621	!
$s^2$	!	0,0866		!	0,07455		!
$\bar{s}$	!	0,13166		!	0,12211		!
$t_{\text{tabel}}$	!	1,734		!	1,734		!
$t$	!	0,911		!	0,819		!
Kesimpulan :		non signifikan		!	non signifikan		!

Data-data mengenai perhitungan hemoglobin kelinci perlakuan - dan kelinci pembanding dapat dilihat pada lampiran V, sedang- data-data mengenai hasil pemeriksaan eritrosit, hemoglobin, le- kosit dan retikulosit kelinci pembanding dan kelinci perlaku- an pada sebelum pemberian antibiotika thiamfenicol atau pela- rutnya dapat dilihat pada lampiran II.

TABEL V : Pemeriksaan leukosit kelinci setelah diberi antibiotika thiamfenicol glisinat subkutan

Rumus	hari 0		hari 1		hari 2	
	! pemband	! perlakuan	! pemband	! perlakuan	! pemband	! perlakuan
$\bar{x}$	! 8,092	7,998	! 8,041	7,975	! 8,083	7,968
$s_n^{-1}$	! 0,082	0,198	! 0,140	0,200	! 0,144	0,201
$\bar{x}_1 - \bar{x}_2$	! 0,094		! 0,066		! 0,115	
$(n-1)s^2$	! 0,06051	0,35283	! 0,1764	0,3600	! 0,18662	0,36360
$s^2$	! 0,022964		! 0,0298		! 0,030568	
$\bar{s}$	! 0,21431		! 0,5364		! 0,550233	
$t_{\text{tabel}}$	! 1,734		! 1,734		! 1,734	
$t$	! 0,4395		! 0,123		! 0,209	
Kesimpulan : non signifikan ! non signifikan ! non signifikan						

Rumus	hari 3		hari 4	
	! pembanding	! perlakuan	! pembanding	! perlakuan
$\bar{x}$	! 8,033	7,928	! 8,034	7,914
$s_n^{-1}$	! 0,147	0,219	! 0,162	0,193
$\bar{x}_1 - \bar{x}_2$	! 0,105		! 0,120	
$(n-1)s^2$	! 0,194481	0,431649	! 0,236196	0,335241
$s^2$	! 0,034785		! 0,0317465	
$\bar{s}$	! 0,62613		! 0,571437	
$t_{\text{tabel}}$	! 1,734		! 1,734	
$t$	! 0,168		! 0,210	
Kesimpulan : non signifikan ! non signifikan !				

Rumus	hari 5	hari 6	hari 7
	pemband	perlakuan	pemband perlakuan
$\bar{x}$	8,034	7,888	8,034 7,853 7,988 7,882
$s_n - 1$	0,158	0,202	0,173 0,150 0,209 0,194
$\bar{x}_1 - \bar{x}_2$	0,146	0,181	0,166
$(n-1)s^2$	0,22467	0,367236	0,26936 0,3249 0,39312 0,338724
$s^2$	0,032894	0,0330145	0,0406585
$\bar{s}$	0,0810974	0,081258231	0,0901759
$t_{\text{tabel}}$	1,734	1,734	1,734
$t$	1,800	2,227	1,841
Kesimpulan :	significan	significan	significan

Data-data mengenai perhitungan lekosit kelinci perlakuan dan kelinci pembanding dapat dilihat pada lampiran VI.



TABEL VI : Pemeriksaan retikulosit kelinci setelah diberi antibiotika thiamfenicol glisinat subkutan

Rumus	hari 0	hari 1	hari 2
	pemband	perlakuan	pemband perlakuan
$\bar{x}$	2,07	1,95	2,18
$s_n - 1$	0,211	0,207	0,326
$\bar{x}_1 - \bar{x}_2$	0,12	0,27	0,39
$(n-1)s^2$	0,401	0,386	0,956
$s^2$	0,0437222	0,0847222	0,15058
$\bar{s}$	0,09349	0,13017	0,17343
$t_{\text{tabel}}$	1,734	1,734	1,734
$t$	1,284	2,074	2,249
Kesimpulan :	non signifikan	signifikan	signifikan

Rumus	hari 3	hari 4
	pemband	perlakuan
$\bar{x}$	2,07	1,68
$s_n - 1$	0,320	0,413
$\bar{x}_1 - \bar{x}_2$	0,39	0,62
$(n-1)s^2$	0,9216	1,536
$s^2$	0,1365333	0,075333
$\bar{s}$	0,16525	0,12275
$t_{\text{tabel}}$	1,734	1,734
$t$	2,360	5,051
Kesimpulan :	signifikan	signifikan

Rumus	hari 5	hari 6
	pemband	perlakuan
$\bar{x}$	1,89	1,17
$s_n - 1$	0,281	0,275
$\bar{x}_1 - \bar{x}_2$	0,72	1,05
$(n-1)s^2$	0,709	0,681
$s^2$	0,077222	0,177111
$\bar{s}$	0,12428	0,15304
$t_{\text{tabel}}$	1,734	1,734
$t$	5,793	6,861
Kesimpulan :	significan	significan

Data-data mengenai perhitungan retikulosit kelinci perlakuan dan kelinci pembanding dapat dilihat pada lampiran VII.

**TABEL VII : Hasil pemeriksaan darah kelinci normal ( 24 )**

Hemoglobin	: 12,1 g%
Eritrosit	: 5.610,000 / cmm
Lekosit	: 8.600 / cmm
Retikulosit	: 3 - 4 %
Netrofil	: 45,0 %
Limfosit	: 38,4 %
Monosit	: 9,5 %
Eosinofil	: 1,6 %
Basofil	: 6,3 % .

**LAMPIRAN I : Tehnik pemeriksaan darah****1.1. Pemeriksaan kadar hemoglobin dengan cara Vitatronhemoglobinometer ( 24,25 ).**

-Siapkan larutan Drabkins yang terdiri dari :

$\text{NaHCO}_3$       1 g

KCN            50mg

$\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$  200mg

Aquadest ad. 1 liter

-Darah dari pembuluh darah telinga ( auricularis ) dihisap kedalam pipet hemoglobin sampai tepat tanda 20-kubukmilimeter.

Bagian luar pipet dibersihkan dari sisa darah dengan kapas kering .

-Kemudian darah dimasukkan ke dalam tabung reaksi yang berisi 5 ml larutan Drabkins, lalu pipet dibilas beberapa kali dengan larutan Drabkins tadi dan pipet diti up keras keras pada dasar tabung untuk oksigenasi.

-Diamkan selama 10 menit, setelah itu larutan Drabkins sebanyak 5 ml dituangkan kedalam Vitatronhemoglobinometer sebagai blank, dan jarum penunjuk dibuat nol.

-Kemudian larutan yang di test dituangkan kedalam Vita tronhemoglobinometer dan dibaca skalanya.

Ini menunjukkan kadar hemoglobin dalam g %.

## 1.2. Menghitung jumlah eritrosit ( 25 ).

-Siapkan larutan Hayem yang terdiri dari :

$HgCl_2$       0,25 g

$NaCl$         0,50 g

$Na_2SO_4$      2,50 g

Aquadest ad. 100 ml

-Kemudian siapkan kamar penghitung dari "Improved Neubauer", gelas penutup diletakkan diatas kamar penghitung sehingga menutupi kedua daerah penghitung.

-Darah vena dihisap kedalam pipet eritrosit dari Thoma sampai tanda 0,5 dan bagian luar pipet dibersihkan dengan kapas kering.

-Segera larutan Hayem dihisap sampai tanda 101, kemudian kedua ujung pipet ditutup dengan ibu jari dan jari tengah, lalu dikocok dengan gerakan tegak lurus pada sumbu panjangnya selama kira kira 2 menit.

-Larutan kemudian dibuang 3 tetes, lalu larutan darah dimasukkan ke dalam kamar penghitung dengan ujung pipet pada tepi gelas penutup.

-Kemudian kamar penghitung yang sudah terisi diletakkan dibawah mikroskop dan penghitungan dilakukan dengan menggunakan obyektif 45 x .

-Hitung jumlah eritrosit yang terdapat dalam lima empat persegi dan hasilnya dikalikan dengan 10.000 sehingga didapatkan jumlah eritrosit / cmm.



### 1.3. Menghitung jumlah leukosit ( 25 ) :

-Siapkan larutan Turk yang terdiri dari :

Asam asetat glasial 3 ml

Gentian violet 1% 1 ml

Aquadest ad. 100 ml.

-Kemudian siapkan kamar penghitung dari "Improved Neubauer" , gelas penutup diletakkan diatas kamar penghitung sehingga menutupi kedua daerah penghitung.

-Darah dari pembuluh darah telinga dihisap kedalam pipet leukosit dari Thoma sampai tanda 0,5 , bagian luar pipet dibersihkan dengan kapas kering.

-Segara larutan Turk dihisap sampai tanda 11, kemudian kedua ujung pipet ditutup dengan ibu jari dan jari - tengah, lalu dikocok dengan gerakan tegak lurus pada sumbu panjangnya selama kira kira 2 menit.

-Larutan dibuang 3 tetes, lalu larutan darah dimasukan kedalam kamar penghitung dengan ujung pipet pada tepi gelas penutup.

-Kemudian kamar penghitung yang sudah terisi ini diletakkan dibawah mikroskop dan penghitungan dilakukan dengan menggunakan obyektif 10 x .

-Hitung jumlah leukosit yang terdapat dalam ke empat persegi dan hasilnya dikalikan dengan 50 sehingga didapatkan jumlah leukosit / cmm.

**1.4. Menghitung jumlah retikulosit ( 25 ) :**

-Siapkan larutan Brilliant Crezyl Blue ( B.C.B. ) yang terdiri dari :

Brilliant Crezyl Blue	1 g
NaCl	0,85 g
Citras Natricus	0,40 g
Aquadest	100 ml .

-Campurkan satu tetes darah telinga dengan dua tetes larutan B.C.B. dalam botol kecil, kemudian biarkan se lama kira kira 3 jam .

-Sesudah dikocok dengan baik, dibuat sediaan kering - dengan membuat hapusan darah, dan kemudian diperiksa dibawah mikroskop dengan manyak immersi dan obyektif- 100 x ▾

-Hitung 100 sel eritrosit dan diantaranya ada berapa retikulosit. Hasilnya dinyatakan dalam prosen .

LAMPIRAN II : Hasil pemeriksaan eritrosit, hemoglobin, lekosit, retikulosit kelinci pembanding dan kelinci perlakuan sebelum pemberian antibiotika atau pelarutnya .

No. Kelinci pembanding	Hb ( g % )	Eritrosit (juta/cmm)	Lekosit (ribu/cmm)	Retikulosit ( % )
01	12,3	5,64	8,13	2,4
08	11,4	4,91	8,11	2,3
09	12,7	6,23	8,02	2,1
10	12,0	5,25	8,08	2,1
13	12,1	5,41	7,95	2,0
15	11,7	5,55	8,09	1,8
16	12,2	5,16	8,12	1,7
18	12,2	5,64	8,19	2,1
19	12,0	5,09	8,22	2,2
20	12,1	6,01	8,01	2,0

No. Kelinci perlakuan	Hb ( g% )	Eritrosit (juta/cmm)	Lekosit (ribu/cmm)	Retikulosit ( % )
02	12,6	6,30	8,28	2,4
03	12,1	5,85	8,20	2,0
04	12,0	5,24	7,76	1,9
05	11,9	5,56	7,98	2,1
06	11,8	5,30	7,80	1,9
07	11,6	5,02	7,81	1,6
11	12,4	5,37	8,13	1,9
12	11,5	5,25	7,77	2,0

14		12,3		5,31		8,14		1,8	
17		12,1		5,35		8,11		1,9	

---

---

LAMPIRAN III : Rumus-rumus yang dipergunakan dalam penghitungan statistik

$$\bar{x} = \frac{Ex}{N}$$

$$Sd = s_n - 1 = \frac{Ex^2 - \frac{(Ex)^2}{n}}{n - 1}$$

$$(n-1) s^2 = Ex^2 - \frac{(Ex)^2}{n}$$

$$s^2 = \frac{(n_1-1)s_1^2 + (n_2-1)s_2^2}{(n_1+n_2) - 2}$$

$$\bar{s} = \sqrt{\frac{2s^2}{n}}$$

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{2\bar{s}}{n}}}$$

$$n_1 = n_2 = n = 10$$

$$d.b. = 2(n-1)$$

Harga t tabel dengan d.b. = 18 , didapatkan pada taraf signifikansi 5 % adalah 2,101 .



## LAMPIRAN IV : Data penghitungan eritrosit kelinci

No.	!	!	!	!	!	!							
Kelinci	!	!	!	!	!	!							
pembanding!	0	!	1	!	2	!							
	!	!	3	!	4	!							
	!	!	5	!		!							
01	!	5,64	!	5,66	!	5,48	!	5,29	!	5,56	!	5,62	!
08	!	4,91	!	4,88	!	4,92	!	4,81	!	4,75	!	4,82	!
09	!	6,23	!	6,22	!	6,03	!	6,11	!	6,02	!	5,84	!
10	!	5,25	!	5,20	!	5,23	!	5,14	!	5,00	!	5,23	!
13	!	5,41	!	5,41	!	5,37	!	5,26	!	5,40	!	5,37	!
15	!	5,55	!	5,50	!	5,48	!	5,39	!	5,10	!	5,32	!
16	!	5,16	!	5,18	!	5,25	!	5,02	!	5,25	!	5,09	!
18	!	5,64	!	5,63	!	5,58	!	5,42	!	5,61	!	5,64	!
19	!	5,09	!	5,05	!	4,91	!	4,94	!	5,19	!	5,08	!
20	!	6,01	!	6,09	!	5,88	!	6,19	!	5,96	!	5,87	!
n	:	10											
$\Sigma x$	:	54,89	!	54,82	!	54,18	!	53,57	!	53,84	!	53,88	!
$\Sigma x^2$	:	302,827		302,216		294,804		288,888		291,3788		291,395	
$\bar{x}$	:	5,489		5,482		5,418		5,357		5,384		5,388	
$s_n - 1$	:	0,413		0,434		0,374		0,461		0,409		0,348	
$(n-1)s^2$	:	0,15339		1,6931		1,2573		1,91361		1,50424		1,09016	

No.	!	!	!
Kelinci	!	hari	!
pembanding!		6	!
01	!	5,30	!
08	!	4,67	!
09	!	5,80	!
10	!	5,34	!
13	!	5,42	!
15	!	5,24	!
16	!	5,41	!
18	!	5,49	!
19	!	5,22	!
20	!	5,78	!
n	!	10	!
Ex	:	53,67	!
Ex <sup>2</sup>	:	288,9535	!
$\bar{x}$	:	5,367	!
$s_n - 1$	:	0,317	!
$(n-1)s^2$	:	0,90661	!

No.	!	!	!	!	!	!	!	!	!		
Kelinci	!	hari	!	hari	!	hari	!	hari	!		
perlakuan!	!	0	!	1	!	2	!	3	!		
	!		!	4	!		!	4	!		
02	!	6,30	!	6,32	!	6,05	!	5,94	!	5,92	!
03	!	5,85	!	5,84	!	5,92	!	5,66	!	5,74	!
04	!	5,24	!	5,26	!	5,04	!	5,19	!	4,82	!
05	!	5,56	!	5,62	!	5,56	!	5,70	!	5,48	!
06	!	5,30	!	5,16	!	5,24	!	5,06	!	5,18	!
07	!	5,02	!	4,98	!	5,12	!	4,90	!	5,06	!
11	!	5,37	!	5,43	!	5,20	!	5,31	!	5,09	!
12	!	5,25	!	5,20	!	4,93	!	5,08	!	5,14	!
14	!	5,31	!	5,38	!	5,09	!	5,24	!	4,95	!
17	!	5,35	!	5,46	!	5,62	!	5,58	!	5,41	!
n	:	10									
$\Sigma x$	:	54,55		54,65		53,77		53,62		52,79	!
$\Sigma x^2$	:	298,7921		300,0069		290,4735		288,5418		279,7911	!
$\bar{x}$	:	5,455		5,465		5,377		5,362		5,279	!
$s_n - 1$	:	0,369		0,387		0,387		0,339		0,352	!
$(n-1)s^2$	+	1,22185		1,34465		1,35221		1,03136		1,11269	+

No.	!	!	!	!
Kelinci	!	hari	!	hari
perlakuan!	!	5	!	6

02	!	5,86	!	5,70	!
03	!	5,53	!	5,60	!
04	!	4,90	!	4,63	!
05	!	5,28	!	5,36	!
06	!	4,93	!	5,01	!
07	!	4,81	!	4,93	!
11	!	5,06	!	5,22	!
12	!	4,95	!	4,76	!
14	!	5,07	!	4,81	!
17	!	5,32	!	5,46	!

n	:	10		
Ex	:	51,71	51,48	!
Ex <sup>2</sup>	:	268,363	266,275	!
$\bar{x}$	:	5,171	5,148	!
$s_n^2 - 1$	:	0,328	0,374	!
$(n-1)s^2$	:	0,97089	1,25616	!





No.	!	hari	!	hari	!	hari	!
Kelinci	!	4	!	5	!	6	!
pembanding	!		!		!		!
01	:	12,1	:	12,0	:	12,1	!
08	:	11,5	:	11,6	:	11,4	!
09	:	12,4	:	12,5	:	12,3	!
10	:	11,8	:	11,7	:	11,8	!
13	:	12,1	:	12,2	:	12,0	!
15	:	11,6	:	11,6	:	11,4	!
16	:	12,1	:	12,0	:	11,9	!
18	:	12,1	:	12,0	:	11,9	!
19	:	12,0	:	12,1	:	12,0	!
20	:	11,9	:	11,8	:	11,9	!
n	:	10					
$\Sigma x$	:	119,6	!	119,4	!	118,7	!
$\Sigma x^2$	:	1431,06	!	1426,32	!	1409,69	!
$\bar{x}$	:	11,96	!	11,94	!	11,87	!
$s_n^2 - 1$	:	0,267	!	0,276	!	0,283	!
$(n-1)s^2$	:	0,644	!	0,684	!	0,721	!

No.	!	hari	!	hari	!	hari	!	hari	!
Kelinci	!	0	!	1	!	2	!	3	!
perlakuan	!		!		!		!		!
02	!	12,6	!	12,5	!	12,4	!	12,5	!
03	!	12,1	!	12,1	!	12,2	!	12,0	!
04	!	12,0	!	11,9	!	12,0	!	11,8	!
05	!	11,9	!	12,0	!	11,9	!	11,7	!
06	!	11,8	!	11,8	!	11,6	!	11,7	!
07	!	11,6	!	11,5	!	11,6	!	11,4	!
11	!	12,4	!	12,2	!	12,0	!	12,1	!
12	!	11,5	!	11,5	!	11,8	!	11,6	!
14	!	12,3	!	12,4	!	12,2	!	12,0	!
17	!	12,1	!	12,0	!	11,8	!	11,5	!
n	:	10							
Ex	:	120,3	!	119,9	!	119,5	!	118,3	!
Ex <sup>2</sup>	:	1448,29	!	1438,61	!	1428,65	!	1400,45	!
$\bar{x}$	:	12,03	!	11,99	!	11,95	!	11,83	!
$s_n^2 - 1$	:	0,347	!	0,335	!	0,246	!	0,327	!
$(n-1)s^2$	:	1,081	!	1,009	!	0,625	!	0,961	!

No.	!	hari	!	hari	!	hari	!
Kelinci	!	4	!	5	!	6	!
perlakuan	!		!		!		!
02	!	12,3	!	12,4	!	12,3	!
03	!	12,1	!	12,0	!	11,8	!
04	!	11,9	!	11,9	!	11,8	!
05	!	11,8	!	11,6	!	11,9	!
06	!	11,8	!	11,5	!	11,6	!
07	!	11,5	!	11,6	!	11,4	!
11	!	12,0	!	12,0	!	11,8	!
12	!	11,5	!	11,7	!	11,6	!
14	!	12,2	!	12,1	!	12,0	!
17	!	11,6	!	11,4	!	11,5	!
$n$	:	10					
$\Sigma x$	:	118,7	!	118,2	!	117,7	!
$\Sigma x^2$	:	1409,69	!	1398,0	!	1385,95	!
$\bar{x}$	:	11,87	!	11,82	!	11,77	!
$s_n^2 - 1$	:	0,285	!	0,311	!	0,263	!
$(n-1)s^2$	:	0,721	!	0,876	!	0,621	!

LAMPIRAN VI : Data perhitungan lekosit kelinci (  $10^3/\text{mm}^3$  )

No.	!	hari	!	hari	!	hari	!	hari	!
Kelinci	!	0	!	1	!	2	!	3	!
Membanding!	!		!		!		!		!
01	:	8,13	!	8,12	!	8,15	!	8,13	!
08	:	8,11	!	8,05	!	8,24	!	8,16	!
09	:	8,02	!	7,96	!	8,05	!	7,98	!
10	:	8,08	!	8,10	!	8,14	!	7,96	!
13	:	7,95	!	7,77	!	7,82	!	7,80	!
15	:	8,09	!	7,89	!	7,84	!	7,90	!
16	:	8,12	!	8,13	!	8,09	!	8,11	!
18	:	8,19	!	8,16	!	8,14	!	8,12	!
19	:	8,22	!	8,24	!	8,22	!	8,23	!
20	:	8,01	!	7,99	!	8,14	!	8,06	!
n	:	10							
$\Sigma x$	:	80,92	!	80,41	!	80,83	!	80,33	!
$\Sigma x^2$	:	654,86	!	646,73	!	653,53	!	645,48	!
$\bar{x}$	:	8,092	!	8,041	!	8,083	!	8,033	!
$s_n^2 - 1$	:	0,082	!	0,140	!	0,144	!	0,147	!
$(n-1)s^2$	:	0,060516		0,1764	!	0,186624	!	0,194481	!

No.	!	hari	!	hari	!	hari	!	hari	!
Kelinci	!	4	!	5	!	6	!	7	!
perbandingan!	!		!		!		!		!
01	!	8,14	!	8,15	!	8,12	!	8,11	!
08	!	8,15	!	8,18	!	8,20	!	8,14	!
09	!	7,88	!	7,94	!	7,90	!	7,80	!
10	!	8,06	!	8,04	!	8,12	!	8,11	!
13	!	7,59	!	7,72	!	7,75	!	7,66	!
15	!	7,90	!	7,86	!	7,80	!	7,68	!
16	!	8,11	!	8,12	!	8,19	!	8,10	!
18	!	8,12	!	8,15	!	8,16	!	8,19	!
19	!	8,23	!	8,20	!	8,18	!	8,19	!
20	!	8,06	!	7,98	!	7,92	!	7,90	!
n	!	10							
Ex	!	80,34	!	80,34	!	80,34	!	79,88	!
Ex <sup>2</sup>	!	645,68	!	645,67	!	645,72	!	638,47	!
$\bar{x}$	!	8,034	!	8,034	!	8,034	!	7,988	!
$s_n^2 - 1$	!	0,162	!	0,158	!	0,173	!	0,209	!
$(n-1)s^2$	!	0,236196	!	0,224676	!	0,269361	!	0,393129	!



No.	!	hari	!	hari	!	hari	!	hari	!
Kelinci	!	0	!	1	!	2	!	3	!
perlakuan	!		!		!		!		!
02	!	8,28	!	8,34	!	8,28	!	8,30	!
03	!	8,20	!	8,14	!	8,12	!	8,11	!
04	!	7,76	!	7,80	!	7,86	!	7,82	!
05	!	7,98	!	7,97	!	7,94	!	7,82	!
06	!	7,80	!	7,81	!	7,74	!	7,67	!
07	!	7,81	!	7,76	!	7,75	!	7,73	!
11	!	8,13	!	8,08	!	8,12	!	8,02	!
12	!	7,77	!	7,72	!	7,69	!	7,65	!
14	!	8,14	!	8,11	!	8,06	!	8,02	!
17	!	8,11	!	8,02	!	8,12	!	8,13	!
n	:	10							
Ex	:	79,98	!	79,75	!	79,68	!	79,28	!
Ex <sup>2</sup>	:	640,03	!	636,36	!	635,25	!	629,96	!
$\bar{x}$	:	7,998	!	7,975	!	7,968	!	7,928	!
$s_n - 1$	:	0,198	!	0,200	!	0,201	!	0,219	!
$(n-1)s^2$	:	0,352836	!	0,36000	!	0,363609	!	0,431649	!

No.	!	hari	!	hari	!	hari	!	hari	!
Kelinci	!	4	!	5	!	6	!	7	!
perlakuan	!		!		!		!		!
02	!	8,25	!	8,26	!	8,23	!	8,19	!
03	!	7,98	!	8,08	!	7,96	!	7,92	!
04	!	7,79	!	7,73	!	7,76	!	7,72	!
05	!	7,77	!	7,78	!	7,72	!	7,64	!
06	!	7,71	!	7,69	!	7,64	!	7,61	!
07	!	7,78	!	7,74	!	7,75	!	7,70	!
11	!	8,11	!	8,01	!	7,89	!	7,92	!
12	!	7,68	!	7,64	!	7,62	!	7,61	!
14	!	8,03	!	7,91	!	7,96	!	7,94	!
17	!	8,04	!	8,01	!	8,00	!	7,87	!
n	:	10							
$\sum x$	:	79,14	!	78,88	!	78,53	!	78,22	!
$\sum x^2$	:	626,64	!	622,57	!	617,02	!	612,17	!
$\bar{x}$	:	7,914	!	7,888	!	7,853	!	7,822	!
$s_n^2 - 1$	:	0,193	!	0,202	!	0,190	!	0,194	!
$(n-1)s^2$	:	0,335241	!	0,367236	!	0,32490	!	0,338724	!

## LAMPIRAN VII : Data perhitungan retikulosit kelinci ( % )

No.	!	hari	!	hari	!	hari	!	hari	!
Kelinci	!	0	!	1	!	2	!	3	!
pembanding	!		!		!		!		!
01	!	2,4	!	2,8	!	2,9	!	2,6	!
08	!	2,3	!	2,1	!	2,0	!	1,8	!
09	!	2,1	!	2,6	!	2,4	!	2,5	!
10	!	2,1	!	1,9	!	1,7	!	2,0	!
13	!	2,0	!	2,2	!	2,4	!	2,1	!
15	!	1,8	!	1,8	!	1,6	!	1,5	!
16	!	1,7	!	1,9	!	1,8	!	1,9	!
18	!	2,1	!	2,0	!	2,1	!	2,2	!
19	!	2,2	!	2,4	!	2,3	!	2,1	!
20	!	2,0	!	2,1	!	2,2	!	2,0	!
n	:	10							
Ex	:	20,7	!	21,8	!	21,4	!	20,7	!
Ex <sup>2</sup>	:	43,25	!	48,48	!	47,16	!	43,77	!
$\bar{x}$	:	2,07	!	2,18	!	2,14	!	2,07	!
$s_n - 1$	:	0,211	!	0,326	!	0,389	!	0,320	!
$(n-1)s^2$	:	0,401	!	0,956	!	1,364	!	0,9216	!

No.	!	!	!	!	!	!
Kelinci	!	hari	!	hari	!	hari
pembanding	!	4	!	5	!	6

01	!	2,7	!	2,4	!	2,5	!
08	!	1,9	!	1,7	!	1,9	!
09	!	2,3	!	2,0	!	2,2	!
10	!	1,9	!	1,6	!	1,8	!
13	!	2,3	!	2,0	!	1,9	!
15	!	1,7	!	1,4	!	1,6	!
16	!	2,0	!	1,8	!	1,7	!
18	!	1,9	!	1,9	!	2,1	!
19	!	2,2	!	2,0	!	1,9	!
20	!	2,3	!	2,1	!	2,0	!
n	:	10					
Ex	:	21,2	!	18,9	!	19,6	!
Ex <sup>2</sup>	:	45,72	!	36,43	!	39,02	!
$\bar{x}$	:	2,12	!	1,89	!	1,96	!
$s_n - 1$	:	0,294	!	0,281	!	0,259	!
$(n-1)s^2$	:	0,776	!	0,709	!	0,604	!

No.	!	hari	!	hari	!	hari	!	hari	!
Kelinci	!	0	!	1	!	2	!	3	!
perlakuan	!		!		!		!		!
02	!	2,4	!	2,5	!	2,6	!	2,4	!
03	!	2,0	!	1,9	!	1,7	!	2,0	!
04	!	1,9	!	1,8	!	1,9	!	1,9	!
05	!	2,1	!	2,0	!	2,2	!	2,1	!
06	!	1,9	!	1,7	!	1,4	!	1,2	!
07	!	1,6	!	1,8	!	1,5	!	1,6	!
11	!	1,9	!	2,1	!	1,7	!	1,4	!
12	!	2,0	!	1,9	!	1,5	!	1,2	!
14	!	1,8	!	1,6	!	1,4	!	1,3	!
17	!	1,9	!	1,8	!	1,6	!	1,7	!
n	:	10							
Ex	:	19,5	!	19,1	!	17,5	!	16,8	!
Ex <sup>2</sup>	:	38,41	!	37,05	!	31,97	!	29,76	!
$\bar{x}$	:	1,95	!	1,91	!	1,75	!	1,68	!
$s_n - 1$	:	0,207	!	0,754	!	0,387	!	0,413	!
$(n-1)s^2$	:	0,386	!	0,569	!	1,345	!	1,536	!



No.	!	hari	!	hari	!	hari	!
Kelinci	!	4	!	5	!	6	!
perlakuan	!		!		!		!
02	!	2,0	!	1,7	!	1,5	!
03	!	1,6	!	1,2	!	1,0	!
04	!	1,4	!	1,0	!	0,6	!
05	!	1,7	!	1,6	!	1,2	!
06	!	1,5	!	1,1	!	0,7	!
07	!	1,2	!	0,9	!	0,6	!
11	!	1,6	!	1,2	!	1,1	!
12	!	1,4	!	1,1	!	0,7	!
14	!	1,1	!	1,0	!	0,9	!
17	!	1,5	!	0,9	!	0,8	!
n	:	10					
Ex	:	15,0	!	11,7	!	8,4	!
Ex <sup>2</sup>	:	23,08	!	14,37	!	8,56	!
$\bar{x}$	:	1,50	!	1,17	!	0,84	!
$s_n^2 - 1$	:	0,253	!	0,275	!	0,409	!
$(n-1)s^2$	:	0,58	!	0,681	!	1,504	!

## DAFTAR KEPUSTAKAAN

1. Abstracs. 1967. Effects of Chloramphenicol on The Haemopoiesis System. The Veterinary Record, 81. p : 211.
2. Alfred, E.;Henry. H.F. 1968. Influence of Chloramphenicol and Cetophenol on Antibody Formation in Mice. Proceeding of The Society Exprimental Biology and Medicine, 129. pp : 796 - 799.
3. Alfonso,R.G.;Alfred,N.H. 1970. Chloramphenicol. Reming - ton's Pharmaceutical Sciences. Mack Publishing Company Pennsylvania. pp : 1210 - 1211, 1391 - 1392 .
4. Best, W.R. 1967. Chloramphenicol Associated Blood Dyscrasias. J.A.M.A. 201. p : 181 .
5. Bishop,C. 1966. Assay of Glucose-6-Phosphate Dehydroge - nase ( E.C.1.1.1.49 ) and 6-Phosphogluconate Dehydroge nase ( E.C.1.1.1.43 ) in Red Cells. J.Lab.Clin.Med. 68 pp : 149 - 154 .
6. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1972. Chloramph<sub>e</sub> nicolum. Farmakope Indonesia. Edisi II. hal :121 - 126
7. Daykin, P.W. 1960. Antibiotics Broad Spectrum Chloramph<sub>e</sub> nicol. Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutic London . pp : 516 - 526.
8. Erslev,A.J.; Wintrobe,M.M. 1962. Detection and Prevention of Drug Induced Blood Dyscrasias. J.AiM.A. 181. pp:114 - 115

9. Frank, C.F. 1972. Mitochondrial Lesion in Reversible Erythropoietic Depression Due to Chloramphenicol. The Journal of Clinical Investigations. 51. pp : 2085-2091.
10. Goie The, B.S. 1972. Chloramphenicol. Obat Obat Yang Harus Diketahui. hal : 184 - 186.
11. Gussoft, B.D.; and Lee, S.L. 1966. Chloramphenicol Induced-Haemopoietic Depression : A Controlled Comparison - With Tetracyclin. Am.J.Med.Sci. 251. pp : 8 - 15 .
12. Hadi, S. 1975. Statistik. Jilid II, Cetakan I, Yayasan Penerbitan Fakultas Psikologi U.G.M. Jogjakarta .
13. Henry, W. 1954. Chloramphenicol. Principle and Practice of - Antibiotic Therapy. Blakiston Co., New York, pp: 21 - 24, 205 - 229.
14. Huguley, C.M.; Erslev, A.J.; and Bersogel, D.E. 1961. Drug Related Blood Dyscrasias. J.A.M.A. 177. pp: 23 - 26.
15. Leavell, B.S.; Thorup, O.A. 1966. Bone Marrow Failure. Fundamentals of Clinical Hematology. Philadelphia. pp : 151 - 162 .
16. Martelo, C.; Junis, A.A. 1969. Chloramphenicol and Bone - Marrow Mitochondria. J.Lab.Clin.Med. 74. p : 927.
17. Meyler, L. 1964. Side Effects of Drug : Chloramphenicol. Excerpta Medica Foundation. Amsterdam. pp: 173-178.
18. Meyers, F.M.; Yawetz, E.; Golgfien, A. 1974. Chloramphenicol Review of Medical Pharmacology. pp: 528 - 529.
19. Mitus, W.J.; Coleman, N. 1970. In Vitro Effect of Chloramphenicol on Chromosome. Blood. 35. p : 689.

20. Nijhof, W.; Wierenga, P.R.; and Kardaun, S. 1977. The Effect of Thiamphenicol on Production of Immature Red Cells - Under Anaemic Conditions. *British Journal of Haematology*. 36 pp: 29 - 40.
21. Ozer, F.L.; Truax, W.E.; and Levin, W.C. 1960. Erythroid Hypoplasia Associated with Chloramphenicol Therapy. *Blood*. 16. pp: 997 - 1001.
22. Rosenbach, L.M.; Cairles, A.P.; and Mitus, W.J. 1960. Chloramphenicol Toxicity: Reversible Vacuolization of Erythroid Cells. *New Engl. J. Med.* 263. pp: 724 - 723.
23. Saidi, P. 1961. Effect of Chloramphenicol on Erythropoiesis *J. Lab. Clin. Med.* 57. pp: 247 - 256.
- Schalm, O.W. 1965. *Veterinary Hematology*. Lea and Febiger. Philadelphia. pp: 294 - 299, 360 - 362.
25. Siswadi, I.; Jelantik, I.B.; Notopuro, H. 1977. *Buku Penuntun Laboratorium Hematologi*. Cetakan ke IV. Bagian Patologi Klinik Unair. Surabaya. hal: 17 - 49.
26. Smick, K.M. 1964. Fatal Aplastic Anemia: An Epidemiological Study of Its Relation Ship to The Drug Chloramphenicol *J. Chronic. Dis.* 17. pp: 899 - 914.
27. Soedigdo, S. 1977. *Pengantar Cara Statistik Kimia*. Penerbit I.T.B. Bandung.
28. Ward, H.P. 1966. The Effect of Chloramphenicol on RNA and Heme Synthesis in Bone Marrow Cultures. *J. Lab. Clinical Med.* 68. p: 400.
29. Watson, A.D.J. 1976. Distribution of Chloramphenicol in Some Tissues and Extravascular Fluids of Dogs After Oral Administration. *Am. J. Vet. Res.* 37. pp: 557 - 559.

30. Watson, A.D.J. 1973. Plasma Chloramphenicol Levels in Dogs After The Administration of Four Different Oral Preparation of Chloramphenicol. Australia Veterinary Journal. pp: 460 - 462.
31. Weisberger, A.S. 1969. Mechanism of Action of Chloramphenicol. J.A.M.A. 209. p: 97.
32. Zambon Research Laboratories. 1967. Thiamphenicol: Experimental and Clinical Bases of New Antibiotic. Milan, - Italy.