

Dinamika Leukosit Akibat Xilazin pada Anjing Lokal yang Dianestesi Ketamin secara Subkutan

*(DYNAMICS OF LEUKOCYTE AFFECTED BY XYLAZINE ON LOCAL DOGS
ANESTHETIZED WITH KETAMINE SUBCUTANEOUSLY)*

**Komang Sri Adiari¹, Ida Bagus Komang Ardana², I Gusti Agung Gede Putra
Pemayun³, Luh Dewi Anggreni²**

¹Mahasiswa Pendidikan Profesi Dokter Hewan,

²Laboratorium Patologi Klinik Veteriner,

³Laboratorium Bedah Veteriner,

Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Udayana,

Jln. PB. Sudirman, Denpasar, Bali;

Tlp. (0361) 223791, Faks. (0361) 701808.

E-mail: ruby0cean@live.com

ABSTRAK

Dinamika leukosit dapat diketahui dari pemberian xilazin dengan berbagai dosis pada anjing yang dianestesi ketamin secara subkutan. Rancangan penelitian yang digunakan adalah Rancangan Acak Lengkap (RAL) *Split In Time* dengan empat perlakuan yaitu X₂K₁₀ sebagai kontrol (xilazin dosis 2 mg/kg IM, ketamin dosis 10 mg/kg IM), X₄K₁₀ (xilazin dosis 4 mg/kg SC, ketamin dosis 10 mg/kg SC), X₆K₁₀ (xilazin dosis 6 mg/kg SC, ketamin dosis 10 mg/kg SC), dan X₈K₁₀ (xilazin dosis 8 mg/kg SC, ketamin dosis 10 mg/kg SC). Tiap perlakuan menggunakan 6 ekor anjing lokal sehingga jumlah yang digunakan sebanyak 24 ekor. Pengambilan sampel darah dilakukan selama anestesi dengan selang waktu 20 menit sampai menit ke-100 untuk pemeriksaan total leukosit dan diferensial leukosit. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terjadi peningkatan rata-rata total leukosit dan fluktuasi diferensial leukosit, namun peningkatannya berada pada rentang normal anjing lokal. Disimpulkan bahwa dosis xilazin tidak memberikan efek yang nyata ($P>0,05$) terhadap total dan diferensial leukosit, namun waktu pemeriksaan sampel darah menunjukkan efek sangat nyata ($P<0,01$) terhadap peningkatan total leukosit (neutrofil, eosinofil, limfosit), tetapi tidak berpengaruh ($P>0,05$) terhadap basofil dan monosit.

Kata kunci: xilazin, ketamin, leukosit, anjing

ABSTRACT

The dynamics of leukocytes can be seen from the provision of xylazine with various doses of ketamine in dogs anesthetized subcutaneously. The study design used was completely randomized design (CRD) *Split In Time* with four treatments, X₂K₁₀ as control (xylazine dose of 2 mg/kg IM, ketamine dose of 10 mg/kg IM), X₄K₁₀ (xylazine dose of 4 mg/kg SC, ketamine dose of 10 mg/kg SC), X₆K₁₀ (xylazine dose of 6 mg/kg SC, ketamine dose of 10 mg/kg SC), and X₈K₁₀ (xylazine dose of 8 mg/kg SC, ketamine dose of 10 mg/kg SC). Each treatment using six local dogs so that the amount used as many as 24 individuals. Blood sampling performed during anesthesia with an interval of 20 minutes until the 100th minute for inspection of total leukocyte count and differential leukocyte. The results showed an increase in average of total leukocyte count and fluctuations in differential leukocyte, but the increase was in the normal range of local dogs. It's concluded that xylazine dose had no effect ($P> 0,05$) on total and differential leukocyte, but the time of examination of blood

samples showed highly significant effect ($P < 0,01$) to the increase in total leukocytes (neutrophils, eosinophils, lymphocytes), but had no effect ($P > 0.05$) on basophils and monocytes.

Key words: xylazine, ketamine, leukocytes, dog

PENDAHULUAN

Anestesi memudahkan penanganan medis yang membutuhkan tindakan operasi pada anjing, kucing dan hewan lainnya. Agar fase induksi perlahan dan aman, stadium anestesi lebih stabil, durasi dan pemulihan lebih lama dan mengurangi efek buruk zat aktif sehingga lebih ekonomis, maka pemberian obat anestesi selalu didahului dengan pemberian obat premedikasi (Sudisma *et al.*, 2006). Salah satu obat premedikasi adalah xilazin. Xilazin dapat dikombinasikan dengan atropin sebagai premedikasi dan ketamin sebagai anestetikum.

Keuntungan xilazin memiliki efek sedasi yang kuat, relaksasi otot dan analgesia, namun mempunyai efek muntah, tremor otot ringan dan bradikardia (Dart, 1999), sehingga perlu pemberian atropin untuk menghambat produksi saliva, sekresi bronkus, dilatasi pupil mata, meningkatkan denyut jantung dan mengurangi motilitas gastrointestinal, sehingga efek klinik ketamin berhasil dengan baik. Efek klinik ketamin yang diinjeksikan secara IM yakni analgesik, anestesi, halusinasi, neurotoksisitas, hipertensi arteri dan bronkodilatasi. Akan tetapi sering pula terjadi efek buruk dan anjing cepat sadar.

Mengatasi efek buruk obat premedikasi dan anestesi secara injeksi IM, selain dilakukan kombinasi dalam pemakaiannya juga dilakukan handling yang terkontrol terhadap keadaan fisiologis anjing, baik sebelum induksi maupun saat teranestesi dan pemulihan (Taylor, 2000; Poitout Belissent dan McCartney, 2010; Khalaf *et al.*, 2014). Walaupun telah terkontrol tetap saja menimbulkan efek buruk terhadap fisiologi tubuh anjing. Anestesi ketamin-xilazin secara intravena mempengaruhi status hematologi terutama meningkatkan total leukosit sebagai indikasi terjadinya stress (Demirkan *et al.*, 2002; Reagen *et al.*, 2010).

Pemberian obat-obat premedikasi dan anestesi dapat diberikan secara injeksi intramuskuler, subkutan, intravena, inhalasi, topikal dan oral. Pemberian obat secara inhalasi (gas) dinilai lebih aman dan dapat memberikan anestesi yang lebih baik, namun anestesi secara inhalasi dengan menggunakan gas memerlukan perangkat yang mahal, rumit dan kurang praktis dibandingkan dengan pemberian obat secara injeksi (Sudisma *et al.*, 2012), dengan pertimbangan tersebut maka lebih efisien apabila obat diberikan secara injeksi IM.

Namun belum diketahui efeknya bila dilakukan injeksi subkutan. Injeksi subkutan nampak lebih aman dan mudah serta obat akan diserap secara perlahan sehingga efek anestesi

akan lebih lama dan mungkin efek stress juga akan lebih ringan. Untuk itu perlu dilakukan penelitian untuk melihat efek anestesi dan status hematologinya terutama gambaran total leukosit dan diferensial leukosit untuk melihat tingkat stress akibat dianestesi subkutan dengan premedikasi xilazin.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Hewan Pendidikan dan Laboratorium Patologi Klinik Veteriner Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana, Denpasar. Sampel yang digunakan sebanyak 24 ekor anjing lokal jantan berumur 6 bulan sampai 36 bulan (3 tahun) berasal dari wilayah Kotamadya Denpasar dan Kabupaten Badung. Seluruh anjing terbebas dari infeksi cacing diberikan pirantel pamoat dosis 12,5 mg/kg bb dua minggu sebelum diberi perlakuan.

Obat, bahan dan alat penelitian berupa ketamin, xilazin, atropin, alkohol 70%, antikoagulan *ethylene diamine tetra acid* (EDTA), larutan Turk, aquades, metanol, pewarna Giemsa, minyak emersi, air, tisu, kapas, spuit, pipet, hemositometer, kaca penutup, kaca objek, tabung reaksi, *coplin jar*, rak pewarnaan dan mikroskop. Penelitian ini menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) *Split In Time* dengan 4 perlakuan, yaitu perlakuan 1 kontrol (anjing lokal diinjeksi xilazin 2 mg/kg bb IM dan ketamin 10 mg/kg bb IM), perlakuan 2 (anjing lokal diinjeksi xilazin 4 mg/kg bb SC dan ketamin 10 mg/kg bb SC), perlakuan 3 (anjing lokal diinjeksi xilazin 6 mg/kg bb SC dan ketamin 10 mg/kg bb SC) dan perlakuan 4 (anjing lokal diinjeksi xilazin 8 mg/kg bb SC dan ketamin 10 mg/kg bb SC). Setiap perlakuan menggunakan 6 ekor anjing lokal sebagai ulangan sehingga anjing lokal berjumlah 24 ekor.

Sebelum dianestesi anjing dipuaskan minum 4-6 jam dan dipuaskan makan 8 -12 jam sebelum dianestesi. Pemeriksaan fisik dilakukan sebelum diberikan obat premedikasi dan anestesi terhadap keadaan fisik anjing yaitu pemeriksaan terhadap sistem respirasi, kardiovaskuler, warna membran mukosa dan suhu rektal. Selain itu juga dilakukan pengambilan sampel darah yang ditampung dalam tabung yang berisi EDTA. Pengambilan darah dilakukan melalui vena cephalica pada kaki depan. Selanjutnya anjing diberikan obat premedikasi atropin dengan dosis yang sama pada keempat perlakuan yaitu 0,03 mg/kg bb secara subkutan kemudian diberikan xilazin 15 menit setelah pemberian atropin dengan dosis yang berbeda-beda pada setiap perlakuan.

Pengambilan sampel darah dilakukan pada vena cephalica kaki depan dengan volume 1 ml, diambil dengan spuit 3 ml dan ditampung dalam tabung yang berisi EDTA.

Pengambilan sampel darah selama anestesi dengan selang waktu 20 menit, di mulai dari menit ke-0 sampai menit ke-100 untuk pemeriksaan total leukosit dan diferensial leukosit. Penghitungan total leukosit dilakukan dengan metode hemositometer. Sedangkan pemeriksaan diferensial leukosit dilakukan dengan metode apusan darah tipis dan pewarnaan Giemsa (Dharmawan *et al.*, 2012). Data yang diperoleh dianalisis dengan Sidik Ragam untuk mengetahui pengaruh perlakuan. Bila terdapat pengaruh perlakuan dilanjutkan dengan Uji Wilayah Berganda Duncan untuk mengetahui pengaruh antar perlakuan (Steel dan Torrie, 1980).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian terhadap pengaruh berbagai dosis xilazin yang diberikan secara subkutan terhadap total leukosit anjing lokal (Tabel 1) menunjukkan bahwa rata-rata pada kontrol mengalami peningkatan sampai pada menit ke-80 dan menurun pada menit ke-100. Hasil pemeriksaan terhadap sampel darah perlakuan 2 menunjukkan pola yang berbeda dengan hasil pemeriksaan pada sampel kontrol dimana terjadi penurunan rata-rata jumlah leukosit pada menit ke-20 dan rata-rata jumlah leukosit kembali meningkat pada menit ke-40 sampai menit ke-100. Pada perlakuan 3 terjadi peningkatan rata-rata total leukosit sampai menit ke-60 dan kembali menurun pada menit ke-80. Pada perlakuan 4 terjadi pola peningkatan yang menyerupai kelompok kontrol dimana rata-rata total leukosit meningkat sampai menit ke-80 dan menurun pada menit ke-100 (Gambar 1).

Tabel 1. Hasil pemeriksaan total leukosit

Perlakuan	Rata-rata Total Leukosit (μL)								Total	Rata-rata
	Pre-anestesi	Menit ke-0	Menit ke-20	Menit ke-40	Menit ke-60	Menit ke-80	Menit ke-100			
1	11.983	12.708	13.442	14.133	14.167	14.567	14.500	95.500	13.643	
2	13.500	14.142	12.858	14.083	15.283	15.850	16.717	102.433	14.633	
3	12.258	13.442	13.842	14.867	15.508	14.708	13.908	98.533	14.076	
4	11.025	11.983	13.167	13.733	14.775	14.942	14.600	94.225	13.461	
Total	48.766	52.275	53.309	56.816	59.733	60.067	59.725	390.691	55.813	
Rata-rata	12.192	13.069	13.327	14.204	14.933	15.017	14.931	97.673	13.953	

Pemeriksaan sampel darah terhadap total leukosit cenderung menunjukkan adanya peningkatan pada keempat perlakuan. Hasil pemeriksaan terhadap total leukosit pada keempat perlakuan menunjukkan rata-rata total leukosit $13.643/\mu\text{L}$ pada perlakuan 1 sebagai kontrol; dosis xilazin 2 mg/kg), $14.633/\mu\text{L}$ pada perlakuan 2 (dosis xilazin 4 mg/kg), $14.076/\mu\text{L}$ pada perlakuan 3 (dosis xilazin 6 mg/kg) dan $13.461/\mu\text{L}$ pada perlakuan 4 (dosis xilazin 8 mg/kg). Pada perlakuan 2 tidak terjadi anestesi dan relaksasi otot yang sempurna

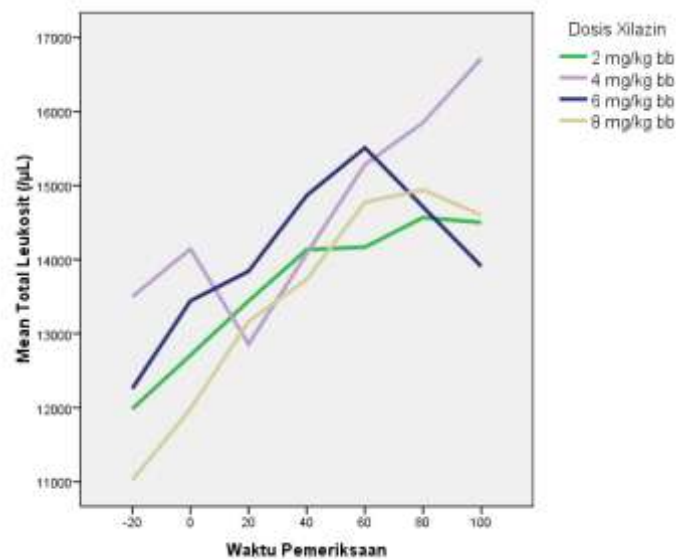
pada anjing-anjing yang digunakan, namun pemeriksaan terhadap sampel darah tetap dilakukan untuk mengetahui apakah penggunaan xilazin dengan dosis 4 mg/kg berpengaruh terhadap gambaran darah anjing-anjing tersebut.

Analisis data menggunakan sidik ragam terhadap hasil yang diperoleh dari pemeriksaan total leukosit keempat kelompok perlakuan menunjukkan bahwa dosis obat tidak berpengaruh nyata ($P>0,05$) terhadap total leukosit anjing lokal, tetapi waktu pemeriksaan berpengaruh sangat nyata ($P<0,01$) terhadap total leukosit anjing lokal.

Tabel 2. Hasil uji Duncan pengaruh waktu pemeriksaan terhadap total leukosit

Waktu Pemeriksaan	N	Subset			
		1	2	3	4
-20	24	12191.67			
0	24		13068.75		
20	24		13327.08		
40	24			14204.17	
100	24				14931.25
60	24				14933.33
80	24				15016.67
Sig.		1.000	.348	1.000	.772

Rata-rata total leukosit nyata ($P<0,05$) meningkat dari sebelum anestesi sampai menit ke-80, sedangkan antara menit ke-0 dan menit ke-20 tidak terdapat perbedaan yang nyata ($P>0,05$), antara menit ke-60, 80 dan 100 juga tidak terdapat perbedaan yang nyata. Meskipun terjadi peningkatan pada total leukosit namun rata-rata peningkatan masih berada pada kisaran normal total leukosit anjing yaitu antara 6.000 – 17.000/ μ L (Rizzi *et al.*, 2010).



Gambar 1. Grafik hasil pemeriksaan total leukosit

Total leukosit yang meningkat selama masa anestesi pada penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Demirkan *et al.*, (2002) yang menyatakan adanya peningkatan total leukosit selama masa anestesi yang dilakukan pada anjing dengan menggunakan ketamin-xilazin sebagai agen anestesi secara intravena. Hasil pemeriksaan terhadap diferensial leukosit menunjukkan bahwa persentase tiap jenis leukosit bervariasi dalam tiap kelompok dan waktu pemeriksaan, dengan adanya peningkatan dan penurunan (Tabel 2, 3, 4, 5, dan 6).

Tabel 3. Hasil pemeriksaan neutrofil

Perlakuan	Rata-rata Persentase Neutrofil (%)								Total	Rata-rata
	Pre-anestesi	Menit ke-0	Menit ke-20	Menit ke-40	Menit ke-60	Menit ke-80	Menit ke-100			
1	61,8	63	63,5	64,3	64,8	65,5	65,6	448,5	64,1	
2	64,7	64,7	63,7	65,3	65,8	66,5	67,5	458,2	65,4	
3	63,7	64,8	65,2	66,2	67	66	64,7	457,6	65,3	
4	62,8	63,3	64,8	65,3	66,8	67,3	65,8	456,1	65,1	
Total	253	255,8	257,2	261,1	264,4	265,3	263,6	1.820,4	260	
Rata-rata	63,2	64	64,3	65,2	66,1	66,3	66	455,1	65	

Tabel 4. Hasil pemeriksaan eosinofil

Perlakuan	Rata-rata Persentase Eosinofil (%)								Total	Rata-rata
	Pre-anestesi	Menit ke-0	Menit ke-20	Menit ke-40	Menit ke-60	Menit ke-80	Menit ke-100			
1	5,2	5,3	5,7	5,7	4,7	4,2	4,2	35	5	
2	6,8	6,7	6,2	6,7	5,8	6,3	5,8	44,3	6,3	
3	6,5	5,8	6	6,5	5,5	5,3	5,3	40,9	5,8	
4	6,7	5,7	6,3	5,7	6,2	4,5	5,2	40,3	5,7	
Total	25,2	23,5	24,2	24,6	22,2	20,3	20,5	160,5	23	
Rata-rata	6,3	5,8	6,1	6,2	5,5	5,1	5,1	40,1	5,7	

Tabel 5. Hasil pemeriksaan basofil

Perlakuan	Rata-rata Persentase Basofil (%)								Total	Rata-rata
	Pre-anestesi	Menit ke-0	Menit ke-20	Menit ke-40	Menit ke-60	Menit ke-80	Menit ke-100			
1	0	0,3	0	0	0,2	0	0	0,5	0,07	
2	0	0	0	0,2	0,2	0,2	0,2	0,8	0,1	
3	0	0,2	0	0	0,3	0	0	0,5	0,07	
4	0	0,2	0	0	0	0	0,3	0,5	0,07	
Total	0	0,7	0	0,2	0,7	0,2	0,5	2,3	0,3	
Rata-rata	0	0,175	0	0,05	0,175	0,05	0,125	0,5	0,07	

Tabel 6. Hasil pemeriksaan limfosit

Perlakuan	Rata-rata Persentase Limfosit (%)								Total	Rata-rata
	Pre-anestesi	Menit ke-0	Menit ke-20	Menit ke-40	Menit ke-60	Menit ke-80	Menit ke-100			
1	24,8	22,7	22,8	21	21,7	22,5	22	157,5	22,5	
2	19,3	19,8	22,2	19,3	20,3	19	18,8	138,7	19,8	
3	21,3	20,8	19,8	19,3	19,7	20,3	21,7	142,9	20,4	
4	22,2	22,2	20,5	20,8	20	20,7	20,3	146,7	20,9	
Total	87,6	85,5	85,3	80,4	81,7	82,5	82,8	585,8	83,6	
Rata-rata	21,9	21,4	21,3	20,1	20,4	20,6	20,7	146,4	20,9	

Tabel 7. Hasil pemeriksaan monosit

Perlakuan	Rata-rata Persentase Monosit (%)								Total	Rata-rata
	Pre-anestesi	Menit ke-0	Menit ke-20	Menit ke-40	Menit ke-60	Menit ke-80	Menit ke-100			
1	8,2	8,7	8	9	8,7	7,8	8,2	58,6	8,4	
2	9,2	8,8	8	8,5	7,8	8	7,7	58	8,3	
3	8,5	8,3	9	8	7,5	8,3	8,3	57,9	8,3	
4	8,3	8,7	8,3	8,2	7	7,5	8,3	56,3	8	
Total	34,2	34,5	33,3	33,7	31	31,6	32,5	230,8	33	
Rata-rata	8,6	8,6	8,3	8,4	7,8	7,9	8,1	57,7	8,2	

Hasil analisis data terhadap diferensial leukosit menunjukkan rata-rata persentase neutrofil yaitu 64,1% pada kontrol, 65,4% pada perlakuan 2, 65,3% pada perlakuan 3 dan 65,1% pada perlakuan 4. Eosinofil 5% pada kontrol, 6,3% pada perlakuan 2, 5,8% pada perlakuan 3 dan 5,7% pada perlakuan 4. Basofil sangat jarang ditemukan sehingga rata-rata yang diperoleh hanya mencapai 0,07% pada perlakuan 1, 3 dan 4, sedangkan pada perlakuan 2 mencapai 0,1%. Limfosit sebanyak 22,5% pada kontrol, 19,8% pada perlakuan 2, 20,4% pada perlakuan 3 dan 20,9% pada perlakuan 4. Monosit terhitung sebanyak 8,4% pada kontrol, 8,3% pada perlakuan 2 dan 3, sedangkan pada perlakuan 4 terhitung 8% (Tabel 2, 3, 4, 5, dan 6).

Analisis sidik ragam terhadap diferensial leukosit (neutrofil, eosinofil, basofil, limfosit dan monosit) pada keempat perlakuan menunjukkan bahwa dosis obat tidak berpengaruh nyata ($P>0,05$) terhadap diferensial leukosit, tetapi waktu pemeriksaan menunjukkan pengaruh yang berbeda-beda dimana berpengaruh sangat nyata ($P<0,01$) pada neutrofil, eosinofil dan limfosit, namun tidak berpengaruh nyata ($P>0,05$) pada basofil dan monosit.

Uji wilayah berganda Duncan menunjukkan rata-rata persentase neutrofil nyata ($P<0,05$) meningkat dari pre-anestesi sampai menit ke-80, sementara dari menit ke-0 sampai menit ke-20 tidak terdapat perbedaan yang nyata ($P>0,05$), penurunan terjadi dari menit ke-80 sampai menit ke-100 namun tidak terdapat perbedaan yang nyata. Persentase eosinofil mengalami peningkatan dan penurunan dari pre-anestesi sampai menit ke-100 namun tidak terdapat perbedaan yang nyata. Persentase limfosit mengalami peningkatan secara nyata ($P<0,05$) dari pre-anestesi sampai menit ke-40, dan menurun pada menit ke-60 sampai menit ke-100, namun tidak terdapat perbedaan yang nyata.

Hasil analisis menunjukkan bahwa dosis xilazin tidak berpengaruh nyata terhadap persentase diferensial leukosit, namun waktu pemeriksaan berpengaruh sangat nyata terhadap

perubahan persentase. Meskipun terjadi peningkatan dan penurunan persentase namun rata-rata persentase dari tiap jenis leukosit masih berada dalam kisaran normal yaitu neutrofil yang berkisar antara 60-70%, eosinofil 2-10%, basofil jarang, limfosit 12-30% dan monosit 3-10% (Latimer *et al.*, 2003). Hasil pemeriksaan terhadap total dan diferensial leukosit dapat berubah karena adanya perlakuan/*handling* yang menyebabkan stres (Taylor, 2000; Khalaf *et al.*, 2014).

SIMPULAN

Anjing lokal yang diinjeksi dengan xilazin 2 mg/kg – 8 mg/kg dan ketamin 10 mg/kg secara subkutan tidak berpengaruh nyata ($P>0,05$) terhadap total dan diferensial leukosit, namun waktu pemeriksaan berpengaruh sangat nyata ($P<0,01$) terhadap neutrofil, eosinofil dan limfosit tetapi tidak berpengaruh nyata ($P>0,05$) terhadap basofil dan monosit.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui apakah ada pengaruh terhadap fungsi organ lainnya seperti ginjal dan hati, serta untuk mengetahui gambaran darah anjing lokal selama proses operasi dengan ketamin dan berbagai dosis xilazin yang diberikan secara subkutan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada kepala Rumah Sakit Hewan Pendidikan dan Kepala Laboratorium Patologi Klinik Veteriner Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana yang telah memberikan izin serta sarana dan prasarana selama penulis melakukan penelitian sehingga penelitian ini dapat terselesaikan dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

- Dart CM. 1999. Advantages and Disadvantages of Using Alpha-2 Agonists in Veterinary Practice. *Australian Veterinary Journal* 177(11):720-722.
- Dharmawan NS, Ardana IBK, Damriyasa IM, Kendran AAS, Anggreni LD. 2012. *Penuntun Praktikum Hematologi Veteriner*. Denpasar: Laboratorium Patologi Klinik FKH Unud.
- Demirkan I, Atalan G, Gökçe HI, Ozaydin I, Celebi F. 2002. Comparative Study of Butorphanol-Ketamin HCl and Xylazine-Ketamin HCl Combinations for Their Clinical and Cardiovascular/Respiratory Effects in Healthy Dogs. *Turk J Vet Anim Sci* 26:1073-1079.

- Khalaf FH, Al-Zuhairi AH, Al-Mutheffer EA. 2014. Clinical and Hematological Effect of Acepromazine, Midazolam, Ketamine as General Anesthetic Protocol in Rabbits. *International Journal of Science and Nature* 5(2):328-331.
- Latimer KS, Mahaffey EA, Prasse KW. 2003. *Duncan and Prasse's Veterinary Laboratory Clinical Pathology*. San Francisco: Wiley-Blackwell.
- Poitout-Belissent FM, McCartney JE. 2010. *Schalm's Veterinary Hematology 6th Edition, Chapter 13: Interpretation of Hematology Data in Preclinical Toxicological Studies*. Iowa: Wiley-Blackwell Publishing
- Reagan WJ, Poitout-Belissent FM, Rovira ARI. 2010. *Schalm's Veterinary Hematology 6th Edition, Chapter 12: Design and Methods Used for Preclinical Hematotoxicity Studies*. Iowa: Wiley-Blackwell Publishing
- Rizzi TE, Meinkoth JH, Clinkenbeard KD. 2010. *Schalm's Veterinary Hematology 6th Edition, Chapter 104: Normal Hematology of the Dog*. Iowa: Wiley-Blackwell Publishing
- Sudisma IGN, Pemayun IGAGP, Wardhita AAGJ, Gorda IW. 2006. *Buku Ajar Ilmu Bedah Veteriner dan Teknik Operasi*. Denpasar: Pelawa Sari.
- Sudisma IGN, Widodo S, Sajuthi D, Soehartono H. 2012. Anestesi Infus Gravimetrik Ketamin dan Propofol pada Anjing. *Jurnal Veteriner* 13(2):189-198.
- Steel RGD, Torrie JH. 1980. *Principles and Procedures of Statistics: A Biometrical Approach 2nd Ed, International Student Ed*. Mc Graw-Hill. Kogakusha Ltd.
- Taylor JA. 2000. "Leukocyte responses in ruminants". In: Feldman, B.F., J.G. Zinkl, and N.C. Jain (eds.). *Schalm's Veterinary Hematology. 5th edition*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Co. Pp. 391-404.