

**THE EFFECT OF PROPOXUR DIET WITH STRATIFIED DOSAGE TO
THE APPEARANCE OF *Balb/c* MICE'S STOMACH**

Perwira Widiyanto*, Arif Rahman Sadad**

Abstract

Background: *Propoxur* is a pesticide commonly used in the field of agriculture as well as health. However, nowadays it is also commonly used in the cases of suicide attempt. Intoxication signs and symptoms include nausea, vomiting, abdominal cramps, sweating, diarrhea, excessive salivation.

Objective: To find the correlation of histopathological level on *Balb/c* mice's stomach with oral administration of graded dose *Propoxur* 18,5 mg, 37 mg and 74 mg respectively.

Method: This experimental study with post test only control group design used 40 *Balb/c* male mice which were divided into 4 groups. Group K received no *Propoxur* and was treated as control. Group P1 treated with 18,5 mg *Propoxur* (half letal dose). Group P2 treated with 37 mg *Propoxur* (letal dose). Group P3 treated with 74 mg *Propoxur* (double letal dose).

Result: Mean score of epithelial integrity of stomach from four groups was significantly different ($p=0,000$). Mean score of epithelial integrity of stomach from control was the lowest ($0,37 \pm 0,08$), and P3 is the highest ($2,80 \pm 0,18$). P3 had the highest median, and the lowest is the control group.

Conclusion: There were histopathological level difference on *Balb/c* mice's stomach with oral administration of *Propoxur* between untreated group and *Propoxur*-treated groups, and between each graded dose *Propoxur*-treated groups. The histopathological level changes of epitel mucous of stomach *Balb/c* mice.

Keywords: *Propoxur*, stomach erosion, mucous epithelial integrity

* Medical student of Diponegoro University Semarang

** Forensic teacher of Medical Faculty of Diponegoro University

**PENGARUH PEMBERIAN PROPOXUR DOSIS BERTINGKAT PER ORAL TERHADAP
GAMBARAN HISTOPATOLOGI LAMBUNG
MENCIT *Balb/c***

Perwira Widiyanto*, Arif Rahman Sadad**

ABSTRAK

Latar Belakang: *Propoxur* adalah salah satu jenis pestisida yang amat lazim digunakan dalam bidang pertanian maupun kesehatan sebagai pembasmi vektor penyakit. Namun, penggunaan *Propoxur* lazim pula disalahgunakan dalam kasus percobaan bunuh diri. Gejala intoksikasi meliputi antara lain mual, muntah, kram pada perut, keringat berlebihan, diare, hipersalivasi.

Tujuan: Menilai adanya pengaruh pemberian *Propoxur* dosis bertingkat per oral terhadap gambaran histopatologi lambung mencit *Balb/c*.

Metode: Penelitian eksperimental dengan rancangan The Post Test Only Control Group Design. Sampel 40 ekor mencit jantan strain *Balb/c* dibagi dalam 4 kelompok. Kelompok K: tidak diberi perlakuan dan berlaku sebagai kontrol; Kelompok P1: 18,5 mg *Propoxur* ($1/2 \times$ dosis letal); Kelompok P2: diberi 37 mg *Propoxur* ($1 \times$ dosis letal); Kelompok P3: diberi 74 mg *Propoxur* ($2 \times$ dosis letal).

Hasil: Rerata skor integritas epitel dari keempat kelompok bermakna ($p=0,000$). Rerata skor integritas epitel kelompok kontrol adalah yang paling kecil per lapangan pandang besar, yaitu $0,37 \pm 0,08$. Sedangkan rerata skor integritas epitel yang paling besar adalah P3, yaitu $2,80 \pm 0,18$. Sedangkan untuk median, yang terbesar terdapat pada perlakuan 3, sedangkan yang terkecil terdapat pada kontrol.

Kesimpulan: Terdapat perbedaan derajat histopatologis lambung mencit *Balb/c* antara kelompok yang diberikan *Propoxur* dengan kelompok yang tidak diberikan *Propoxur*, dan antara setiap kelompok yang diberikan *Propoxur* dengan dosis bertingkat. Derajat perubahan struktur histopatologis lambung yang ditemukan berupa kerusakan epitel mukosa lambung mencit *Balb/c*.

Kata kunci: *Propoxur*, Lambung, integritas epitel mukosa.

* Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

** Staf Pengajar Bagian Forensik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

PENDAHULUAN

Di dunia, terdapat 300.000.000 kasus intoksikasi akut dan serius akibat pestisida dengan tercatat kurang lebih 220.000 kematian tiap tahun. Data di California menunjukkan sejumlah 25.000 kasus penyakit yang berhubungan dengan pestisida terdapat tiap tahunnya pada petani di negara bagian tersebut dari keseluruhan data di Amerika sekitar 80.000 kasus. Alasan utama tingginya insidensi keracunan akibat pestisida di negara berkembang disebabkan kurangnya regulasi yang mengatur registrasi dan penjualan dari pestisida.¹

Pestisida didefinisikan oleh *Environmental Protection Agency* di Amerika (*EPA*) sebagai suatu bahan atau campuran bahan untuk mencegah, membasmi, menolak atau mengurangi hama. Istilah hama digunakan untuk binatang, tumbuhan atau mikroorganisme yang berbahaya, merusak atau mengganggu. Pestisida adalah nama generik untuk pelbagai agen yang diklasifikasikan lebih spesifik pada motif tujuan dan pembasmian

organisme, termasuk di dalamnya yang paling banyak digunakan pada bidang pertanian yaitu insektisida, herbisida, dan fungisida.²

Golongan karbamat adalah salah satu jenis pestisida yang banyak digunakan dalam bidang pertanian, sebagai insektisida, fungisida, herbisida dan nematosida, selain itu juga banyak digunakan dalam bidang kesehatan sebagai pembasmi vektor penyakit. Salah satu golongan karbamat yang paling banyak digunakan dan mudah diperoleh yaitu *propoxur*.²

Propoxur dapat dengan mudah diperoleh di pasaran dan harganya pun tidak terlalu mahal oleh karena itu insiden penggunaannya untuk bunuh diri juga cukup tinggi. Di RS Pendidikan FK-UKI dilaporkan pada Januari 1982 sampai Desember 1983 ditemukan 28 kasus intoksikasi baygon, dengan 6 orang meninggal dunia². Pada tahun 1985-1986, di IKF FK- UI dari 296 kasus bunuh diri yang dimintakan visum ternyata, 197 kasus (66,6%) diantaranya adalah akibat pemakaian Propoxur dan 60,9% adalah wanita². Dari bulan januari 1987-1991 di IKF FK-UNDIP diketahui bahwa ada 24 kasus bunuh diri dengan menggunakan *Propoxur* dari 52 kasus yang ada, atau sekitar 46,2% dariseluruh kasus.² Data resmi Kepolisian Daerah Metro Jaya tahun 2004 dilaporkan terdapat 38 kasus bunuh diri yang menggunakan racun serangga.³

Propoxur mempunyai nama dagang Baygon jika dicampur dengan pelarut etanol, selain itu disebut juga : *Blattanex, Sendran, Suncide, Uden, Tendex* atau *Aprocarb*. Para pelaku bunuh diri umumnya akan memakai *propoxur* lewat oral dan akan memunculkan gejala-gejala akibat pengaruhnya secara akut pada saluran pencernaan, utamanya pada organ lambung, yaitu: mual, muntah, kembung, rasa melilit dan kram pada perut, diare, dan tidak bisa buang air besar, serta keluarnya busa dari mulut. Absorpsi umumnya melalui kulit, mukosa, saluran pernapasan dan saluran pencernaan.^{1,2,4}

Berangkat dari fakta-fakta tersebut diatas, maka penulis akan mengadakan penelitian eksperimental untuk membuktikan bahwa *propoxur* ini akan memberikan dampak pada lambung utamanya ditinjau dari gambaran histopatologinya. Oleh karena secara etik tidak mungkin melakukan percobaan eksperimental pada manusia maka akan digunakan mencit dari strain *Balb/c* sebagai hewan percobaan.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian eksperimental laboratorik dengan rancangan *The Post Test-Only Control Group Design* menggunakan mencit *Balb/c* sebagai subjek penelitian.

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Patologi Anatomi, Laboratorium Parasitologi dan Laboratorium Kimia Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang. Penelitian ini meliputi bidang Forensik, Patologi Anatomi, Farmakologi, Histologi, dan Kimia.

Sampel mencit *Balb/c* dengan besar sampel 10 ekor mencit tiap kelompok yang ditentukan berdasarkan *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals in Toxicology Studies*.⁵ Terdapat 4 kelompok sehingga jumlah sampel berupa 40 ekor mencit yang dibagi secara acak.

Kriteria inklusi sampel dalam penelitian adalah mencit *Balb/c*, jantan, sehat dan tidak ada cacat secara anatomi, berusia 8-9 minggu, dengan berat 20-25 gram. Kriteria eksklusinya apabila gerakan mencit tidak aktif.

Sebelum penelitian dilakukan, 40 mencit dibagi dalam 4 kelompok yang masing-masing kelompok terdiri dari 10 ekor mencit yang ditentukan secara acak. Mencit diadaptasi dulu dalam lingkungan Laboratorium Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro selama 1 minggu. Selama masa adaptasi mencit diberi pakan standar dan minum ad libitum.

Empat kelompok perlakuan tersebut adalah:

Kontrol (K1) : tidak diberi perlakuan.

Perlakuan 1 (P1) : diberi *Propoxur* $\frac{1}{2}$ x 37 mg/KgBB

Perlakuan 2 (P2) : diberi *Propoxur* 37 mg/KgBB.

Perlakuan 3 (P3) : diberi *Propoxur* 2 x 37 mg/KgBB.

(Dosis letal *Propoxur* pada mencit *Balb/c* per oral = 37mg/kgBB)^{6,7}

Seluruh pemberian propoxur dilakukan melalui saluran cerna dengan menggunakan sonde, kemudian ditunggu sampai mencit mati. Untuk yang tidak mati pada saat itu, dimatikan dengan cara dislokasi *cervix*. Lalu lambung diambil, dan dibersihkan dari jaringan ikat maupun pembuluh darah yang tersisa, lalu diletakkan di cawan petri berisi cairan pengawet formalin 10% buffer, untuk selanjutnya dikirim ke laboratorium patologi anatomi untuk pembuatan preparatnya. Dari setiap mencit dibuat dua preparat jaringan lambung dan tiap

preparat dibaca dalam 5 lapangan pandang dengan perbesaran 400x. Sasaran yang dibaca adalah perubahan struktur epitel lambung menciit, dengan memberikan skor.

Tabel 1. Skor integritas epitel mukosa

no	Skor	Integrasi epitel mukosa
1.	0	Tidak ada perubahan pada 10 lapangan pandang
2.	1	Deskuamasi epitel (pelepasan elemen-elemen epitel terutama pada lapisan mukosa)
3.	2	Erosi permukaan epitel (1-10 sel epitel/lesi) (adanya ulserasi yang dangkal dan superficial)
4.	3	Ulserasi epitel (>10 sel epitel/lesi) (pada stadium ini, secara umum terdapat jaringan granulasi dibawah epitel, serta adanya kerusakan lokal atau ekskavasi jaringan yang ditimbulkan oleh terkupasnya jaringan nekrotik radang).

Data yang diperoleh diolah dengan program komputer SPSS 13.0 dan dilihat kurva distribusi datanya. Uji distribusi (normal atau tidak) dengan *Saphiro Wilk*. Analisis parametrik dengan uji beda ANOVA yang dilanjutkan dengan *Independent Sample T Test*. Analisis non parametrik dengan uji *Kruskal Wallis*, setelah itu diikuti dengan analisis non parametrik *Mann-Whitney* :

- a. Jika $P \leq 0,05$; maka ada perbedaan yang bermakna
- b. Jika $P \geq 0,05$; maka tidak ada perbedaan yang bermakna

HASIL PENELITIAN

Data dianalisa secara deskriptif kemudian hasil disajikan dalam bentuk tabel dan grafik Box-plot. Uji hipotesa dilakukan dengan menggunakan statistik non parametrik yaitu Kruskal Wallis. Hasil yang didapatkan signifikan sehingga dilanjutkan dengan uji Mann-Whitney.

Tabel 2. Rerata skor integritas epitel pada kelompok kontrol (n=10), perlakuan 1 (n=10), perlakuan 2 (n=10), perlakuan 3 (n=10)

Kelompok	Rerata	Nilai tengah	Simpang baku	Kruskal-Wallis
Kontrol	0,37	0,40	0,08	0,000*
Perlakuan 1	1,37	1,40	0,15	
Perlakuan 2	2,43	2,40	0,20	
Perlakuan 3	2,80	2,80	0,18	

Hasil uji Kruskal-Wallis signifikan jika $p < 0,05$ (*)

Rerata skor integritas epitel dari keempat kelompok bermakna ($p=0,000$). Rerata skor integritas epitel kelompok kontrol adalah paling kecil per lapangan pandang besar, yaitu $0,37 \pm 0,08$. Sedangkan rerata skor integritas epitel yang paling besar adalah P3, yaitu $2,80 \pm 0,18$.

Tabel 3. Hasil uji statistik perbandingan antar kelompok (Mann-Whitney)

Kelompok	Kontrol	Perlakuan 1	Perlakuan 2
Kontrol			
Perlakuan 1	0,003*		
Perlakuan 2	0,002*	0,003*	
Perlakuan 3	0,003*	0,003*	0,013*

Hasil uji Mann-Whitney U bermakna jika $p < 0,05$ (*)

Rerata skor integritas epitel antara kontrol dibanding perlakuan 1 bermakna ($p=0,003$), kontrol dengan perlakuan 2 ($p=0,002$), kontrol dengan perlakuan 3 ($p=0,003$), perlakuan1 dengan perlakuan 2 ($p=0,003$), perlakuan 1 dengan perlakuan 3 ($p=0,003$), dan antara perlakuan 2 dibanding perlakuan 3 juga bermakna ($p=0,013$).

Gambar 1. Grafik box-plot skor

Integritas Epitel kelompok K, P1, P2, P3

Median terbesar terdapat pada perlakuan 3, sedangkan yang terkecil terdapat pada kelompok control.

PEMBAHASAN

Dari hasil penelitian didapatkan perbedaan rerata skor integritas epitel yang bermakna antara kelompok perlakuan 1, 2, dan 3. Hal ini disebabkan karena pemberian *Propoxur* akan menyebabkan iritasi mukosa, dimana terjadi pengelupasan sel epitel permukaan sehingga menyebabkan eksfoliasi sel epitel permukaan dan mengurangi sekresi mukus yang merupakan barier protektif terhadap serangan asam. Ini terkait dengan dirangsangnya system saraf otonom, yaitu parasimpatis yang akan menyebabkan meningkatnya sekresi asam lambung.^{8,9}

Pada penelitian ini, rerata skor integritas epitel masing-masing kelompok adalah kontrol (0,37), perlakuan 1 (1,37), perlakuan 2 (2,43), perlakuan 3 (2,80). Hal ini terjadi karena adanya reaksi antara propoxur, yang diberikan dengan dosis bertingkat dengan mencit *Balb/c*.

Hasil penelitian ini, yaitu rerata skor integritas epitel dari keempat kelompok ($p=0,000$), menunjukkan

bahwa terjadi perubahan gambaran histologik lambung mencit *Balb/c* yang bermakna pada kelompok kontrol, perlakuan 1, perlakuan 2, perlakuan 3..

Kelompok perlakuan 3 memiliki derajat perubahan yang terberat dibandingkan dengan kelompok perlakuan yang lain. Kelompok perlakuan 2 memiliki derajat perubahan lebih berat dibandingkan dengan kelompok perlakuan 1 namun lebih ringan dibandingkan kelompok perlakuan 3. Kelompok perlakuan 1 memiliki derajat perubahan paling ringan dibandingkan dengan kelompok perlakuan yang lain, namun dibandingkan dengan kelompok kontrol tampak terdapat perbedaan yang bermakna.

Propoxur adalah insektisida yang mempunyai efek pada tubuh manusia karena kemampuannya untuk menghambat kerja asetilkolinesterase di saraf dan pseudokolinesterase atau beta esterase di plasma. Asetilkolin harus dengan cepat disingkirkan dari sinaps jika repolarisasi akan terjadi.⁷ Sebagian akan diserap kembali oleh terminal presinaps, tetapi sebagian besar dihidrolisis dengan katalisis oleh enzim asetilkolin esterase. Enzim ini juga dinamakan kolin esterase spesifik. Zat ini terdapat dalam kepekatan tinggi pada membran sel pada terminal saraf kolinergik, tetapi ditemukan juga pada beberapa membran lainnya, pada sel darah merah dan plasenta. Afinitasnya paling besar terhadap asetilkolin, tetapi juga menghidrolisis ester-ester kolin lainnya.^{7,8}

Terdapat bermacam-macam enzim esterase dalam tubuh. Salah satunya adalah pseudokolin esterase atau kolin esterase non spesifik yang ditemukan dalam plasma, yang juga punya kemampuan untuk menghidrolisis asetilkolin. Kolin esterase spesifik pada ujung saraf terbatas jumlahnya.⁹ Hidrolisis asetilkolin oleh enzim ini cukup cepat untuk dapat menerangkan perubahan yang ditemukan mengenai permeabilitas Ca^{2+} dan aktivitas listrik sewaktu transmisi sinaps. Bila asetilkolin esterase dihambat oleh ester karbamat, dalam hal ini *Propoxur*, maka asetilkolin tidak dapat dihidrolisis. Akibatnya konsentrasi asetilkolin akan meningkat di sinaps. Bila hal ini terjadi di sambungan mioneural maka otot akan terangsang terus-menerus dan dapat terjadi kelelahan dan tetani.^{8,9}

Propoxur akan mempengaruhi efek parasimpatis, yang akan berakibat pada meningkatnya sekresi asam lambung, *Propoxur* akan menghambat kerja asetilkolinestrasae di saraf dan pseudokolinestrase di plasma.^{10,11} Adanya hambatan asetilkolinestrase menyebabkan jumlah neurotransmitter asetilkolin di saraf akan meningkat sehingga saraf parasimpatis akan terpacu dan meningkatkan sekresi asam lambung yang tidak dapat diatasi

dengan barrier mucus pada lambung sehingga terjadi pelepasan epitel mukosa lambung.^{10,11,12}

Adanya perbedaan bermakna mengenai integritas epitel mukosa lambung antara kelompok kontrol dengan perlakuan maupun antar kelompok perlakuan menunjukkan adanya kerusakan epitel mukosa lambung yang disebabkan oleh iritasi mukosa oleh *Propoxur*.

KESIMPULAN

Pemberian *Propoxur* dengan dosis bertingkat menyebabkan kerusakan epitel mukosa lambung mencit *Balb/c*

SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh *Propoxur* terhadap gambaran histopatologi lambung dengan jangka waktu yang lebih lama, dengan dosis yang diberikan lebih kecil untuk mengetahui efek kroniknya.

Juga dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pemberian *Propoxur* selain lewat oral terhadap perubahan gambaran histopatologi lambung.

UCAPAN TERIMA KASIH

Dalam kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada :

1. Tuhan Yang Maha Esa, atas rahmat dan kasih sayang-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan artikel ini.
2. Bapak dan Ibu serta adik tercinta atas semangat dan dukungannya selama ini.
3. Kepala Bagian dan seluruh staf Bagian Ilmu Kedokteran Forensik FK UNDIP.
4. Dr. Arif Rahman Sadad, Sp.F, Msi. Med selaku dosen pembimbing atas waktu, bimbingan dan bantuannya dalam keseluruhan penyusunan dan pelaksanaan KTI ini.
5. Dr. Neni Susilaningsih, Msi, selaku reviewer proposal penelitian.

6. Dr. Kasno Sp.PA, selaku konsultan dalam pembacaan preparat.
7. Drg. Henry, selaku konsultan dalam metode penelitian.
8. Bagian Kimia FK UNDIP beserta staf atas kesempatan dan bantuannya dalam pembuatan reagen dan zat aktif *Propoxur*.
9. Kepala Bagian Farmasi FK UNDIP beserta staf atas izinnya untuk menggunakan timbangan digital.
10. Staf Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Dr. Kariadi.
11. Pak Min dan Pak Jo yang telah sangat membantu pelaksanaan penelitian.
12. Teman-teman 1 kelompok penelitian (andika, riza, nino, niko) atas kerjasama dan bantuannya, beserta teman-teman yang lain yang tak dapat disebutkan satu persatu atas segenap bantuannya..

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Carbamate pesticide. Geneva: WHO, 1986.
2. Prasajo JFx. Kematian Karena Keracunan Baygon Suatu Tinjauan Kasus di Laboratorium Ilmu Kedokteran Kehakiman Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Tahun 1987-1991. Semarang: Universitas Diponegoro, 1993.
3. Anonim. Kisah Tentang Warga Jakarta dan Sekitarnya yang Nekat Mengakhiri Hidupnya, Kompas 16 Juni 2004: <http://www.kompas.com/kesehatan/news/942905.htm>
4. Darmansjah I. Toksikologi. Dalam: Ganiswarna SG, editor. Farmakologi dan Terapi. Edisi 4. Jakarta:

Gaya Baru, 2002: 762.

5. Jacobson D, Keller KA. Toxicology Testing Handbook; Principles, Applications, and Data Interpretation. 2th ed. USA: MarcelDekker inc. 2001 : 1-15.
6. Anonim. Evaluation For Accetable Daily Intake Propoxur. Available from URL HYPERLINK <http://www.inchem.org>
7. Anonim.. Carbamic Acid The Registry Of Toxic Effects. Available from URL : HYPERLINK <http://www.cdc.gov/niosh/rtecs/fc301060.html>
8. Linden CH, Burns MJ. Illnesses due to poisons, Drugs Overdosage, and Envenomation. In: Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, editors. Harison's Principles of Internal Medicine. 15th ed. International ed. Volume 1. Singapore: Mcgraw-Hill, 2003: 2614.
9. Kumar R, Madhavi NB. Biodegradation of a carbamate pesticide, Propoxur, in rat tissues.

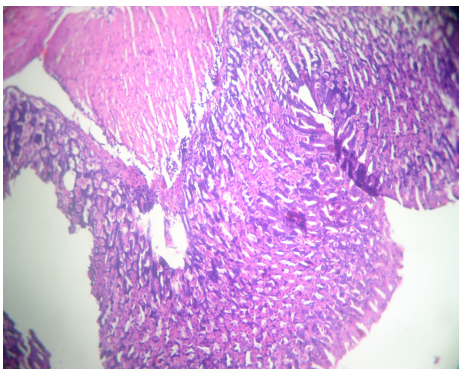
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi/cmd=retrieve&db=pubme&dopt=Abstract&list_uids=8431675&query_hl=23. 1993
- 10.
11. Anonim. Penyakit Lambung Indonesia (prevalensi).2002

<http://www.Extension.jastate.edu/foodsafety.html>
12. INCHEM. Propoxur

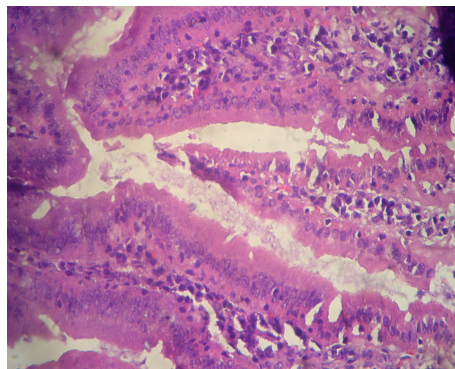
<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v89pr13> .
13. Ecobichon DJ. Toxic effects of pesticides. In: Klaassen CD, ed. Cassaret and doull's toxicology the basic science of poisons. 5th ed.USA: McGraw-Hill,1996:643-83.

LAMPIRAN 1

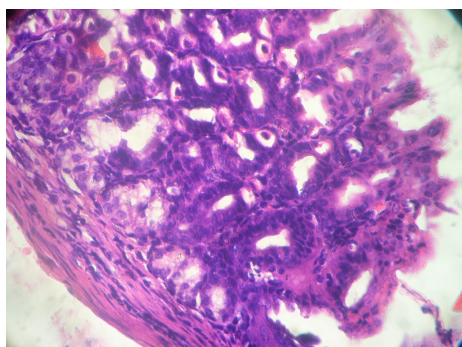
SKOR INTEGRITAS EPITEL MUKOSA



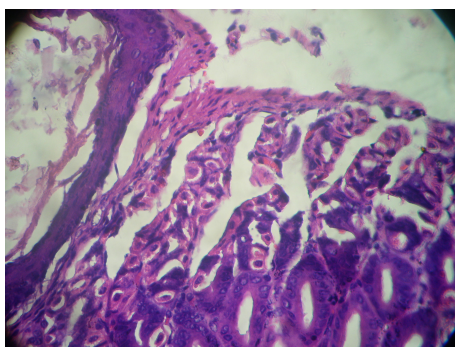
SKOR 0 : Tidak ada perubahan



SKOR 1 : Deskuamasi epitel



SKOR 2 : Erosi epitel



SKOR 3 : Ulserasi epitel

LAMPIRAN 2

Explore

NPar Tests

Kruskal-Wallis Test

Test

C	28,12	
b		ε
A	000,	

NPar Tests

Mann-Whitney Test

NPar Tests

Mann-Whitney Test

NPar Tests

Mann-Whitney Test

NPar Tests

Mann-Whitney Test

NPar Tests

Mann-Whitney Test

NPar Tests

Mann-Whitney Test

