



**GAMBARAN HISTOPATOLOGI GASTER MENCIT BALB/C PADA PEMBERIAN ARSEN  
TRIOKSIDA DOSIS BERTINGKAT PERORAL**

**ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH**

Diajukan untuk memenuhi tugas dan melengkapi syarat dalam  
menempuh Program Pendidikan Sarjana Fakultas Kedokteran

**Disusun oleh :**

**Agus Purwo Hidayat**

**G2A001007**

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO**

**SEMARANG**

**2006**

**GAMBARAN HISTOPATOLOGI GASTER MENCIT BALB/C PADA PEMBERIAN ARSEN  
TRIOKSIDA DENGAN DOSIS BERTINGKAT PERORAL**

**Latar Belakang:** Arsenik banyak digunakan sebagai suatu bagian produk-produk industri dan komersial, sebagai suatu komponen farmaseutika, dan sebagai agen keracunan yang disengaja. <sup>1</sup>Efek keracunan yang ditimbulkan bermacam-macam, mulai dari efek sistemik, neurologik, kanker, bahkan sampai kematian. Efek kematian timbul bila terpapar melampaui dosis akut karena terjadi kerusakan saluran pencernaan, kehilangan cairan, ataupun kolaps vaskuler. Patogenesis Gastritis akut yang paling banyak berupa iritasi mukosa dan ulkus peptikum akibat arsen trioksida.

**Metode:** Penelitian eksperimental dengan rancangan The post test only control group design. Terdapat 4 kelompok dengan besar sample 6 ekor mencit tiap kelompok sehingga jumlah sampel 24 ekor mencit Balb/c jantan, usia 6-8 minggu dengan berat 20-25 gram. K merupakan kelompok kontrol tanpa diberikan arsen trioksida. P1 diberi arsen trioksida 11 mg (1/2xdosis letal). P2 diberi arsen trioksida 22 mg (dosis letal). P3 diberi arsen trioksida 44 mg ( 2x dosis letal ). Uji beda antara kelompok perlakuan dan kontrol menggunakan uji Kruskal-Wallis dan Mann-Whitney

**Hasil:** Rerata skor integritas epitel dari keempat kelompok bermakna ( $p=0,002$ ). Rerata skor integritas epitel kelompok P1 adalah yang paling kecil per lapangan pandang besar, yaitu  $2,17 \pm 0,41$ . Sedangkan rerata skor integritas epitel yang paling besar adalah P3, yaitu  $2,83 \pm 0,41$ . Rerata skor integritas epitel antara kontrol dibanding perlakuan 1 bermakna ( $p=0,006$ ), kontrol dengan perlakuan 2 ( $p=0,005$ ), kontrol dengan perlakuan 3 ( $p=0,002$ ), perlakuan 1 dengan perlakuan 2 ( $p=0,241$ ), perlakuan 1 dengan perlakuan 3 ( $p=0,027$ ), perlakuan 2 dengan perlakuan 3 ( $p=0,241$ ). Sedangkan untuk median, yang terbesar terdapat pada perlakuan 3, sedangkan yang terkecil terdapat pada kontrol.

**Kesimpulan:** Dengan ditingkatkannya dosis Arsen Trioksida, terdapat perbedaan bermakna gambaran histopatologi gaster mencit *Balb/c* berupa kerusakan epitel mukosa yang meningkat pula antara kelompok yang diberi arsen trioksida peroral dengan yang tidak sebagai kontrol.

**Kata Kunci:** Arsen trioksida, gaster, integritas epitel mukosa.

1. Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
2. Staf Pengajar bagian Forensik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

# THE HISTOPATHOLOGICAL APPEARANCE OF BALB/C MICE'S STOMACH IN THE ORAL ARSEN TRIOXIDE ADMINISTRATION IN DIFFERENT DOSAGE

Agus Purwo Hidayat<sup>1</sup> Santoso<sup>2</sup>

**Background:** Arsenic is widely used as a part of industrial and commercial products, Pharmaceutical components and as intended toxic agents. Toxicity effects caused by this agent are various starting from systemic effect, neurological effect, cancer even death. Death effect occurs when tissues absorb arsenic over the tolerated dosage, Causing gastrointestinal tracts damage, fluid loss and vascular collapse. Pathogenesis of acute gastritis is mostly caused by the mucosal irritation caused the trioxide arsenic.

**Method :** This research was experimental using The post test only control group design. There were four group with number of sample were 4, so that the total was 24 of 8-10 weeks Balb/c mice's with weight of 20-25 g. K was the control without given arsenic trioxide. P1 was given arsenic trioxide 11 mg (½lethal dosage). P2 was given 22 mg (2x lethal dosage). P3 was given 44 mg ( 2x lethal dosage). The significantly was tested by using Kruskal-Wallis test and Mann Whitney test.

**Result:** Mean score of epithelial integrity of stomach from four groups was significantly different (  $P=0,002$  ). Mean score of epithelial integrity of stomach from P1 was the lowest ( $2,17 \pm 0,41$ ) and P3 is the highest( $2,83 \pm 0,41$ ). Mean score of epithelial integrity of stomach between control and P1 was significant ( $p=0,006$ ), control and P2 was significant ( $p=0,005$ ), control and P3 was significant ( $p=0,002$ ), and P1 and P3 was significant ( $p=0,0241$ ). P3 had the highest median, and the lowest is the control group.

**Conclusion:** With the increase of Arsenic Trioxide dosage there was a significant difference the histopathological pattern of the mice's stomach of BALB/c in the form of mucous epithelial damage that also increase between the group that were given arsenic trioxide and that who was not.

**Keywords:** Arsenic Trioxide, the Stomach, mucous epithelial integrity.

1. Student of Medical Faculty of Diponegoro University
2. Lecture staff of Forensic of Medical Faculty of Diponegoro University

**HALAMAN PENGESAHAN**  
**ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH**

**GAMBARAN HISTOPATOLOGI GASTER MENCIT BALB/C**  
**PADA PEMBERIAN ARSEN TRIOKSIDA**  
**DOSIS BERTINGKAT PER ORAL**

Telah diuji dan dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro pada tanggal 1 Februari 2006 dan telah diperbaiki sesuai saran-saran yang diberikan.

Semarang, 8 Februari 2006

Ketua Penguji

Penguji

Dr. Akhmad Ismail  
NIP. 132 163 894

Dr. RB Bambang Witjahjo, Mkes.  
NIP. 131 281 555

Pembimbing

Dr. Santoso, Sp.F  
NIP. 130 701 401

## PENDAHULUAN

Arsenik merupakan elemen yang terjadi secara alamiah dalam kerak bumi yang digunakan dalam jangka waktu yang lama sekali sebagai suatu bagian produk-produk industri dan komersial, sebagai suatu komponen farmaseutika, dan sebagai agen keracunan yang disengaja.<sup>1</sup>

Arsenic, As, banyak digunakan sebagai bahan campuran obat pembasmi tikus (rodentisida). Arsen juga banyak digunakan dalam masyarakat sebagai hasil industri, misalnya sebagai bahan pengawet, bahan cat, insektisida, herbisida, campuran dalam pupuk, maupun mencemari lingkungan masyarakat karena dampak dari industri. Arsen juga digunakan dalam bidang pengobatan. Dalam hal ini digunakan arsen jenis tertentu dan dalam dosis tertentu pula, seperti neosalveran untuk pengobatan penyakit sifilis, frambusia (sambar / patek), dan obat-obat lainnya seperti solarson, optarson, arsentriferrol, liquor arsenicallis, dan lain-lain. Senyawaan arsen lainnya ialah Arsine, AsH<sub>3</sub> (arsenicum lekas uap), Arsen Trioksida (As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), Arsen putih, As<sub>2</sub>S<sub>2</sub>, As<sub>2</sub>S<sub>3</sub>.<sup>2</sup>

Karena sifat beracunnya, mudahnya didapat serta mudahnya digunakan oleh masyarakat, maka wajarlah jika ada yang menyalahgunakannya untuk hal-hal yang bertentangan dengan hukum, misalnya pada kasus pembunuhan, yang bisa dilakukan secara langsung maupun perlahan-lahan dengan gejala yang tidak jelas.<sup>2</sup>

Efek keracunan yang ditimbulkan bermacam-macam, mulai dari efek sistemik, neurologik, kanker, bahkan sampai kematian. Efek kematian timbul bila terpapar melampaui dosis akut karena terjadi kerusakan saluran pencernaan, kehilangan cairan, ataupun kolaps vaskuler. Gejalanya antara lain muntah dan diare.<sup>3</sup>

Pada zaman dulu, dari abad ke-18 sampai pertengahan abad ke-20, larutan Fowler yang mengandung 1% arsenite potassium, digunakan secara luas sebagai obat untuk berbagai macam kondisi. Arsenik organik merupakan obat antibiotik farmasetika pertama untuk sifilis dan banyak digunakan pada paruh pertama abad ke-20 sampai digantikan penisilin dan bahan lain yang lebih aman dan lebih efektif.<sup>1</sup>

Beberapa kasus yang terjadi yang berkaitan dengan keracunan arsenik antara lain terjadi kontaminasi arsenik alami dalam air di Bangladesh dan New Hampshire. Jutaan orang mengambil air minum dari sumur yang dibor melalui lapisan batu yang mengandung arsenik. Keracunan level rendah seperti di Bangladesh menyebabkan korbannya menderita kanker. Kasus keracunan arsenik lainnya adalah yang menimpa Clare Booth Luce, Duta Besar Amerika di Italia pada saat perang dunia II; dia menderita fisik dan psikologikal sampai keracunan arsenik ditemukan, dan sumbernya adalah cat tua di langit-langit kamarnya.<sup>3</sup>

Kasus keracunan arsenik terakhir yang menimpa Munir, SH., seorang aktivis HAM Indonesia, pada

tanggal 7 September 2004. Kasus yang terakhir ini mengakibatkan kematian. Dari hasil pemeriksaan toksikologi terdapat konsentrasi yang sangat tinggi dari arsenik di dalam darah (3,1 mg/liter), Urin (4,8 mg/liter) dan lambung (460 mg/liter).<sup>4</sup>

Lambung terdiri atas beberapa lapisan mulai dari lapisan dalam sampai lapisan luar, yaitu lapisan mukosa, sub mukosa, muskularis eksterna dan serosa.<sup>6</sup>

Mukus yang dihasilkan oleh sel mukosa berfungsi sebagai lapisan pelindung sehingga dapat menghambat kerusakan mukosa lambung. Mekanisme proteksi ini diperkuat oleh fakta bahwa seluruh lapisan lambung diganti tiap tiga hari. Karena kecepatan pergantian mukosa, sel-sel selalu diganti sebelum terpapar lebih lama oleh kondisi yang bisa merusak lambung. Tanpa itu semua, dinding lambung bisa terluka oleh keasaman dan kandungan enzim sehingga terjadi erosi atau ulkus peptikum.<sup>6</sup>

Patogenesis gastritis akut yang paling banyak berupa radang akibat iritasi mukosa. Peningkatan pengelupasan sel epitel terlihat setelah 5-10 menit kontak antara mukosa lambung, dengan obat. Efek iritasi obat terhadap mukosa lambung pada tiap individu berlainan. Salah satunya tergantung pada dosis pemakaian. Obat-obat yang mempunyai efek iritasi antara lain salisilat, digitalis, yodium, kafein, antibiotik spektrum luas.<sup>7</sup>

Gastritis yang disebabkan makanan yang masuk dalam lambung antara lain; usaha bunuh diri dengan asam atau basa keras, garam merkuri dan lain-lainnya. Gastritis akibat adanya distress untuk tiap individu berlainan, tergantung dari sifat makanan yang masuk dalam lambung.<sup>7</sup>

Perumusan masalah yaitu: Apakah ada pengaruh pemberian arsen trioksida dengan dosis letal bertingkat terhadap gambaran histopatologi gaster mencit Balb/c?

Tujuan adalah mengamati gambaran histopatologi gaster mencit Balb/c pada kelompok dosis letal bertingkat arsen trioksida dibandingkan dengan kontrol.

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan informasi, karena keracunan arsen trioksida khususnya perubahan histopatologi gaster dan untuk penelitian selanjutnya.

## **METODOLOGI PENELITIAN**

Penelitian ini meliputi bidang Forensik, Patologi Anatomi, Histologi dan Farmakologi yang dilaksanakan

di Laboratorium Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Jenis Penelitian yang digunakan adalah penelitian eksperimental laboratorik dengan rancangan *The post test-only control group design* menggunakan mencit Balb/c sebagai subjek penelitian.

Sampel mencit Balb/c dengan besar sampel 6 ekor mencit tiap kelompok yang ditentukan dengan rumus federer. Terdapat 4 kelompok sehingga jumlah sampel berupa 24 ekor mencit yang dibagi secara acak.

Kriteria Inklusi sampel dalam penelitian ini adalah mencit Balb/c, jantan, berusia 8-10 minggu, dengan berat 20-25 gram, tidak ada kelainan secara anatomis. Kriteria eksklusinya apabila sakit dan mati.

K adalah kelompok kontrol tidak diberi perlakuan apa pun. P1 adalah kelompok perlakuan 1 diberi arsen trioksida dosis 11 mg (dosis  $\frac{1}{2}$  letal). P2 adalah kelompok perlakuan 2 diberi arsen trioksida dosis 22 mg (dosis letal). P3 adalah kelompok perlakuan 3 diberi arsen trioksida dosis 44 mg (dosis 2x letal).

Sebelum penelitian dilakukan, 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.

Seluruh pemberian arsen trioksida 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 preparat lambung akan dibaca dalam lima lapangan pandang dengan pembesaran 400x. Sasaran yang dibaca adalah integritas epitel mukosa lambung yang diamati dalam setiap lapangan pandang dengan penelitian berdasarkan modifikasi Bartel Manja.<sup>6</sup>

**Tabel 1.** Skor integritas epitel mukosa

No.	Skor	Integrasi epitel mukosa
1.	0	Tidak ada perubahan patologis
2.	1	Deskuamasi epitel
3.	2	Erosi permukaan epitel (gap 1-10 sel epitel/lesi)
4.	3	Ulserasi epitel (gap>10 sel epitel/lesi)

Data hasil penelitian diolah dengan menggunakan program SPSS 13.00 dengan  $p < 0,05$ .

## 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=6), perlakuan 1 (n=6), perlakuan 2 (n=6), perlakuan 3 (n=6)

Kelompok	Mean	Median	SD	Kruskal-Wallis
Kontrol	1,17	1,00	0,41	0,002*
Perlakuan 1	2,17	2,00	0,41	
Perlakuan 2	2,50	2,50	0,55	
Perlakuan 3	2,83	3,00	0,41	

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

Rerata skor integritas epitel dari keempat kelompok bermakna ( $p=0,002$ ). Rerata skor integritas epitel kelompok kontrol adalah paling kecil per lapangan pandang besar, yaitu  $1,17 \pm 0,41$ . Sedangkan rerata skor integritas epitel yang paling besar adalah P3, yaitu  $2,83 \pm 0,41$ .

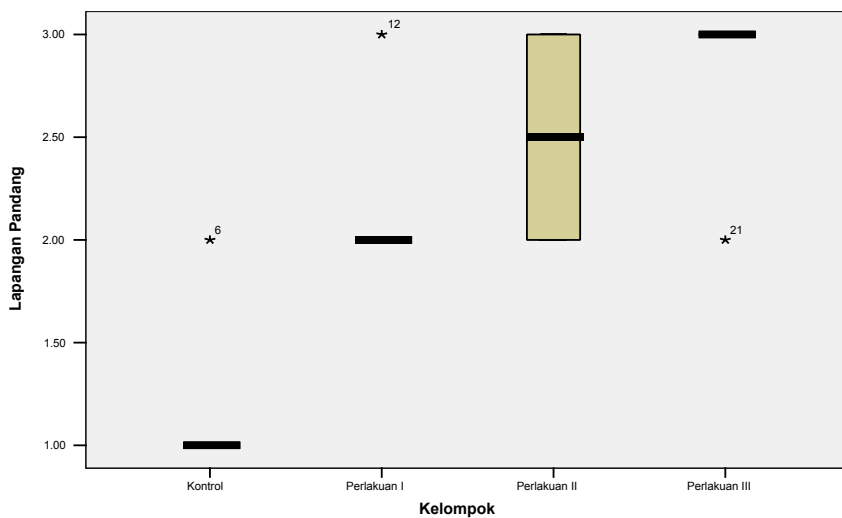
Tabel 3. Hasil uji statistik perbandingan antar kelompok (Mann-Whitney)

Kelompok	Kontrol	Perlakuan 1	Perlakuan 2	Perlakuan 3
Kontrol	-	0,006*	0,005	0,002
Perlakuan 1	0,006*	-	0,241	0,027
Perlakuan 2	0,005*	0,241	-	0,241
Perlakuan 3	0,002*	0,027*	0,241	-

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

Rerata skor integritas epitel antara kontrol dibanding perlakuan 1 bermakna ( $p=0,006$ ), kontrol dengan perlakuan 2 ( $p=0,005$ ), kontrol dengan perlakuan 3 ( $p=0,002$ ), dan antara perlakuan 1 dengan perlakuan 3 juga bermakna ( $p=0,027$ ).





Gambar 1. Grafik box-plot skor integritas kelompok K, P1, P2, P3

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

## PEMBAHASAN

Pemberian Arsen Trioksida akan menyebabkan iritasi mukosa, dimana terjadi pengelupasan sel epitel permukaan sehingga menyebabkan eksfoliasi sel epitel permukaan dan mengurangi sekresi mukus yang merupakan barrier protektif terhadap serangan asam. Ini terkait dengan dirangsangnya sistem saraf otonom, yaitu parasimpatis yang akan menyebabkan meningkatnya sekresi asam lambung.

Pada penelitian ini, rerata skor integritas epitel masing-masing kelompok adalah kontrol (1,17), perlakuan 1 (2,17), perlakuan 2 (2,50), perlakuan 3 (2,83). Hal ini mungkin terjadi karena adanya reaksi antara arsen trioksida, yang diberikan dengan dosis bertingkat dengan mencit balb/c.

Hasil penelitian ini, yaitu rerata skor integritas epitel dari keempat kelompok ( $p=0,002$ ), menunjukkan bahwa terjadi perubahan gambaran histologik lambung mencit balb/c yang bermakna pada kelompok kontrol, perlakuan 1, perlakuan 2, perlakuan 3. Hal ini terjadi mungkin sesuai dengan teori dimana arsen trioksida akan mempengaruhi efek parasimpatis, yang akan berakibat pada meningkatnya sekresi asam lambung, yang tidak dapat diatasi dengan barrier mucus pada lambung sehingga terjadi pelepasan epitel mukosa lambung.

Adanya perbedaan bermakna mengenai integritas epitel mukosa lambung antara kelompok kontrol dengan perlakuan maupun antar kelompok perlakuan menunjukkan adanya kerusakan epitel mukosa lambung yang mungkin disebabkan oleh iritasi mukosa oleh Arsen Trioksida

## KESIMPULAN

Pemberian Senyawa Arsen Trioksida ( $As_2O_3$ ) dengan dosis letal bertingkat berpengaruh terhadap terjadinya kerusakan epitel mukosa lambung mencit Balb/c.

## **SARAN**

Dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh Arsen Trioksida ( $As_2O_3$ ) terhadap gambaran histopatologi lambung dengan jangka waktu yang lebih lama, dengan dosis yang diberikan lebih besar untuk menegakkan dosis dan mengetahui efek kroniknya.

## **UCAPAN TERIMA KASIH**

Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Allah SWT, atas rahmat dan kasih sayang-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan artikel ini pada waktunya, Kedua orangtua atas cinta, doa, semangat serta dukungan selama ini, Dr. Santoso, SpF atas bimbingan, koreksi dan saran yang selama ini telah diberikan, Dr. Gatot Suharto, SpF selaku reviewer proposal penelitian kami, Dr. Akhmad Ismail dan Dr. RB Bambang Witjahjo, Mkes selaku penguji artikel ini, Almarhum Munir sebagai sumber inspirasi kami dalam penelitian ini, rekan-rekan satu tim penelitian (Djatun H., Azmi S., Jauhar M.), serta semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu disini, selaku pemberi semangat, bantuan tenaga maupun doa, demi sukses dan bermanfaatnya penelitian ini.

## **DAFTAR PUSTAKA**

1. Katzung, Bertram G. Farmakologi Dasar dan Klinik. Buku 3, Edisi 8. Bagian Farmakologi FK. Universitas Airlangga.

Surabaya,Salemba Medika 2001: 429-430

2. Santoso,Jihad. Forensic paper.2006.Available from : <http://forpapjs.blogspot.com/>
3. Knight,Bernard. Forensic Pathology. Second edition.New York; Oxford University press.
4. Anonimus.hukum. Sekelumit Fakta dan Kronologis hasil Autopsi Munir. 2004. online:<http://www.hukumonline.com>
5. Anonimus. Arsenik. Toxicological profile for arsenic. 2000. online:<http://www.atsdr.cdc.gov>.
6. Sherwood L. Human Physiologi: from cells to system, fourth edition. Pacific Grove, CA: Brooks/Cole, 2001: 564-65,582.
7. Kasno dan Awal Prasetyo.Patologi Rongga mulut dan Traktus Gastrointestinalis. Bagian Patologi Anatomi FK.Undip.Semarang: Badan Penerbit Undip 2003:66-67.
8. Retnosari. Buku Penuntun Praktikum Farmakologi. Jakarta: Jurusan Farmasi UI FMIPA-UI.1999
9. Guyton and Hall; Buku Ajar Fisiologi Kedokteran; alih bahasa: Setiawan, Irawati dkk.Edisi 9. Jakarta: EGC.1997:1018-1023.
10. Underwood J.E.C;Patologi Umum dan Sistemik:editor Bahasa Indonesia; Sarjadi.Ed 2. Jakarta: EGC 1999; 430-437.
11. Idries,Abdul Mun'im dkk; Ilmu Kedokteran Kehakiman. Cetakan I. Jakarta: Pelita Kasih. 1979: 29-33.
12. Bartel M, Hapfelmeier SA, Quintanilla-Martinez L, Kremer M, Rohde M, Hogardt M, et al. Pretreatment of mice with streptomycin provides a Salmonella enterica serovar typhimurium colitis model that allows analysis of both pathogen and host.2005. Available from URL: <http://iai.asm.org/cgi/content/full/71/5/2839>.