



**HUBUNGAN DERAJAT HISTOPATOLOGIS HEPAR MENCIT BALB/c  
DENGAN PEMBERIAN ARSENIK TRIOKSIDA DOSIS BERTINGKAT  
PERORAL**

**ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH**

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

**DISUSUN OLEH :**

**AZMI SYAHRIL FANDI**

**NIM : G2A001044**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
SEMARANG  
2006**

## HALAMAN PENGESAHAN

Nama : Azmi Syahril Fandi  
NIM : G2A001044  
Fakultas : Kedokteran  
Universitas : Diponegoro  
Judul : Hubungan Derajat Histopatologis Hepar Mencit Balb/c Pada Pemberian Arsenik trioksida Dosis Bertingkat Per Oral  
Bidang Ilmu : Forensik  
Pembimbing : dr. Hadi dan dr. Santoso, SpF  
Diajukan Tanggal : 3 Februari 2006

Karya Tulis Ilmiah ini telah diuji dan dipertahankan dihadapan Tim Penguji Karya Tulis Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang pada tanggal 3 Februari 2006 dan telah diperbaiki sesuai saran-saran yang diberikan.

TIM PENGUJI  
Ketua Penguji,

dr. Kis Djamiyatun

NIP. 131 916 041

Penguji,

Pembimbing,

dr. Tri Indah Winarni  
NIP. 132 163 892

dr. Santoso, SpF  
NIP. 130 701 401

### ***CORRELATION OF HISTOPATHOLOGICAL LEVEL ON BALB/c MICE' LIVER WITH ORAL ADMINISTRATION OF GRADED DOSAGE ARSENIC TRIOXIDE***

*Azmi Syahril Fandi \* Santoso \*\**

#### **ABSTRACT**

**Background :** *Arsenic, a heavy metal, has been used for many years in agriculture, industry, and medicine. It have been used as suicidal and homicidal poisons since the middle Ages. Acute intoxication signs include nausea, vomiting, diarrhea, which may be bloody, and abdominal pain. Arsenic Trioxide, one of hepatotoxic essence, that bio-transformed in liver and can yield the toxic metabolic product wich can damage the hepatocyte*

cell noted by histopathological level changes.

**Objective:** To find the correlation of histopathological level on Balb/c mice' liver with oral administration of graded dosage Arsenic trioxide respectively.

**Method:** This experimental study with post test only control group design used 24 Balb/c male mice which were divided into 4 groups. Group P1 received no Arsenic Trioxide and was treated as control. Group P2 treated with 11 mg Arsenic trioxide. Group P3 treated with 22 mg Arsenic trioxide Group P3 treated with 44 mg Arsenic trioxide.

**Result:** Outcome of Kruskal- Wallis test showed significant differences between all groups ( $p=0,000$ ). Outcome of Mann Whitney test showed significant differences between all groups. The outcome were: between P1-P2 ( $p=0,014$ ), P1-P3 ( $p=0,03$ ), P1-P4 ( $p=0,02$ ), P2-P3 ( $p=0,014$ ), P2-P4 ( $p=0,02$ ) and P3-P4 ( $p=0,019$ ).

**Conclusion:** There were correlation of histopathological level on Balb/c mice' liver with oral administration of Arsenic trioxide between untreated group, and Arsenic trioxide-treated groups, and between each graded dosage Arsenic trioxide-treated groups. The histopathological level changes of hepatocyte cell noted were in the form of parenchymatous degeneration, hydropic degeneration and hepatocellular necrotic.

**Keywords:** Arsenic trioxide, liver histopathological appearance.

\* Medical student of Diponegoro University Semarang

\*\* Forensic teacher of Medical Faculty of Diponegoro University

## HUBUNGAN DERAJAT HISTOPATOLOGIS HEPAR MENCIT BALB/c DENGAN PEMBERIAN ARSENIK TRIOKSIDA DOSIS BERTINGKAT PERORAL

Azmi Syahril Fandi \* Santoso \*\*

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Arsen merupakan logam berat yang telah digunakan bertahun-tahun dalam bidang pertanian, perindustrian, dan kedokteran. Juga digunakan sebagai racun untuk bunuh diri dan pembunuhan. Tanda – tanda dari intoksikasi akut meliputi antara lain mual, muntah, diare sampai keluar darah, sakit pada bagian perut. Arsen trioksida, salah satu zat yang bersifat hepatotoksik, mengalami biotransformasi di hepar yang dapat menghasilkan metabolik toksik sehingga dapat melukai sel hepatosit yang ditandai dengan adanya perubahan derajat histopatologis.

**Tujuan:** Menilai adanya hubungan derajat histopatologis hepar mencit BALB/c pada pemberian Arsenik trioksida dosis bertingkat.

**Metode:** Penelitian eksperimental dengan rancangan *The Post Test Only Control Group Design* dengan sampel 24 ekor mencit jantan strain Balb/c dibagi dalam 4 kelompok. Kelompok P1: tidak diberi perlakuan dan berlaku sebagai kontrol; Kelompok P2: diberi 11 mg Arsenik trioksida ; Kelompok P3: diberi 22 mg Arsenik trioksida; Kelompok P4: diberi 44 mg Arsenik trioksida.

**Hasil:** Uji *Kruskal-Wallis* antara Kelompok Perlakuan menunjukkan perbedaan bermakna ( $p=0,000$ ). Dilanjutkan uji *Mann Whitney* antara P1-P2 ( $p=0,014$ ), antara P1-P3 ( $p=0,03$ ), antara P1 -P4 ( $p=0,02$ ), antara P2-P3 ( $P=0,014$ ), antara P2-P4 ( $p=0,02$ ) dan antara P3-P4 ( $p=0,019$ ), semuanya menunjukkan perbedaan bermakna.

**Kesimpulan:** Terdapat hubungan derajat histopatologis hepar mencit BALB/c antara kelompok yang diberikan Arsenik trioksida dengan kelompok yang tidak diberikan Arsenik trioksida, dan antara setiap kelompok yang diberikan Arsenik trioksida dengan dosis bertingkat. Derajat perubahan struktur histopatologis sel hepatosit yang ditemukan berupa degenerasi parenkimatosa, degenerasi hidropik dan nekrosis hepatoseluler.

**Kata Kunci :** Arsen trioksida, gambaran histopatologis hepar.

\* Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

\*\* Staf Pengajar Bagian Forensik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

## PENDAHULUAN

Arsenik adalah salah satu logam toksik yang ada di alam.<sup>1</sup> Kata arsenik itu sendiri berasal dari bahasa Yunani arsenikon yang berarti “pigmen berwarna kuning”.<sup>2</sup> Arsenik tidak larut dalam air, namun dapat larut dalam makanan yang mengandung asam. Kelarutannya bahkan lebih baik lagi pada bentuk-bentuk suspensi seperti susu.<sup>3</sup> Sebenarnya arsenik banyak digunakan dalam medis sejak berabad-abad, dan digunakan dengan luas dalam perawatan sifilis sebelum ditemukannya penisillin. Saat ini arsenik organik sudah tak digunakan dalam bidang agrikultural, namun arsenik organik masih digunakan sebagai pestisida.<sup>4</sup>

Ada bermacam-macam cara seseorang dapat terpapar arsenik. Antara lain melalui makanan ( tiram merupakan hewan yang mengkonsentrasikan arsenik )<sup>1,4,5,6</sup>, udara, maupun kontak langsung dengan tanah atau air yang tercemar.<sup>4,5</sup>

Efek keracunan yang ditimbulkan bermacam-macam, mulai dari efek sistem neurologik, kanker, bahkan sampai kematian.<sup>4</sup> Efek kematian timbul bila terpapar melampaui dosis akut karena terjadi kerusakan saluran pencernaan. Kehilangan cairan, ataupun kolaps vaskuler.<sup>1,4</sup> Gejalanya antara lain muntah dan diare.<sup>1</sup> Tidak spesifiknya gejala yang timbul pada keracunan akut, ditambah fakta bahwa arsenik tidak memiliki bau dan rasa spesifik<sup>1,3,5,6,8</sup> seringkali menyebabkan sulitnya mendiagnosa apakah seseorang meninggal karena keracunan arsenik atau karena sebab lain.<sup>5</sup>

Secara farmakokinetik, setiap obat yang masuk ke dalam tubuh mengalami proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi.<sup>8</sup> Demikian pula dengan arsenik akan diabsorpsi oleh usus, kemudian mengalami metabolisme di hepar. Hepar merupakan organ penting didalam tubuh karena hepar merupakan tempat pertama dan terbesar untuk mendetoksifikasi berbagai zat yang dicerna oleh traktus digestivus.<sup>9</sup> Penumpukan bahan-bahan toksik dalam parenkim hati dapat melukai sel hepatosit dan menyebabkan terjadinya perubahan histopatologis yang bervariasi tergantung dosis, jenis, pengaruh zat atau penyakit lain, kerentanan dan suseptibilitas zat.<sup>10</sup>

Dari latar belakang tersebut di atas maka dapat dirumuskan suatu masalah yaitu, “Apakah terdapat perubahan gambaran histopatologi hepar mencit Balb/c pada pemberian arsen trioksida dengan dosis bertingkat, yaitu dosis letal, 2x letal dan ½x letal ?”

Penelitian ini bertujuan untuk menilai adanya hubungan derajat histopatologi hepar mencit Balb/c

pada pemberian arsen trioksida dosis bertingkat peroral, yaitu dosis letal, 2 x letal, ½ x letal.

Hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat sebagai informasi pada penelitian lain mengenai efek arsen trioksida terhadap hepar.

#### METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan rancangan *the post test only control group design*.

Besar sampel penelitian ditentukan berdasarkan Federer, yaitu  $(t-1)(n-1) \leq 15$ , dimana t adalah jumlah kelompok perlakuan dan n adalah jumlah sampel pada tiap kelompok perlakuan. Sampel penelitian ini adalah mencit jantan strain *Balb/c*, umur 8-10 minggu, berat badan 20-25 gram, tidak ada cacat secara anatomi dan sehat, dan diberi pakan standar serta minum secara *ad libitum*. Sampel dibagi dalam 4 kelompok secara acak dengan 2 ekor mencit sebagai cadangan pada setiap kelompok. Kelompok Perlakuan 1 (P1): tidak diberi perlakuan dan berlaku sebagai kontrol; Kelompok Perlakuan 2 (P2): diberi 11 mg arsenik trioksida; Kelompok Perlakuan 3 (P3): diberi 22 mg arsenik trioksida; Kelompok Perlakuan 4 (P4): diberi 44 mg arsenik trioksida.<sup>4</sup>

Mencit ditunggu sampai mati, bila belum mati 2-3 jam setelah perlakuan mencit dimatikan dengan cara dislokasi cervix. Kemudian organ hepar diambil dan diolah mengikuti metode baku histologis dengan pewarnaan HE. Setiap hepar dibuat menjadi 2 preparat yang terdiri dari berbagai sisi potongan, kemudian masing-masing preparat diamati dibawah mikroskop dalam 5 lapangan pandang, yaitu pada keempat sudut dan bagian tengah preparat, dengan perbesaran 400x. Sasaran yang dibaca adalah derajat perubahan struktur histopatologis sel hepatosit di sekitar vena sentralis, dinyatakan dengan kriteria yang dapat dilihat pada tabel 1.<sup>11</sup>

**Tabel 1. Kriteria penilaian derajat perubahan struktur histopatologis sel hepatosit**

Tingkat Perubahan	Nilai
Normal	1
Degenerasi Parenkimatosa	2
Degenerasi Hidropik	3
Nekrosis	4

Data yang dikumpulkan merupakan data primer hasil pengamatan mikroskopis derajat histopatologis hepar mencit Balb/c. Variabel bebas berskala numerik berupa kelompok P1 -P4. Variabel tergantung berskala ordinal berupa derajat perubahan struktur histopatologis sel hepatosit pada hepar mencit.

Data dianalisa secara deskriptif untuk menghitung nilai rata-rata (mean) kemudian hasil disajikan dalam

bentuk tabel. Karena data yang diperoleh merupakan data non parametrik, maka data kemudian diuji beda menggunakan *Kruskal-Wallis*. Bila ada beda yang bermakna dilanjutkan dengan tes *Mann-Whitney untuk* melihat kelompok mana yang memiliki perbedaan.<sup>7</sup> Pengolahan dan analisis data menggunakan program *SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows version 13.00*. Dikatakan bermakna bila nilai variabel yang dianalisis  $< 0,05$ .

## HASIL PENELITIAN

Dari penelitian ini ditemukan adanya derajat perubahan struktur histopatologis sel hepatosit pada hepar menciit berupa degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik, sampai dengan nekrosis.

Hasil uji Non-Parametrik *Kruskal-Wallis* menunjukkan ada perbedaan yang bermakna pada rerata nilai derajat perubahan struktur histopatologis sel hepatosit antar kelompok yang diuji ( $p=0,000$ ).

Hasil Uji *Mann-Whitney* untuk menilai perbandingan antar kelompok dapat dilihat pada tabel 2.

**Tabel 2. Uji beda *Mann-Whitney* antar kelompok**

	<b>P1</b>	<b>P2</b>	<b>P3</b>	<b>P4</b>
<b>P1</b>	-	0,014*	0,03*	0,02*
<b>P2</b>	0,014*	-	0,014*	0,02*
<b>P3</b>	0,03*	0,014*	-	0,019*
<b>P4</b>	0,02*	0,02*	0,019*	-

\* Ada perbedaan yang bermakna ( $p<0,05$ )

Pada uji beda antara Kelompok Kontrol (P1) dengan Kelompok Perlakuan (P2, P3 dan P4) dijumpai perbedaan nilai derajat perubahan struktur histopatologis sel hepatosit yang bermakna, yaitu antara Kelompok P1 dengan P2 ( $p=0,014$ ). Hal yang serupa juga dijumpai pada perbandingan antara Kelompok P1 dengan P3 ( $p=0,03$ ) dan antara Kelompok P1 dengan P4 ( $p=0,02$ ).

Kemudian pada uji beda antar Kelompok Perlakuan (P2, P3 dan P4) menunjukkan pula adanya perbedaan yang bermakna, dimana perbandingan antara Kelompok P2 dengan P3 adalah  $p=0,014$ ; antara Kelompok P2 dengan P4 adalah  $p=0,02$  dan perbandingan antara Kelompok P3 dengan P4 adalah  $p=0,019$ .

## Skor

Gambar 1. Grafik box-plot skor degenerasi sel kelompok P1, P2, P3, P4

## PEMBAHASAN

Dari hasil penelitian ini didapatkan bahwa pemberian Arsenik trioksida secara oral pada mencit Balb/c mengakibatkan timbulnya perubahan struktur histopatologis sel hepatosit sesuai derajatnya dari yang teringan berupa degenerasi parenkimatosia, degenerasi hidropik hingga yang terberat dan ireversibel yaitu nekrosis hepatoseluler pada seluruh Kelompok Perlakuan (P2, P3, P4).

Kelompok P4 memiliki derajat perubahan yang terberat dibandingkan dengan Kelompok Perlakuan yang lain. Kelompok P3 memiliki derajat perubahan lebih berat dibandingkan dengan Kelompok P2, namun lebih ringan dibandingkan Kelompok P4. Kelompok P2 memiliki derajat perubahan paling ringan dibandingkan dengan Kelompok Perlakuan yang lain. namun dibandingkan dengan Kelompok P1 (Kontrol) tampak terdapat perbedaan yang bermakna.

Hasil penelitian tersebut di atas membuktikan bahwa pemberian arsenik trioksida secara oral dengan dosis bertingkat secara berurutan yaitu 11 mg, 22 mg, 44 mg selama 8 jam mengakibatkan timbulnya perbedaan derajat histopatologis hepar pada mencit Balb/c.

Terjadinya perbedaan derajat histopatologis hepar berupa perubahan sel hepatosit dapat disebabkan oleh hasil metabolisme biotransformasi arsenik trioksida. Hepar merupakan organ yang salah satu fungsi utamanya adalah memetabolisme obat yang terutama diberikan secara oral.<sup>12</sup> Biasanya proses detoksifikasi dan beberapa komponen obat terkadang memproduksi komponen dengan toksisitas yang lebih tinggi dan sering bermanifestasi



pada tempat sintesis komponen tersebut.<sup>13</sup>

## **KESIMPULAN**

Terdapat hubungan derajat histopatologis hepar mencit Balb/c antara kelompok yang diberikan Arsenik trioksida dengan kelompok yang tidak diberikan Arsenik trioksida, dan antara setiap kelompok yang diberikan Arsenik trioksida dengan dosis bertingkat. Derajat perubahan struktur histopatologis sel hepatosit yang ditemukan berupa degenerasi parenkimatosa, degenerasi hidropik dan nekrosis hepatoseluler.

## **SARAN**

1. Perlu dilakukan penelitian pembandingan mengenai pengaruh pemberian Arsenik trioksida dengan dosis dan waktu yang sama pada penelitian ini terhadap enzim hepar terkait dengan fungsi hepar itu sendiri.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian Arsenik trioksida terhadap perubahan derajat histopatologis hepar mencit Balb/c dengan rentang dosis yang lebih sempit dan waktu yang lebih lama.

## **UCAPAN TERIMA KASIH**

Pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan syukur kepada Allah SWT atas segala kasih dan kemudahan yang diberikanNya. Rasa terima kasih juga penulis tunjukan kepada kedua orang tua dan seluruh keluarga atas segala dukungan. Kemudian penghargaan yang besar dan ucapan terima kasih yang tulus penulis tunjukan kepada Yang terhormat dr. Hadi dan dr. Santoso, SpF, selaku dosen pembimbing yang telah membimbing penulis serta seluruh staf Bagian Ilmu Kedokteran Kehakiman yang telah banyak membantu selama melaksanakan penelitian ini.

Kemudian rasa terima kasih juga penulis tunjukan kepada Prof.DR.dr. Widyastuti Sp.S selaku reviewer proposal penelitian, dr. Kasno, Sp PA selaku konsultan dalam pembacaan preparat, Drs. Gunardi, Apt atas bimbingannya mengenai preparat arsen, Kepala Bagian dan staf laboratorium Kimia Dasar FMIPA UNDIP atas bantuannya, Kepala Bagian Farmasi FK UNDIP beserta staf, Bapak Min selaku staf Bagian Parasit Parasitologi dan seluruh dosen dan staf Bagian Patologi Anatomi FK UNDIP yang telah membantu dalam kelancaran pelaksanaan penelitian ini. Tidak lupa pula teman-teman serta semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu – persatu atas bantuan dan dukungannya hingga terselesaikannya tugas ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Anonimus. Humanora : Asal Arsenik dan Bahayanya. 24 Agustus 2004.  
<http://www.kompas.com/kompas-cetak/0408/24/humaniora/1223989.htm>
2. Wikipedia. Arsenikum. November 2004.  
<http://id.wikipedia.org/wiki/arsenikum>
3. Soine TO, Wilson CO. Roger's Inorganic Pharmaceutical Chemistry, 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lea and

Febiger, 1961.

4. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for Arsenic. Georgia: U.S. Department of Health and Human Services, 2000.
5. Knight, Bernard. Forensic Pathology, 2<sup>nd</sup> ed. New York: Oxford University Press, Inc, 579-81.
6. Amini, M. Arsenic Poisoning: Not Very Common but Treatable. Shiraz E-Medical Journal 2005; 3(2).
7. Parikh, CK. Parikh's Text Book of Medical Jurisprudence and Toxicology, 4<sup>th</sup> ed. Bombay: CBS Publishers and Distributors, 1986: 726-31.
8. Sulistia G. Gamiswarna, Rianto S, fmas D. Suyatna, Purwastyastuti, Nafrialdi. Farmakologi dan terapi, edisi ke empat. Jakarta: Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran-Universitas Indonesia, 1995; 2.
9. Gani W. Tambunan. Patologi gastroenterologi. Jakarta; EGC, 1994:171.
10. Darmawan S. Hati dan saluran empedu. Didalam: Himawan S, editor. Kumpulan kuliah patologi. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 1987: 226-31
11. Robbins, Coltran, Kumar. Dasar patologi penyakit, edisi 5. Jakarta: EGC, 1999.
12. Sherlock S. Penyakit hati dan saluran empedu, cetakan kedua. Jakarta: Widya Medika, 1995: 387-81
13. Ecobichon DJ. Toxic effects of pesticides. In: Klaassen CD, ed. Cassaret and doull's toxicology the basic science of poisons. 5<sup>th</sup> ed. USA: McGraw-Hill, 1996: 643-83.