



**UJI TOKSISITAS AKUT MONOCROTOPHOS  
DOSIS BERTINGKAT PER ORAL DILIHAT DARI  
GAMBARAN HISTOPATOLOGIS PARU-PARU  
MENCIT BALB/C**

**ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH**

**Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan  
guna mencapai derajat sarjana strata-1 kedokteran umum**

**RATRI INDRIASTUTI  
G2A006151**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
TAHUN 2010**

# UJI TOKSISITAS AKUT MONOCROTOPHOS DOSIS BERTINGKAT PER ORAL DILIHAT DARI GAMBARAN HISTOPATOLOGIS PARU-PARU MENCIT BALB/C

Ratri Indriastuti<sup>1)</sup>, Santoso<sup>2)</sup>

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** *Monocrotophos* adalah salah satu jenis organofosfat yang berbahaya dan banyak dipergunakan untuk pertanian. Senyawa ini banyak menimbulkan keracunan yang disebabkan karena ketidaktahuan para petani yang menggunakannya. Paru-paru merupakan salah satu organ yang turut mengalami kerusakan akibat keracunan tersebut, namun penelitian mengenai keracunan *monocrotophos* belum pernah dilakukan di Indonesia. Penelitian ini bertujuan untuk menilai gambaran hisopatologis paru-paru mencit *Balb/c* yang diberi *monocrotophos* dosis bertingkat per oral.

**Metode:** Penelitian eksperimental dengan rancangan *post test only control group design*. Sampel berupa 20 ekor mencit *Balb/c* yang dibagi menjadi empat kelompok. K merupakan kelompok kontrol yang hanya diberi akuades. P1, P2, dan P3 adalah kelompok perlakuan yang diberi *monocrotophos* dengan dosis 1/10x15mg/KgBB, 15mg/KgBB, dan 10x15mg/KgBB. Pemberian dilakukan melalui sonde dan diamati selama tujuh hari. Pada hari kedelapan dilakukan terminasi untuk mengambil paru-paru dan diamati gambaran histopatologinya.

**Hasil:** Rerata skor tingkat kerusakan dinding paru-paru tertinggi pada P3. Skor yang dinilai adalah persentase kerusakan dinding bronkiolus atau alveolus paru-paru. Uji *Kruskal Wallis* didapatkan perbedaan yang bermakna ( $p=0,002$ ). Dilanjutkan uji *Mann Whitney* didapatkan perbedaan tidak bermakna pada K-P1 ( $p=0,114$ ). Pada K-P2 ( $p=0,021$ ), K-P3 ( $0,009$ ) terdapat perbedaan yang bermakna. Pada P1-P2 ( $p=0,059$ ) tidak terdapat perbedaan yang bermakna, dan pada P2-P3 ( $p=0,028$ ) terdapat perbedaan yang bermakna.

**Simpulan:** *monocrotophos* mengakibatkan perubahan struktur histopatologis paru-paru mencit *Balb/c* dimulai pada dosis letal. Pada sepersepuluh kali dosis letal tidak didapatkan perubahan histopatologis yang bermakna.

**Kata Kunci:** Monocrotophos, dosis bertingkat, histopatologis paru-paru.

<sup>1)</sup>Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

<sup>2)</sup>Staf Pengajar Bagian Forensik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

# ***ACUTE TOXICITY TEST OF ORAL ADMINISTRATION OF GRADED MONOCROTOPHOS AS MEASURED BY HISTOPATOLOGIC APPEARANCE OF BALB/C MICE LUNG***

## ***ABSTRACT***

***Background:*** Monocrotophos is one type of dangerous organophosphate and commonly used for agriculture. This compound caused a lot of lead poisoning due to ignorance of the farmers who use them. Lung is one organ that also suffered damage from the poisoning, but research on monocrotophos poisoning has never been done in Indonesia. This study aimed to assess lung histopathologic picture Balb / c are given a dose of monocrotophos story orally.

***Methods:*** The experimental research design with post test only control group design. Samples of 20 male Balb / c which is divided into four groups. K is a control group who were given only distilled water. P1, P2, and P3 is the treatment group were given a dose of monocrotophos 1/10x15mg/KgBB, 15mg/KgBB, and 10x15mg/KgBB. The provision made through sonde and observed for seven days. On the eighth day of termination is to take the lungs and observed histopathologic picture.

***Results:*** The mean score of the level of damage to the wall with the highest lung P3. Score is the percentage of damages assessed bronchiolus wall or lung alveoli. Kruskal Wallis test showed significant difference ( $p = 0.002$ ). Continuing Mann Whitney test showed no significant difference in the K-P1 ( $p = 0.114$ ). At K-P2 ( $p = 0.021$ ), K-P3 ( $0.009$ ) showed significant difference. In the P1-P2 ( $p = 0.059$ ) there is no significant difference, and the P2-P3 ( $p = 0.028$ ) showed significant difference.

***Conclusion:*** monocrotophos caused histopathologic changes in the structure of the lungs of Balb / c starts at lethal doses. In the tenth time lethal doses found no significant histopathologic changes.

***Keywords:*** Monocrotophos, multilevel dose, histopathology of lungs.

## **PENDAHULUAN**

Meningkatnya kebutuhan masyarakat terhadap penggunaan insektisida, terutama di bidang pertanian, tidak diimbangi dengan pengetahuan masyarakat terhadap penggunaan yang aman dari bahan kimia beracun dan berbahaya tersebut, dan tidak tegasnya pemerintah dalam menerapkan peraturan yang terkait dengan masalah penggunaan insektisida di Indonesia, menyebabkan tingginya keracunan akibat penggunaan insektisida.

Terdapat 300.000.000 kasus intoksikasi akut dan serius di dunia, akibat pestisida dengan kurang lebih 220.000 kematian tiap tahun. Dari keseluruhan data di Amerika yang terdapat sekitar 80.000 kasus, di California sejumlah 25.000 kasus penyakit berhubungan dengan pestisida terdapat tiap tahunnya pada petani di negara bagian tersebut. Pada penelitian terhadap pekerja di Amerika, angka kesakitan akibat pestisida sebesar 18 per 100.000 pekerja. Di China, kematian akibat pestisida mencapai 170.000 kasus pertahun.<sup>1</sup>

Sedangkan di negara berkembang insiden keracunan pestisida 13 kali lebih tinggi dibandingkan negara industri yang menggunakan 85% dari produksi dunia.<sup>1,2</sup> Dan di beberapa propinsi di Indonesia, kasus keracunan pestisida yang dilaporkan pada tahun 2007 terjadi di Sulawesi Selatan terdapat 7 orang keracunan dan di Banten 1 orang. Kasus bunuh

diri dengan meneguk pestisida terjadi di Jawa Tengah dan Sulawesi Selatan masing – masing 1 kasus.<sup>3</sup> Dari tahun 1971-1972, di Jakarta dilaporkan dari 11 Rumah Sakit tercatat 437 penderita keracunan dengan kira-kira kurang dari 6% karena pestisida. Pada Juli 1976-Juli 1977 di Rumah Sakit Gajahmada Yogyakarta, bagian penyakit dalam tercatat ada 31 penderita keracunan dengan kira-kira 6% disebabkan oleh pestisida.<sup>4</sup>

Salah satu jenis insektisida yang dapat menyebabkan keracunan tersebut adalah organofosfat. Organofosfat disintesis pertama di Jerman pada awal perang dunia ke II. Bahan tersebut digunakan untuk gas saraf sesuai dengan tujuannya sebagai insektisida. Karena tujuannya sebagai insektisida itulah, maka, organofosfat dapat digunakan untuk membasmi berbagai serangga, baik serangga dalam rumah, di kebun atau persawahan. Zat ini selain efektif untuk serangga, juga berefek toksik bila tertelan mamalia, dan sering menyebabkan keracunan pada manusia. Beberapa organofosfat juga dipakai untuk keperluan medis seperti fisostigmin, endorphium, neostigmin sebagai zat kolinomimetik.<sup>5</sup>

*Monocrotophos*, yang mempunyai nama kimia *Dimetil (E)-1-metil-2-(methylcarbamoil) vinil fosfat*, merupakan salah satu jenis organofosfat yang berbahaya. Senyawa ini mudah ditemukan dan banyak dipergunakan untuk pertanian. Namun sayangnya, para petani tidak begitu mengetahui bahkan seringkali mengabaikan petunjuk keamanan yang dianjurkan demi keselamatan dan keamanan bagi diri mereka sendiri. Dan kebanyakan dari mereka mengalami keracunan yang berasal dari penempelan senyawa ini pada pakaian yang mereka kenakan, alat-alat yang dipakai, dan terhirup saat menggunakannya.

*Monocrotophos* mempengaruhi sistem saraf dengan menghambat acetylcholinesterase, dapat diserap pencernaan, inhalasi dan kontak kulit.<sup>6,7,8</sup>

Berdasarkan pernyataan di atas, maka perlu dilakukan suatu penelitian dengan rumusan masalah yaitu bagaimanakah pengaruh pemberian *monocrotophos* dosis bertingkat per oral terhadap gambaran histopatologis paru-paru mencit *Balb/c* ?

Penelitian ini bertujuan untuk menilai gambaran histopatologis paru-paru mencit *Balb/c* yang diberi *monocrotophos* dosis bertingkat per oral.

Hasil penelitian ini diharapkan dapat mendukung dan melengkapi data ilmiah mengenai pengaruh *monocrotophos* terhadap organ-organ, khususnya paru-paru.

Sebagaimana diuraikan di atas mengenai keracunan oleh *monocrotophos*, maka peneliti ingin mengetahui bagaimana pengaruh *monocrotophos* terhadap paru-paru. Namun mengingat penilaian *monocrotophos* tidak dapat dilakukan pada manusia, maka penelitian ini dilakukan pada hewan coba yaitu mencit *Balb/c* karena memiliki gambaran histopatologis paru-paru yang mirip manusia.

## **METODE PENELITIAN**

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan *post test only control group design* dengan ruang lingkup keilmuan meliputi bidang Forensik, Histologi, Patologi Anatomi, dan Kimia yang dilaksanakan pada bulan Maret 2010 hingga April 2010 di Laboratorium Biokimia FK Undip dan Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit dr.Karyadi Semarang.

Obyek dalam penelitian ini adalah mencit *Balb/c* betina, keturunan murni, umur 8-10 minggu, berat badan 20-25 gram, tidak terdapat abnormalitas anatomi

yang tampak dan dalam keadaan sehat, yang diperoleh dari Laboratorium Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) Universitas Negeri Semarang (Unnes), dan dilakukan adaptasi pakan selama 7 hari di Laboratorium Biokomia FK Undip. Sampel tidak diikutsertakan apabila sakit (gerakan tidak aktif) selama masa adaptasi.

Besar sampel ditentukan berdasarkan kriteria WHO dimana setiap kelompok terdiri atas minimal 5 sampel. Pada penelitian ini jumlah sampel yang digunakan adalah 20 ekor mencit *Balb/c* betina yang dibagi dalam satu kelompok kontrol dan tiga kelompok perlakuan yang masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor.

Untuk menghindari bias karena faktor variasi umur dan berat badan maka pengambilan sampel dilakukan secara acak. Adapun faktor bias dalam penelitian ini, yaitu dosis pemberian racun yang kurang akurat, mencit terluka saat disonde, mencit tidak mati setelah diberi racun, pengamatan subyektif saat pembacaan preparat.

Sampel dibagi dalam empat kelompok perlakuan yang berbeda. Kelompok kontrol (K): tidak diberi perlakuan; Kelompok Perlakuan 1 (P1): diberi 1/10x15mg/KgBB *monocrotophos*; Kelompok Perlakuan 2 (P2): diberi 15mg/KgBB *monocrotophos*; Kelompok Perlakuan 3 (P3): diberi 10x15mg/KgBB *monocrotophos*. Sebelum mendapatkan perlakuan, semua mencit dipuasakan selama 8 jam. Pengamatan dilakukan selama 7 hari dimana pengamatan dilakukan setiap 1jam pada 2 hari pertama dan 1 hari sekali pada hari ketiga sampai hari terakhir. Pengamatan dilakukan untuk mengamati kematian

mencit. Mencit yang mati langsung diambil organnya lalu dimasukkan dalam formalin. Bila ada mencit yang masih hidup, dilakukan pengamatan sampai hari ketujuh, bila tetap masih hidup, dilakukan terminasi untuk diambil organnya. Kemudian bersama organ yang sebelumnya telah diawetkan dilakukan pembuatan preparat untuk melihat gambaran histopatologis. Setiap paru-paru dibuat menjadi 3-4 preparat yang terdiri dari berbagai sisi potongan, kemudian masing-masing preparat diamati dibawah mikroskop dalam 10 lapangan pandang dengan perbesaran 400x. Sasaran yang dibaca adalah persentase kerusakan dinding alveoli atau bronkiolus respiratorius yang diakibatkan emfisema, dinyatakan dengan kriteria sebagai berikut:

Skor 0: jika tidak ada perubahan patologis pada 10 lapangan pandang (perbesaran 400x).

Skor 1: jika terjadi kerusakan ringan, yaitu jika kerusakan <35% dari seluruh lapangan pandang pada struktur dinding bronkial atau alveolar paru-paru.

Skor 2: jika terjadi kerusakan sedang antara 35%-70% dari seluruh lapangan pandang pada struktur dinding bronkial atau alveolar paru-paru.

Skor 3: jika terjadi kerusakan berat, yaitu kerusakan >70% dari seluruh lapangan pandang pada struktur dinding bronkial atau alveolar paru-paru.

Data yang dikumpulkan merupakan data primer hasil pengamatan mikroskopis paru-paru mencit *Balb/c*. Variabel bebas berupa variabel numerik dengan skala rasio yang berupa LD50 *monocrotophos* mencit sebesar 15mg/KgBB dengan penggunaan dosis bertingkat. Variabel tergantung berupa variabel kategorikal dengan skala ordinal yang diperoleh dari gambaran histopatologis paru-paru

mencit. Data yang diperoleh diolah dengan program computer SPSS 17.0 dan dilihat kurva distribusi datanya dengan uji *shapiro wilk*. Hasil uji dengan *shapiro wilk* didapatkan kurva data yang tidak normal, maka dilakukan uji beda dengan menggunakan uji statistik non parametric *Kruskal Wallis*, lalu dilanjutkan dengan menggunakan uji statistik non parametric *Mann Whitney*.

## **HASIL PENELITIAN**

Selama penelitian, digunakan sampel sebanyak 20 ekor mencit *Balb/c* betina dari populasi mencit *Balb/c* di Universitas Negeri Semarang. Pengambilan sampel dilakukan secara acak sederhana (*simple random sampling*) terhadap populasi yang telah memenuhi kriteria inklusi sehingga dianggap cukup homogen, dan tidak ada sampel yang dieksklusi ataupun *dropout*. Kemudian sampel dibagi menjadi empat kelompok secara acak. Selama berlangsungnya penelitian, pada kelompok Perlakuan 1, yaitu pemberian *monocrotophos* dengan dosis 1/10xdosis letal dan kelompok Perlakuan 2 yaitu pemberian *monocrotophos* dengan dosis letal tidak didapatkan mencit yang mati selama masa pengamatan 7 hari. Sehingga dilakukan terminasi pada hari ke 8. Pada kelompok Perlakuan 3 yaitu pemberian *monocrotophos* dengan dosis 10xdosis letal, didapatkan kelima ekor mencit mati pada hari pertama masa pengamatan (3jam pertama setelah pemberian *monocrotophos*). Untuk menghindari proses pembusukan organ pada mencit yang mati dilakukan perendaman dengan formalin. Kemudian dilakukan pengambilan organ paru-paru pada hari ke 8.

Dari penelitian ini diperoleh data yaitu jumlah mencit pada masing-masing perlakuan berdasarkan skor kerusakan dinding bronkiolus maupun alveolus. Dari data *SPSS 17.00 for windows* didapatkan hasil sebagai berikut:

Tabel 1. Data statistik tingkat kerusakan dinding bronchial atau alveolar

Kelompok	Mean	Median	SD	Minimum	Maksimum
K	7,80	7,00	4,438	3	15
P1	12,40	14,00	2,881	8	15
P2	17,40	17,00	3,647	13	22
P3	23,60	25,00	3,209	18	26

Selanjutnya semua data diuji distribusi datanya dengan uji normalitas *shapiro wilk*, dan didapatkan hasil distribusi data tidak normal dengan nilai  $p=0,030$  dimana  $p \leq 0,05$  berarti sebaran data tidak normal. Lalu dilanjutkan dengan uji non-parametrik *Kruskal Wallis*, serta uji beda *Mann Whitney*.

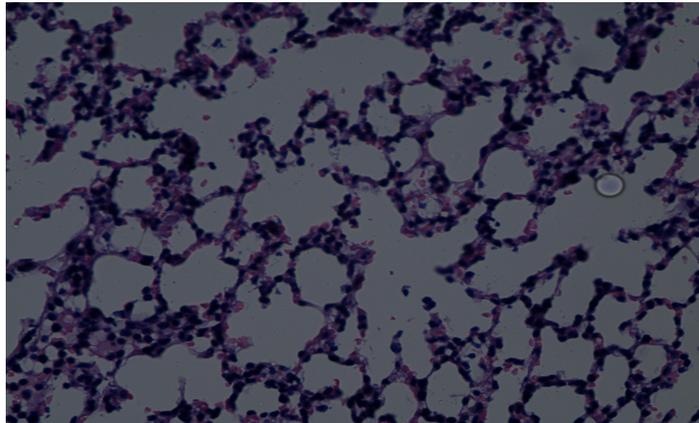
Dari uji non-parametrik *Kruskal Wallis* didapatkan perbedaan bermakna antar kelompok dengan  $p=0,002$ , dimana  $p \leq 0,05$  berarti terdapat perbedaan yang bermakna. Kemudian dilanjutkan dengan uji *Mann Whitney* untuk melihat adanya perbedaan antar kelompok perlakuan.

Tabel 2. Nilai *p* pada uji *Mann Whitney* antar kelompok

	K	P1	P2	P3
K	-	0.114	0.021*	0.009*
P1	0.114	-	0.059	0.009*

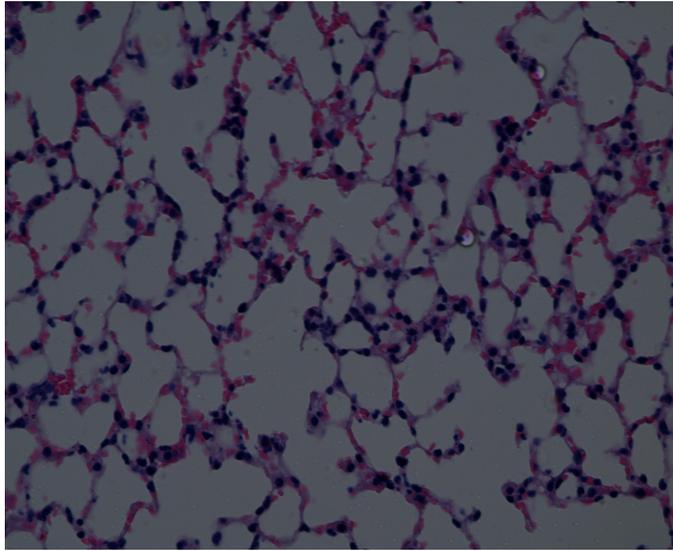
P2	0.021	0.059	-	0.028*
P3	0.009*	0.009*	0.028*	-

Hasil uji beda *Mann Whitney* didapatkan skor tingkat kerusakan dinding bronkhial atau alveolar antara kelompok kontrol dan seluruh kelompok perlakuan, dan antar kelompok perlakuan, yaitu antara K dan P1 ( $p=0,114$ ) dimana  $p>0,05$  berarti tidak terdapat perbedaan yang bermakna. K dan P2 ( $p=0,021$ ), K dan P3 ( $p=0,009$ ) dimana  $p<0,05$  berarti terdapat perbedaan yang bermakna. P1 dan P2 ( $p=0,059$ ) dimana  $p>0,05$  berarti tidak terdapat perbedaan yang bermakna, P1 dan P3 ( $p=0,009$ ), serta P2 dan P3 ( $p=0,028$ ) dimana  $p<0,05$  berarti terdapat perbedaan yang bermakna.

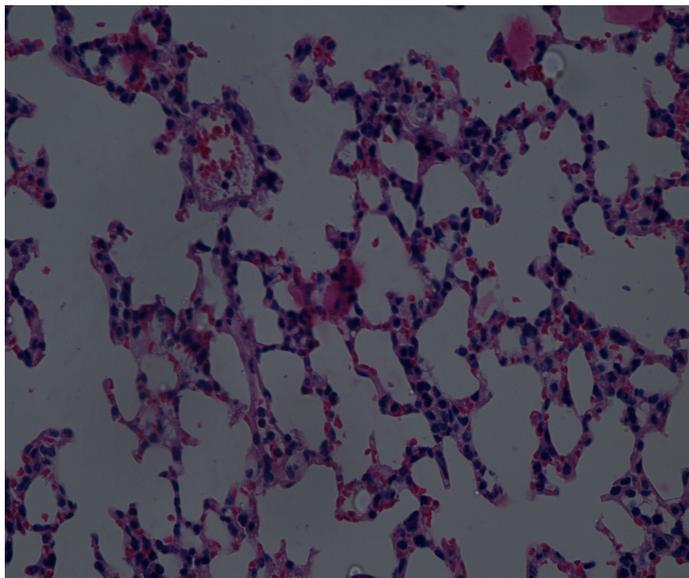


Gambar 4. Histologis Paru-paru normal (kontrol) perbesaran 400x

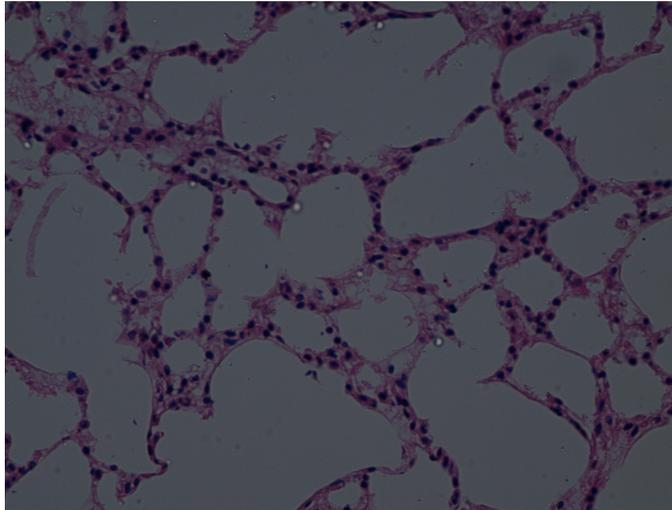
Belum tampak kerusakan pada struktur dinding bronkiolus atau alveolus.



Gambar 5. Histopatologis Paru-paru setelah perlakuan (P1) perbesaran 400x  
Tampak kerusakan minimal pada struktur dinding bronkiolus atau alveolus.



Gambar 6. Histopatologis Paru-paru setelah perlakuan (P2) perbesaran 400x  
Tampak kerusakan sedang pada struktur dinding bronkiolus atau alveolus.



Gambar 7. Histopatologis Paru-paru setelah perlakuan (P3) perbesaran 400x  
Tampak kerusakan berat pada struktur dinding bronkiolus atau alveolus.

## PEMBAHASAN

Pemberian *monocrotophos* secara oral pada mencit *Balb/c* mengakibatkan timbulnya kerusakan paru-paru berupa kerusakan dinding bronkiolus atau alveolus. Nilai skor tingkat kerusakan dinding bronkiolus atau alveolus semakin meningkat sesuai dengan meningkatnya dosis pemberian *monocrotophos*. Kelompok P3 memiliki tingkat kerusakan yang terberat dibandingkan dengan kelompok perlakuan lain. Kelompok P2 memiliki tingkat kerusakan yang lebih berat dibandingkan dengan kelompok P1 namun lebih ringan dibandingkan kelompok P3. Kelompok P1 memiliki tingkat kerusakan paling ringan dibandingkan dengan kelompok perlakuan lain. Hasil uji beda antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan menunjukkan adanya perbedaan yang tidak bermakna yaitu antara kelompok kontrol yang diberi aquadest dengan P1 yang diberi *monocrotophos* dosis sepersepuluh kali dosis letal. Namun antara kelompok

kontrol dengan kelompok P2 yang diberi *monocrotophos* dengan dosis letal dan antara kelompok kontrol dan P3 yang diberi *monocrotophos* dosis sepuluh kali dosis letal menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna. Hasil ini menunjukkan bahwa pada dosis sepersepuluh kali dosis letal konsumsi *monocrotophos* belum dapat membuat perubahan, dan konsumsi *monocrotophos* baru menunjukkan perubahan pada dosis letal dan sepuluh kali dosis letal. Begitu pula dengan hasil uji beda antar kelompok perlakuan menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna yaitu antara P1 dengan P2. Sedangkan antara P1 dan P3, serta antara P2 dan P3 menunjukkan perbedaan yang bermakna.

Perubahan yang terjadi pada dinding bronkiolus dan alveolus berupa emfisema dan radang. Emfisema merupakan keadaan paru dimana mempunyai kenaikan ukuran lebih dari normal pada rongga udara bagian distal sampai bronkiolus terminal, juga adanya delatasi dan destruksi pada dinding alveoli. Hal ini dapat terjadi karena *monocrotophos* bersifat menghambat asetilkolinesterase. Penghambatan ini menyebabkan akumulasi asetilkolin pada reseptor muskarinik yang terdapat pada paru. Akumulasi asetilkolin ini merangsang bronkus untuk berkonstriksi sehingga terjadi destruksi dinding bronkiolus dan alveolus yang menyebabkan *air trapping* menjadikan distensi sekunder bahkan kerusakan alveoli dan saluran nafas distal sampai obstruksi yang kemudian membentuk timbunan udara pada satu tempat.

Hasil penelitian pada semua kelompok perlakuan tidak semuanya sesuai dengan yang dikehendaki, yaitu bahwa pemberian *monocrotophos* dosis bertingkat akan menyebabkan kerusakan dinding bronkhial atau alveolar yang

meningkat sesuai tingkat penambahan dosis, karena pada kelompok P1 tidak terjadi perubahan histopatologi paru-paru yang bermakna. Hal ini disebabkan oleh beberapa kemungkinan, antara lain faktor eksternal dan faktor internal yang terjadi selama masa penelitian.

## **KESIMPULAN**

Pemberian *monocrotophos* mengakibatkan perubahan struktur histopatologis paru-paru mencit *Balb/c* dimulai pada dosis letal. Pada sepersepuluh kali dosis letal tidak didapatkan perubahan histopatologis yang bermakna.

## **SARAN**

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pengaruh pemberian monocrotophos terhadap gambaran histopatologis paru-paru mencit Balb/c dengan dosis dan waktu yang sama dan dengan jumlah sampel yang lebih besar.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian monocrotophos terhadap gambaran histopatologis paru-paru mencit Balb/c dengan rentang dosis yang lebih luas dan waktu yang lebih lama.

## **UCAPAN TERIMA KASIH**

Ucapan terima kasih ditujukan pada:

1. Rektor Universitas Diponegoro yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk belajar, meningkatkan ilmu pengetahuan dan keahlian,
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan keahlian,
3. Dr. Santoso, Sp.F, Saebani, S.KM, M.KM selaku pembimbing penelitian yang telah bersedia membimbing penulis,
4. DR. Dra. Henna Rya A, Apt.MES selaku ketua penguji seminar proposal penelitian dan ketua penguji laporan akhir hasil penelitian,
5. Dr. Ika Prawita M, Sp.PA selaku dosen penguji seminar proposal penelitian,
6. Dr. Bambang Endro Putranto, Sp.PA (K) selaku dosen penguji laporan akhir hasil penelitian,
7. Dr. Vega Karlowee, selaku konsultan dalam pembacaan preperat,
8. Kepala Bagian dan Seluruh Staf bagian Forensik FK Undip,
9. Kepala Bagian dan Seluruh Staf bagian Biokimia FK Undip atas peminjaman tempat pelaksanaan penelitian,
10. Kepala Bagian dan Seluruh Staf Bagian Patologi Anatomi FK Undip,
11. Orang tua penulis atas kesabaran dan segala pengertian kepada penulis,
12. Kakak tercinta atas segala bantuan dan dukungan kepada penulis,
13. Haeriah Sabarudin, Teddy Dharmawan, Theodorus Kevin dan Wulan Setyowati selaku teman sekelompok penelitian atas bantuan dan kerjasamanya,
14. Serta semua pihak yang telah memberikan bantuan kepada penulis yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Semoga penelitian ini bermanfaat dan dapat menjadi masukan untuk penelitian selanjutnya.

## **DAFTAR PUSTAKA**

1. WHO. Carbamate pesticide. Geneva: WHO, 1986.
2. Barile,F,A.Clinical Toxicology Principles and Mechanisms, Washington DC:CRC Press

3. Dr. Ir. Yul Harry Bahar & Ir. Maisaroh. Pemalsuan dan Keracunan Pestisida Hortikultura tahun 2007. [www.hortikultura.deptan.go.id](http://www.hortikultura.deptan.go.id)
4. <http://ilib.ugm.ac.id/journal/detail.phd?dataId=8291>
5. Darmono. Toksisitas organofosfat. URL: [www.Geocities.com/kul-farm/farm-forensik/pestisida.doc.hasil.pertanian.Toksisitas](http://www.Geocities.com/kul-farm/farm-forensik/pestisida.doc.hasil.pertanian.Toksisitas)
6. <http://www.inchem.org/documents/jmpmono/v072pr22.htm>
7. <http://www.fao.org/docrep/w5715e/w5715e04.htm>
8. <http://www.inchem.org/documents/jmpmono/v075pr30.htm>
9. Sudiharso, Retnoningsih.A. Kamus Besar Bahasa Indonesia, Cetakan Pertama, Semarang : Widya Karya ,2005
10. V. Chadha P. Ilmu Forensik dan toksikologi. Jakarta : Widya Medika,1995
11. Bagian kedokteran forensik FKUI. Ilmu kedokteran forensik. Jakarta: Universitas Indonesia, 1997
12. Ganiswara S.G, dkk. Farmakologi dan Terapi. Gaya Baru, Jakarta. 1999.
13. Oginawati.K, Toksikologi Pestisida dalam ,Toksikologi Lingkungan, Yogyakarta, Gadjah Mada University Press.2003
14. Klassen,C.D, Casaretta and Douls Toxicology The Basic Science Of Poisons, Sixth Edition, USA : The MC Grow-Hill Companies,2001.
15. Djojsumarto, Panut. Teknik Aplikasi Pestisida Pertanian. Yogyakarta : Kanisius. 2008
16. Nishijima KD. Excerpt from Toxicity, Organophosphate and Carbamate [Cited 2006 November 18]. URL: <http://www.emedicine.com/emerg/byname/toxicity-organophosphate-and-carbamate.htm>
17. Iskandar R.S, sumintapura A,H, Pengantar Herbisida, Jakarta : Karya Nusantara 1991
18. Anonymous. DDT [Cited 2006 November 12]. URL : <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp35.pdf>

19. Gonzales Thomas A dkk. Legal Medicine Pathology and Toxicology. Edisi 2 USA. Appleton-Century-Crofts, Inc. 1954
20. Anonymous. Wikipedia : Carbamate [Cited 2006 November 18]. URL : <http://en.wikipedia.org/wiki/carbamate>
21. 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.
22. Darmansjah I. Toksikologi. Dalam: Ganiswarna SG, editor. Farmakologi dan Terapi. Edisi 4. Jakarta: Gaya Baru, 2002
23. Tanu I. Farmakologi dan Terapi cet. 3, Jakarta: Bagian Farmakologi FK UI, 1985
24. Goodman LS, Gilman A. The Pharmacological Basic of Therapeutics 5<sup>th</sup> ed. Toronto: Macmillan, 1975
25. 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
26. Anonymous. Carbamate Pesticides : a General Introduction [Cited 2006 November 18]. URL : <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc64.htm>
27. Snell, Richard S. Anatomi Klinik Untuk Mahasiswa Kedokteran. Cetakan ke 5. Jakarta: EGC. 1997
28. Fawcett D. W., Bloom W. Buku Ajar Histologi; alih bahasa: Jan Tambayong. 12<sup>nd</sup> ed. Jakarta: EGC; 2002.
29. Guyton. Hall. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Jakarta: EGC. 1997
30. Robbin&Kumar. Buku Ajar Patologi 1. Jakarta: EGC. 1995
31. Kusnindar, SKM. Keracunan Pestisida pada Petani di Berbagai Daerah di Indonesia. Pusat Penelitian Ekologi Kesehatan, Departemen Kesehatan R.I., Jakarta. 1989
32. I.B Putra Manuaba. Cemaran Pestisida Fosfat-Organik di Air Danau Buyan Buleleng Bali. Universitas Udayana. 2008

33. Nikolas Raphon Sidabalok. Pengaruh Pemberian Propoxur Dosis Bertingkat Per Oral Terhadap Gambaran Histopatologis Paru-Paru Mencit Balb/c. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang. 2008