



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

*ACUTE TOXICITY TEST OF ORAL ADMINISTRATION OF GRADED DOSE
MONOCROTOPHOS AS MEASURED BY HISTOPATOLOGIC APPEARANCE
OF BALB/C MICE HEART MUSCLE*

ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH

**Diajukan sebagai syarat untuk mengikuti seminar proposal
Karya tulis ilmiah mahasiswa program strata-1 kedokteran umum**

**TEDDY DHARMAWAN
G2A 006 184**

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

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

Teddy Dharmawan¹, Santoso²
ABSTRAK

Latar belakang: *Monocrotophos* termasuk salah satu jenis pestisida golongan organofosfat. Penggunaan *monocrotophos* yang tidak tepat dapat berbahaya hingga menyebabkan kematian akibat dari kegagalan pernafasan. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan adanya hubungan dosis *monocrotophos* dengan kerusakan sel otot jantung.

Metode: Desain penelitian ini adalah *post test only control group design*. Terdapat 4 kelompok dengan besar sampel 5 ekor mencit *balb/c* tiap kelompok yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi di laboratorium Biokimia FK Undip. K merupakan kelompok kontrol tanpa diberi *monocrotophos*, P1 diberi *monocrotophos* $\frac{1}{10} \times 15$ mg/kgBB, P2 diberi *monocrotophos* 15 mg/kg BB, dan P3 diberi *monocrotophos* 10 x 15 mg/kg BB. Setelah hari ketujuh semua sampel diambil organ jantungnya untuk kemudian dilakukan pemeriksaan histopatologis. Data dideskripsikan dalam tabel dan gambar. Dilakukan uji normalitas *Shapiro wilk*, bila kurva distribusi datanya normal dilakukan uji beda dengan anova lalu dilanjutkan dengan menggunakan uji *Independent T-test*, apabila kurva distribusi datanya tidak normal, dilakukan uji beda dengan menggunakan uji *Kruskal Wallis*, lalu dilanjutkan dengan menggunakan uji *Mann Whitney* dengan menggunakan *SPSS for Windows* 18.0.

Hasil: Uji normalitas *Shapiro wilk* dengan $p=0.000$. Uji beda *Kruskal Wallis* dengan $p=0.000$. Uji non parametrik *Mann Whitney* dengan $p=0.000$ untuk K dengan P1, K dengan P2, K dengan P3, P1 dengan P2, P1 dengan P3, dan P2 dengan P3. Analisis regresi logistik didapatkan nilai $p<0.05$ (signifikan) untuk semua variabel.

Simpulan: Pemberian *monocrotophos* dengan dosis bertingkat mempengaruhi perubahan gambaran histopatologis kerusakan otot jantung. Perubahan histopatologis ini berbanding lurus dengan dosis *monocrotophos*.

Kata kunci: *monocrotophos*, gambaran histopatologis sel otot jantung,

¹ Mahasiswa program pendidikan S-1 kedokteran umum FK Undip

² Staf pengajar Bagian Forensik FK Undip, Jl. Dr. Sutomo. No. 18 Semarang

*ACUTE TOXICITY TEST OF ORAL ADMINISTRATION OF GRADED DOSE
MONOCROTOPHOS AS MEASURED BY HISTOPATOLOGIC APPEARANCE
OF BALB/C MICE HEART MUSCLE*

Teddy Dharmawan¹, Santoso²

ABSTRACT

Background: Monocrotophos is one type of organophosphate pesticides. If monocrotophos used inappropriately, it may be dangerous and cause death from respiratory failure due. This study aims to prove the relationship between graded monocrotophos with histopatologic appearance of mice heart muscle.

Methods: This study design was post test only control group design. Using 4 groups with 5 sample of mice balb/c each groups which fulfilled all criterias in the laboratory of Biochemistry Faculty of Medicine Diponegoro University. K was a control group without given monocrotophos, P1 was given monocrotophos $1/10 \times 15$ mg/kgBB, P2 was given monocrotophos 15 mg/kgBB, and P3 was given monocrotophos 10×15 mg/kgBB. After the seventh day all samples heart organ were taken for later heart organ histopathologic examination. The data described in the form of table and picture. Shapiro wilk normality test was given, if data distribution were normal, used differential test with anova followed by using statistic test with Independent T-test, if data distribution were not normal, used differential test Kruskal Wallis, followed by using statistic test with Mann Whitney using SPSS 18.0 for Windows.

Results: Shapiro wilk normality test with $p=0.000$. Differential test Kruskal Wallis with $p=0.000$. Non parametrik test Mann Whitney with $p=0.000$ for K with P1, K with P2, K with P3, P1 with P2, P1 with P3, and P2 with P3. Logistic regression analyzed p value $<0:05$ (significant) for all variables.

Conclusion: The administered of graded monocrotophos affect for histopatological change of mice heart muscle damage. Histopathologic changes are directly proportional to the dose of monocrotophos.

Keywords: monocrotophos, histopatological appearance mice heart muscle,

¹ Student of programs S-1 general medical faculty Undip

² The Forensic faculty Undip staff, Dr.Sutomo. No.18 street Semarang

PENDAHULUAN

Organofosfat merupakan pestisida yang tidak bisa dipisahkan dengan geraknya pembangunan sekarang ini terutama pembangunan dalam bidang pertanian.¹ Tetapi sayangnya dalam dosis tertentu senyawa ini juga berbahaya bagi manusia.¹ Minimnya pengetahuan masyarakat terhadap penggunaan yang aman dari bahan kimia beracun dan berbahaya, seperti pestisida, dan tidak tegasnya pemerintah dalam menerapkan peraturan yang terkait dengan masalah penggunaan pestisida, menyebabkan angka kejadian keracunan pestisida tinggi.¹

Monocrotophos merupakan salah satu golongan organofosfat yang paling berbahaya.^{1,2} Senyawa ini memiliki kemampuan untuk menghambat *asetilkolinesterase*.^{1,2} Penghambatan ini mengakibatkan peningkatan konsentrasi asetilkolin.^{1,2} Asetilkolin merupakan ester asam asetat dari *kolin* yang reversibel; merupakan agonis *kolinergik* dan bertindak sebagai neurotransmitter pada sambungan otot dan saraf pada otot lurik, sel-sel efektor otonomik yang dipersarafi saraf parasimpatis, pada sinaps preganglionik susunan saraf simpatik maupun parasimpatis, dan berbagai tempat di susunan saraf pusat.³ Perangsangan berlebihan pada reseptor asetilkolin akan mengakibatkan efek intoksikasi pada berbagai organ, salah satunya adalah jantung.^{2,4} Pada jantung dapat diwujudkan melalui penghentian denyut selama beberapa detik.⁴ Selain itu perangsangan parasimpatis yang kuat menurunkan kontraksi otot jantung sebesar 20 sampai 30 persen.⁴ Penurunan frekuensi jantung yang besar digabungkan dengan penurunan kontraksi jantung yang kecil akan dapat menurunkan pemompaan ventrikel

sebesar 50 persen atau lebih, terutama bila jantung bekerja dalam keadaan beban yang besar.⁴

Dari latar belakang tersebut diatas maka didapat suatu masalah yaitu “Apakah terdapat pengaruh pemberian *monotocrophos* dosis bertingkat per oral terhadap gambaran histologis otot jantung mencit *Balb/c*?”

Penelitian ini bertujuan untuk menilai gambaran histopatologis otot jantung mencit *Balb/c* yang diberi *monotocrophos* dosis bertingkat per oral.

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang data penelitian tentang perubahan gambaran histopatologis akibat keracunan monocrotophos pada otot jantung, serta sebagai bahan pertimbangan bagi penelitian lebih lanjut tentang pengaruh *monocrotophos* terhadap otot jantung.

METODE

Penelitian ini dilakukan di laboratorium Biokimia dan laboratorium Patologi Anatomi FK Undip pada periode Maret-April 2010. Penelitian ini mencakup bidang Ilmu Kedokteran Forensik, Histologi, Farmakologi dan Patologi Anatomi. Variabel penelitian dibagi menjadi 2, variabel bebas dan variabel tergantung. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah pemberian *Monocrotophos* dosis bertingkat per oral. Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah gambaran histopatologis jantung mencit *Balb/c* berupa edema dan nekrosis.

Penelitian merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan rancangan *post test only control group design*. Hewan percobaan yang digunakan

adalah mencit *Balb/c* sebanyak 20 ekor yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Mencit ini kemudian dibagi menjadi empat kelompok secara *simple random sampling*, yang masing-masing kelompok terdiri atas lima mencit. Masing-masing kelompok mencit dikandangkan secara individual dan mendapatkan pakan standar yang sama dan minum secara *ad libitum* selama satu minggu, kemudian mendapat empat perlakuan yang berbeda. Empat kelompok perlakuan tersebut adalah Kontrol (K): tidak diberi perlakuan, Perlakuan 1 (P1): diberi *monocrotophos* $1/10 \times 15$ mg/kgBB, Perlakuan 2 (P2): diberi *monocrotophos* 15 mg/kg BB, Perlakuan 3 (P3): diberi *monocrotophos* 10x15 mg/kg BB.

Sebelum mendapatkan perlakuan, semua mencit dipuasakan selama 8 jam kemudian semua mencit diberikan perlakuan sesuai di atas. *Monocrotophos* diberikan dengan sonde. Pengamatan dilakukan selama 7 hari, dimana pengamatan dilakukan setiap 1 jam pada 2 hari pertama dan 1 hari sekali pada hari ketiga sampai hari terakhir. Pengamatan dilakukan untuk keadaan *post mortem* mencit. Mencit yang meninggal langsung diambil organnya lalu dimasukkan dalam formalin 10% *buffer* dengan perbandingan jaringan dan formalin 1:9. 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.

Jantung lalu dipotong sedikit pada jaringan otot yang dipandang perlu untuk dibuat sediaan mikroskopis. Selanjutnya, dimasukkan ke dalam plastik kemudian diolah mengikuti sediaan baku histologi dengan pewarnaan

Hematoksin Eosin. Dari setiap mencit dibuat dua preparat jaringan otot jantung dan tiap preparat dibaca dalam 10 lapangan pandang dengan perbesaran 400x. Sasaran yang dibaca adalah perubahan struktur otot jantung dengan memberikan skor sesuai tabel 1:

Tabel 1. Kriteria penilaian derajat perubahan struktur histopatologis sel otot jantung

Skor	Kerusakan
0	Tidak ada kerusakan
1	Kerusakan ringan, yaitu jika ada inti piknotik diantara sel-sel normal atau sel piknotik < 25% dari seluruh lapangan pandang
2	Kerusakan sedang, yaitu jika inti piknotik 25-50% dari seluruh lapangan pandang
3	Kerusakan berat, yaitu jika inti piknotik > 50% dari seluruh lapangan pandang dan kerusakan lain yang lebih berat

Data yang dikumpulkan dalam penelitian ini adalah data primer yang diperoleh dari gambaran histopatologis otot jantung mencit, dimana pengamatan dilakukan dengan melihat gambaran histopatologis yang tampak pada jaringan otot jantung, pada tiap-tiap kelompok perlakuan dibandingkan dengan kontrol. Data yang diperoleh akan diolah dengan program komputer SPSS 18.0. dan dilihat kurva distribusi datanya dengan uji *Shapiro Wilk*. Kurva distribusi datanya tidak normal, lalu dilakukan transformasi. Hasil transformasi distribusi datanya tidak normal, maka menggunakan uji *Kruskal Wallis*, lalu dilanjutkan dengan menggunakan uji statistik non parametric *Mann Whitney*.

HASIL PENELITIAN

Dari penelitian ini diperoleh data yaitu jumlah mencit pada masing-masing perlakuan berdasarkan skor kerusakan sel otot jantung. Dari data SPSS 18.00 didapatkan hasil :

Tabel 2. Hasil rerata skor kerusakan sel otot jantung mencit *Balb/c* pada masing-masing kelompok penelitian

Kelompok	Lapangan pandang									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Kontrol										
Mencit 1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Mencit 2	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
Mencit 3	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Mencit 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Mencit 5	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Perlakuan 1										
Mencit 1	1	2	1	1	0	0	1	0	1	0
Mencit 2	0	1	1	0	1	0	1	1	1	1
Mencit 3	1	0	1	1	1	1	0	1	0	0
Mencit 4	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0
Mencit 5	1	1	1	1	0	0	1	0	1	1
Perlakuan 2										
Mencit 1	2	3	2	3	1	1	3	2	2	1
Mencit 2	3	3	1	3	3	3	2	3	3	3
Mencit 3	3	3	2	2	2	1	2	1	2	1
Mencit 4	2	3	3	3	3	2	3	2	3	3
Mencit 5	1	3	3	3	3	3	3	2	2	3
Perlakuan 3										
Mencit 1	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3
Mencit 2	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3
Mencit 3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3
Mencit 4	3	2	3	3	3	3	2	3	3	3
Mencit 5	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3

Tabel 3 menampilkan rerata (SD) nilai persentase tingkat kerusakan sel otot jantung mencit. Pada gambaran histopatologis sel otot jantung mencit, rerata tertinggi terdapat pada kelompok Perlakuan 3 (2,88) dan rerata terendah terdapat pada kelompok Kontrol (0,12).

Tabel 3. Nilai persentase tingkat kerusakan sel otot jantung mencit

Kelompok perlakuan	Nilai persentase tingkat kerusakan sel otot jantung mencit (SD)
Kontrol	0,12 (0,046)
Perlakuan 1	0,64 (0,074)
Perlakuan 2	2,38 (0,106)
Perlakuan 3	2,88 (0,046)

Uji *Kruskall-Wallis* pada nilai jumlah sel otot jantung mencit yang mengalami kerusakan didapatkan perbedaan yang bermakna $p=0,000$ ($p<0,05$). Hal ini menunjukkan paling tidak terdapat perbedaan persentase tingkat kerusakan sel otot jantung mencit. yang bermakna pada 2 kelompok. Tabel 4 uji non-parametrik *Mann-Whitney* menggambarkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna $p=0.000$ ($p<.0.05$) antara Kontrol-Perlakuan 1, Kontrol-Perlakuan 2, Kontrol-Perlakuan 3, Perlakuan 1-Perlakuan 2, dan Perlakuan 1-Perlakuan 3.

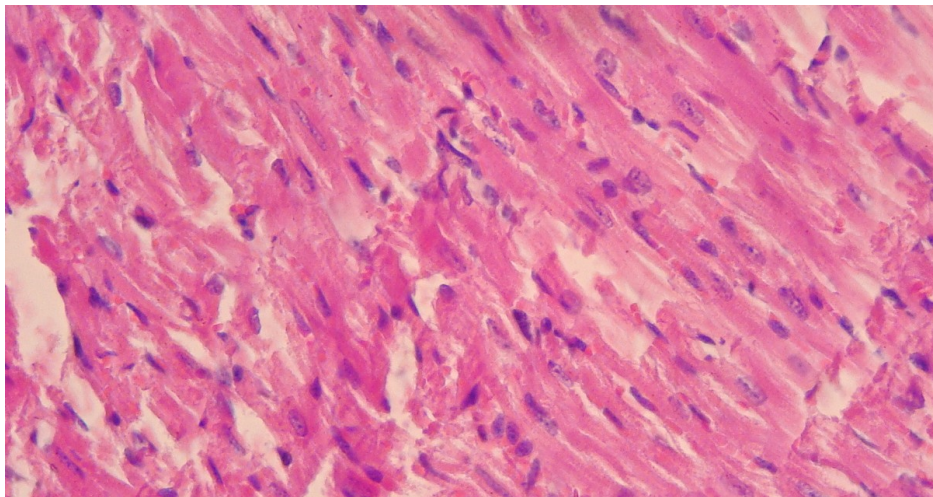
Tabel 4. Nilai p pada uji *Mann-Whitney* antar kelompok

Kelompok	Kontrol	Perlakuan 1	Perlakuan 2
Perlakuan 1	0.000*	-	-
Perlakuan 2	0.000*	0.000*	-
Perlakuan 3	0.000*	0.000*	0.000*

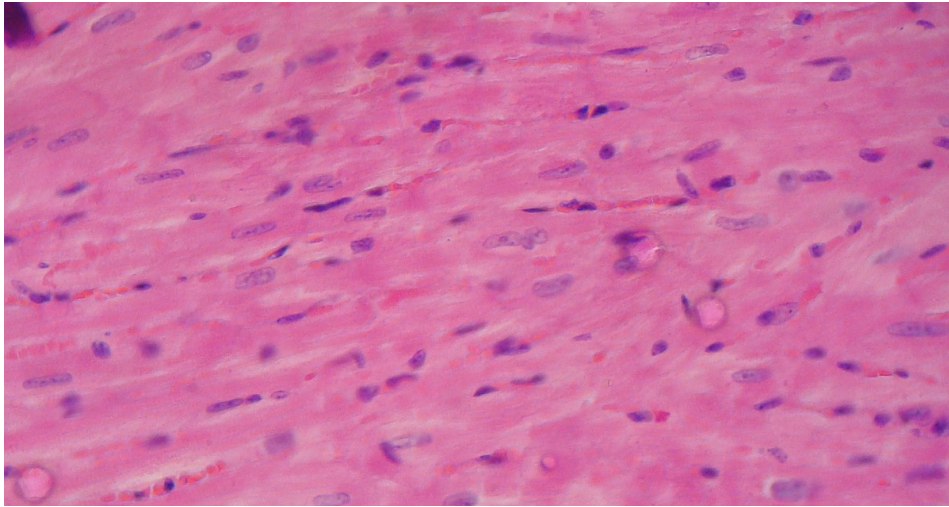
* ada perbedaan yang bermakna ($p<0.05$)

PEMBAHASAN

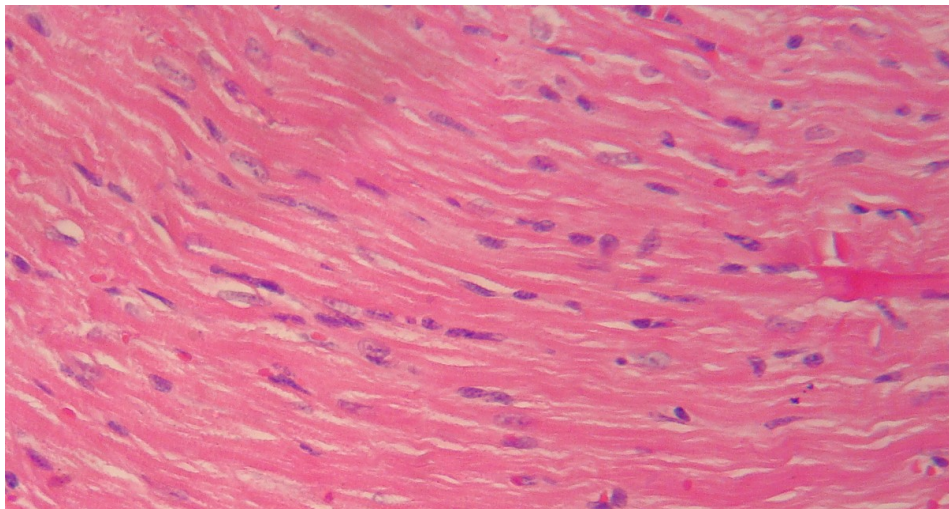
Berdasarkan uji statistik yang telah digunakan, hasil penelitian menunjukkan terdapat perubahan histopatologis sel otot jantung yang bermakna pada semua kelompok uji dan antar kelompok sampel. Kelompok P3 memiliki persentase kerusakan sel otot jantung yang paling tinggi (2,88) dibandingkan dengan P2 (2,38), P1 (0,64), dan kontrol (0,12). Berdasar hipotesis yang telah diajukan, kerusakan yang terjadi ternyata berbeda pada P1 dan P2. Pada P1 tidak hanya terdapat udem, tetapi tampak adanya sedikit kerusakan sel otot jantung yang ditandai dengan perubahan inti sel otot jantung normal menjadi inti piknotik. Pada P2 tampak kerusakan udem dan kerusakan yang semakin meningkat ditandai dengan meningkatnya jumlah inti sel jantung piknotik, tetapi kerusakan ini belum sampai pada tahap nekrosis. Pada P3 tampak kerusakan yang paling besar ditandai dengan adanya udem dan nekrosis sel otot jantung pada setiap lapangan pandang. Perubahan tersebut dapat dilihat pada gambar 1,2,3, dan 4.



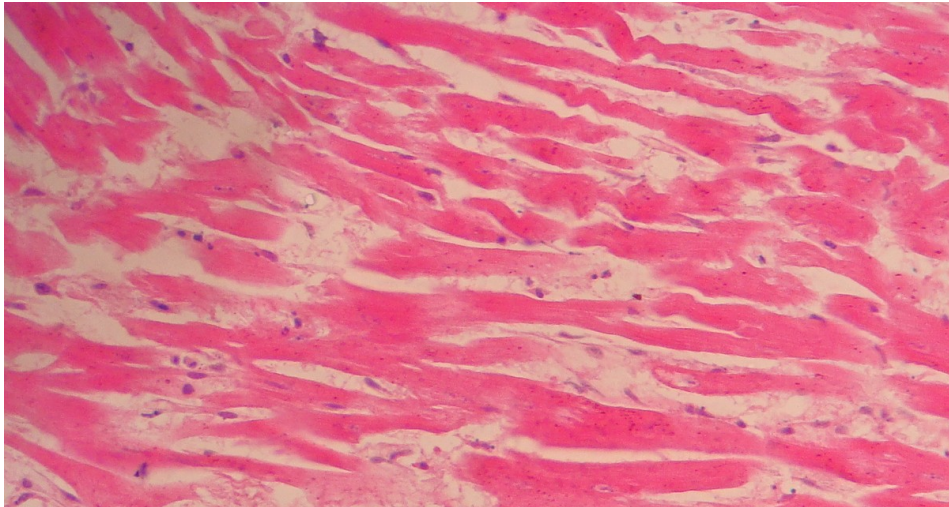
Gambar 1 Gambaran histopatologi pada K dengan perbesaran 400x



Gambar 2. Gambaran histopatologi pada P1 dengan perbesaran 400x



Gambar 3. Gambaran histopatologi pada P2 dengan perbesaran 400x



Gambar 4. Gambaran histopatologi pada P3 dengan perbesaran 400x.

Efek *monocrotophos* terhadap jantung sebenarnya merupakan hasil dari eksitasi dan inhibisi asetilkolin yang terakumulasi pada ganglion, *vasomotor*, dan pusat jantung. Efek ini kemudian diperberat oleh adanya hipoksia, pelepasan *catecholamines*, dan gangguan transport ion. Ludormisky et al.⁵ menyebutkan bahwa terdapat 3 fase pada keracunan jantung: 1. Peningkatan fase simpatis secara terus menerus, 2. Pemanjangan fase parasimpatis yang biasanya diikuti oleh kekurangan oksigen pada darah dan menyebabkan perubahan pada ST-T, dan 3. Pemanjangan fase QT yang biasanya diikuti *ventrikular tachycardia* dan *ventrikular fibrillation*.⁵

Pada penelitian ini ditemukan gambaran histopatologi berupa kerusakan sel otot jantung yang semakin meningkat seiring bertambahnya dosis *monocrotophos* yang diberikan. Mekanisme yang menyebabkan perubahan gambaran histopatologi sel otot jantung sebenarnya juga masih belum jelas. Tetapi, ada pendapat yang mengatakan bahwa pada fase 2 yaitu pemanjangan fase

parasimpatis berupa perubahan siklus ST-T merupakan penyebab dari perubahan ini.⁶ Pemanjangan parasimpatis dapat menyebabkan kejangnya arteri coronaria.⁶ Hal ini bila berlanjut bisa berakibat terjadinya infark pada sel otot jantung.⁶ Terjadinya infark mengakibatkan menurunnya kerja jantung yang ditandai perubahan siklus ST-T pada stadium akut.⁶ Meningkatnya dosis yang dieberikan mengakibatkan kerusakan yang dihasilkan oleh infark semakin besar, dimana pada perlakuan 3, hampir semua sel mengalami kerusakan yang parah.⁶

Penelitian selanjutnya hendaknya dilakukan dengan melihat dari enzim jantung dan dari EKG. Troponin mempunyai spesifisitas yang tinggi terhadap jaringan jantung dan tidak terdapat pada darah orang yang sehat. Troponin tidak hanya dilepaskan setelah mengalami infark akut, tetapi juga sewaktu jantung mengalami luka. EKG digunakan untuk melihat perubahan aktivitas kelistrikan jantung yang diakibatkan oleh *monocrotophos*.

KESIMPULAN

Pemberian *monocrotophos* dengan dosis bertingkat mengakibatkan peningkatan kerusakan sel otot jantung.

SARAN

Penelitian selanjutnya diusulkan untuk menggunakan EKG agar bisa membandingkan perubahan siklus jantung dengan perubahan gambaran histopatologis jantung dan dengan melihat dari enzim jantung agar bisa membandingkan perubahan enzim jantung dengan perubahan gambaran

histopatologis otot jantung. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai *monocrotophos* terhadap organ lain agar dapat mengetahui dan membandingkan mekanisme kerja dari *monocrotophos* terutama untuk organ jantung.

UCAPAN TERIMAKASIH

Terimakasih kepada Dr.Dra.Henna Rya Abdurachim,Apt.MES selaku ketua penguji Karya Tulis Ilmiah, dr. Bambang Endro Putranto, SpPA(K) selaku penguji Karya Tulis Ilmiah, dr.Santosa,SpF selaku dosen pembimbing Karya Tulis Ilmiah, Saebane,SKM,M.Kes dan dr.Indra,SpPA atas bimbingannya, seluruh Staf Laboratorium Patologi Anatomi RS Karyadi, staff laboratotium biokimia FK UNDIP, dan staff laboratorium MIPA FK UNES serta keluarga, teman-teman satu kelompok, serta pihak - pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu - persatu, sehingga penelitian ini dapat terselesaikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Oginawati.K, Toksikologi Pestisida dalam, Toksikologi Lingkungan, Yogyakarta, Universitas Gadjah Mada; 2003.
2. Anonymus. EXTTOXNET(Extension Toxicology Network):
monocrotophos [Internet], [Cited 2009 Desember 28]. Available from : .
<http://exttoxnet.orst.edu/pips/monocrot.htm>

3. Dorland. Kamus Kedokteran; editor Bahasa Indonesia dr. Huriawati Hartano, et al. Edisi 29. Jakarta:EGC; 2006
4. Guyton, Arthur C. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran; editor Bahasa Indonesia dr. Irawati Setiawan. Edisi 9. Jakarta:EGC; 2006. p133,146-148
5. Ludormisky A, Klein H, Sarelli P, Becker B, Hoffman S, Taitelman U, Barzilai J, Lang R, David D, DiSegni E, Kaplinsky E. QT prolongation and polymorphous (“Torsade de Pointes”) ventricular arrhythmias associated with organophosphorus insecticides poisoning. Am J Cardiol 1982; 49:1654-1658
6. Anand S, Sujrit S, Uma NS, Ashis B, Yash PS. Cardiac abnormalities in acute organophosphate poisoning.2009;47:230-235. Discussion; p. 233