



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

*ACUTE TOXICITY TEST OF ORAL ADMINISTRATION OF GRADED DOSE
MONOCROTOPHOS AS MEASURED BY HISTOPATHOLOGIC
APPEARANCE OF BALB/C MICE CEREBRUM*

ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH

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

**THEODORUS KEVIN
G2A 006 187**

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

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

Theodorus Kevin¹, Santosa²

ABSTRAK

Latar Belakang: *Monocrotophos* merupakan salah satu jenis pestisida golongan organofosfat yang sangat berbahaya dan dapat ditemukan dengan mudah di Indonesia. Efeknya adalah inhibitor enzim kolinesterase sehingga mengakibatkan peningkatan jumlah asetilkolin. Keracunan terjadi pada semua rute pemaparan tak terkecuali di otak besar. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan adanya efek toksisitas akut *monocrotophos* terhadap gambaran histopatologis otak besar mencit *Balb/c*.

Metode: Penelitian eksperimental laboratorik dengan *post test only control group design*. Sampel berupa 20 mencit *Balb/c*, yang dibagi secara acak menjadi 4 kelompok serta telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. K merupakan kelompok kontrol tanpa diberi *monocrotophos*, P1 diberi *monocrotophos* $1/10 \times 15$ mg/kgBB, P2 diberi *monocrotophos* 15 mg/kgBB, dan P3 diberi *monocrotophos* 10 x 15 mg/kg BB. Setelah hari ketujuh semua sampel diambil organ otak besarnya untuk dilakukan pemeriksaan histopatologis. Data dideskripsikan dalam bentuk tabel dan gambar, analisa statistik dengan *SPSS for windows 18.0*.

Hasil: Nilai rerata jumlah kerusakan sel otak besar tertinggi pada kelompok P3. Uji *ANOVA* didapatkan perbedaan yang bermakna ($p=0,000$). Uji *Post Hoc* didapatkan perbedaan yang bermakna pada K-P2 ($p=0,000$), K-P3 ($p=0,000$), P1-P2 ($p=0,000$), P1-P3 ($p=0,000$), P2-P3 ($p=0,000$).

Kesimpulan: Pemberian *monocrotophos* dosis bertingkat pada mencit *Balb/c* menyebabkan terjadinya perubahan gambaran histopatologis otak besar. Perubahan struktur histopatologis otak besar yang terlihat berupa sel otak besar yang nekrosis.

Kata kunci: *Monocrotophos*, otak besar

¹ Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

² Staf pengajar Bagian Forensik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

**ACUTE TOXICITY TEST OF ORAL ADMINISTRATION OF GRADED DOSE
MONOCROTOPHOS AS MEASURED BY HISTOPATHOLOGIC
APPEARANCE OF BALB/C MICE CEREBRUM**

Theodorus Kevin¹, Santosa²

ABSTRACT

Background: Monocrotophos is one kind of pesticide in organophosphate group. It is very dangerous and can be found easily in Indonesia. Its effect is inhibition of cholinesterase enzyme that causes the amount of asetylcholine increase. Poisoning occure in all exposure routes, no exception in cerebrum. This study is aimed to proved the effects of acute toxicity of monocrotophos on histopathologic appearance of Balb/c mice cerebrum.

Method: Experimental study with post test only control group design. The samples were 20 Balb/c mice, divided randomly into 4 groups and fulfilled all criterias. K was control group and was not 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 7th days all cerebrum sample were taken out to identify changes in histopathologic. Data was described in table and picture, statistical analysis used SPSS for Windows 18.0.

Result: The highest mean of total cerebrum cells damage was in P3 group. The ANOVA test showed significant difference (0,000). The Post Hoc test showed significant difference in K-P2 ($p=0,000$), K-P3 ($p=0,00,$), P1-P2 ($p=0,000$), P1-P3 ($p=0,000$), P2-P3 ($p=0,000$).

Conclusion: The administered of graded monocrotophos caused change on histopathologic appearance of Balb/c mice cerebrum. The histopathological change in cerebrum was shown as brain cells necrosis.

Keywords: Monocrotophos, cerebrum

¹Medical student of Diponegoro University

²Lecturer Staff at Department of Forensic, Medical Faculty of Diponegoro University

PENDAHULUAN

Di dunia, terdapat 300 juta kasus intoksikasi akut dan serius akibat pestisida dengan tercatat kurang lebih 220.000 kematian tiap tahun. Di negara berkembang insiden keracunan pestisida tiga belas kali lebih tinggi dibandingkan negara industri. Alasan utama tingginya insidensi keracunan akibat pestisida di negara berkembang disebabkan karena kurangnya regulasi yang mengatur registrasi dan penjualan dari pestisida. Di Indonesia, pengetahuan masyarakat yang minim dan kurang tersosialisasinya peraturan pemerintah mengakibatkan insiden keracunan pestisida yang tinggi.^{1,2}

Organofosfat merupakan insektisida yang banyak digunakan dan tidak bisa dipisahkan dengan pergerakan pembangunan terutama dalam bidang pertanian. Tetapi sayangnya dalam dosis tertentu senyawa ini juga berbahaya bagi manusia.³

Salah satu jenis organofosfat yang banyak digunakan dan terdapat di Indonesia adalah *monocrotophos*. *Monocrotophos*, oleh WHO diklasifikasikan ke dalam toksisitas kelas Ib alias sangat berbahaya. Efeknya adalah inhibitor enzim kolinesterase sehingga mengakibatkan peningkatan jumlah asetilkolin. *Monocrotophos* sangat beracun pada semua rute pemaparan. Kematian disebabkan karena kegagalan pernapasan dan blok jantung.^{4,5} Berbagai penelitian eksperimental telah dilakukan untuk melihat seberapa besar dampak keracunan *monocrotophos* terhadap kerusakan organ-organ tubuh. Untuk otak sendiri, banyak penelitian yang dilakukan berupa penilaian inhibitor enzim kolinesterase, namun pengaruh *monocrotophos* terhadap gambaran histopatologis otak masih belum jelas.^{6,7}

Berdasarkan pernyataan di atas, maka perlu dilakukan suatu penelitian dengan permasalahan yaitu apakah terdapat pengaruh pemberian *monocrotophos* dosis bertingkat per oral terhadap gambaran histopatologis otak besar mencit *Balb/c*?

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

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

METODE

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

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah pemberian *monocrotophos* dosis bertingkat per oral berupa skala rasio. Sementara variabel tergantungnya adalah gambaran histopatologis otak besar mencit *Balb/c* berupa skala rasio.

Populasi adalah mencit *Balb/c* betina, umur 8-10 minggu, berat badan 20-25 gram, sehat, tidak ada kelainan anatomis, yang diperoleh dari Laboratorium Biologi Fakultas MIPA Universitas Negeri Semarang (UNNES).

Besar sampel ditentukan berdasarkan kriteria WHO dimana setiap kelompok terdiri atas minimal 5 sampel, sehingga dibutuhkan 20 ekor mencit *Balb/c* betina yang

dibagi dalam 1 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan. Pengambilan sampel dilakukan dengan *simple random sampling*.

Sampel dibagi dalam 4 kelompok perlakuan yang berbeda. Kelompok kontrol (K) tidak diberi *monocrotophos*, perlakuan 1 (P1) diberi *monocrotophos* per oral dengan dosis $\frac{1}{10} \times 15$ mg/kgBB, perlakuan 2 (P2) diberi *monocrotophos* per oral dengan dosis 15 mg/kgBB, dan perlakuan 3 (P3) diberi *monocrotophos* per oral dengan dosis 10×15 mg/kgBB.

Sebelum perlakuan, mencit dipuasakan selama 8 jam. *Monocrotophos* diberikan dengan menggunakan sonde. Pengamatan dilakukan selama 7 hari. Mencit yang tidak mati sampai hari terakhir, dimatikan dengan cara didekapitasi. Kemudian organ otak besar diambil dan dilakukan pembuatan preparat untuk melihat gambaran histopatologisnya.

Setiap mencit dibuat dua preparat jaringan otak besar kemudian dilakukan pembacaan preparat yang sebelumnya telah dikonsultasikan pada bagian Patologi Anatomi FK Undip. Tiap preparat dibaca dalam 10 lapangan pandang dengan perbesaran 400x. Sasaran pembacaan preparat adalah sel otak besar yang telah mengalami kematian atau nekrosis sel. Kemudian dilakukan sistem penilaian yaitu dengan menghitung jumlah sel otak besar yang mengalami nekrosis.

Data yang diperoleh diolah dengan program komputer SPSS 18.0 dan dilihat kurva distribusi datanya dengan uji *Shapiro Wilk*. Didapatkan distribusi data normal ($p > 0,05$), tetapi varians data tidak normal ($p < 0,05$) sehingga perlu dilakukan transformasi data. Setelah ditransformasi, varians data menjadi normal ($p > 0,05$),

kemudian dilakukan uji parametrik *One Way Anova* lalu dilanjutkan dengan uji analisis *Post Hoc*.

- a) Jika $p < 0,05$; maka ada perbedaan yang bermakna
- b) Jika $p > 0,05$; maka tidak ada perbedaan yang bermakna

HASIL

Pengamatan dalam penelitian ini dilakukan selama 7 hari, yaitu setiap 1 jam pada 2 hari pertama dan 1 hari sekali pada hari ketiga sampai hari terakhir. Tidak ada sampel yang dieksklusi sampai hari terakhir pengamatan. Setelah semua sampel mati kemudian diambil organ otak besarnya untuk dibuat sediaan prepat histopatologis dan dilakukan penghitungan jumlah sel otak besar yang mengalami nekrosis dengan menggunakan mikroskop cahaya pada perbesaran 400x.

Tabel 1 menampilkan rerata dan standar deviasi (SD) jumlah sel otak besar yang mengalami nekrosis yang dihitung pada 10 lapangan pandang.

Tabel 1. Mean dan Standar Deviasi (SD) tiap kelompok perlakuan

Kelompok Perlakuan	Jumlah sel otak besar yang mengalami nekrosis	
	Rerata (SD)	
Kontrol	84,6 (6,07)	
Perlakuan 1	88,6 (10,78)	
Perlakuan 2	314,2 (27,69)	
Perlakuan 3	398,8 (22,20)	

Pada gambaran histopatologis otak besar mencit *Balb/c*, rerata tertinggi terdapat pada kelompok P3 (398,8) dan rerata terendah terdapat pada kelompok

kontrol (84,6), dimana terdapat peningkatan rerata jumlah sel otak besar yang mengalami nekrosis dari kelompok kontrol sampai dengan kelompok P3.

Data jumlah sel otak besar yang mengalami nekrosis dengan menggunakan uji normalitas *Shapiro-Wilk* dan didapatkan bahwa distribusi data normal ($p>0,05$). Selanjutnya dilakukan analisis dengan uji *One Way ANOVA*, dan didapatkan bahwa varian data tidak normal ($p<0,05$). Setelah dilakukan transformasi data, varian data menjadi normal ($p>0,05$) sehingga hasil uji ANOVA bernilai valid.

Uji *One Way ANOVA* pada nilai jumlah sel otak besar yang mengalami nekrosis didapatkan perbedaan yang bermakna ($p<0,05$). Hal ini menunjukkan paling tidak terdapat perbedaan jumlah sel otak besar yang mengalami nekrosis yang bermakna pada 2 kelompok. Tabel 2 menampilkan hasil uji *Post Hoc* yang menggambarkan bahwa terdapat perbedaan bermakna ($p<0,05$) antara kelompok K-P2, K-P3, P1-P2, P1-P3, P2-P3.

Tabel 2. Hasil uji *Post Hoc* pada setiap kelompok

Kelompok	Kontrol	Perlakuan 1	Perlakuan 2
Perlakuan 1	0,584		
Perlakuan 2	0,000*	0,000*	
Perlakuan 3	0,000*	0,000*	0,000*

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

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini ditemukan perubahan gambaran histopatologis yaitu nekrosis sel otak besar yang dapat berupa inti piknotik, karioreksis, maupun kariolisis. Rerata jumlah kerusakan sel otak besar tersebut semakin meningkat dengan bertambahnya dosis *monocrotophos* yang diberikan. Jumlah kerusakan paling besar terdapat pada kelompok perlakuan 3 yang diberi dosis 10 kali dari dosis letal. Hasil pengolahan data perhitungan jumlah kerusakan sel antara kelompok kontrol dan perlakuan 1 menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna dikarenakan dosis yang diberikan pada kelompok perlakuan 1 hanya sepersepuluh dari dosis letal sehingga belum mengakibatkan dampak kerusakan sel yang parah.

Hasil penghitungan pada kelompok kontrol ditemukan gambaran nekrosis sel otak besar dengan nilai rerata (SD) yaitu 84,6(6,07). Hal ini dapat disebabkan kerusakan pada otak sebelum mencit diambil menjadi sampel yang tidak dapat diketahui karena tidak dilakukan pemeriksaan terhadap otak mencit sebelumnya. Hal ini bisa juga karena faktor-faktor yang mempengaruhi hasil penelitian seperti pemberian pakan dan minum yang kurang sesuai standar dan kurang bervariasi, kondisi kandang yang kurang ideal, faktor stress mencit, pengaruh zat atau penyakit lain, serta faktor internal lain seperti daya tahan dan kerentanan mencit.

Penelitian mengenai efek organofosfat pada otak menunjukkan bahwa organofosfat mampu menghambat sintesis DNA, mitosis, perkembangan neuron dan replikasi sel saraf serta diferensiasi. Organofosfat juga menghambat replikasi dari sel

glia, gliogenesis dan diferensiasi sel glioma serta mengganggu bentuk normal dari perkembangan sel glia.^{8,9}

Perubahan histopatologis pada sel-sel korteks serebri akibat paparan organofosfat yang banyak dilaporkan adalah nekrosis sel dan vakuolisasi sel. Pada pemeriksaan bagian otak depan dan otak belakang ditemukan vakuolisasi sitoplasma, pembesaran ruang interseluler dan munculnya kelompok sel nekrosis dalam jumlah yang signifikan. Pengamatan dari sel piknotik menunjukkan adanya kerusakan DNA dan hal itu banyak terjadi ketika sel terpapar zat-zat toksik. Gangguan pemaparan ini pada akhirnya akan mengakibatkan kematian sel.⁹

Nekrosis merupakan kematian sel atau jaringan akibat jejas saat individu masih hidup. Nekrosis dapat mendadak atau akut tanpa didahului berbagai tahap kemunduran sel. Gambaran mikroskopis sel nekrosis yaitu bentuk sel masih tampak, inti sel dapat kabur atau hilang (kariolisis), atau tampak fragmentasi sebagai butir kecil dalam sitoplasma akibat proses karioreksis dan dapat pula berubah menjadi gumpalan kecil hiperkromatik yang disebut piknotik.¹⁰

SIMPULAN

Terdapat perubahan gambaran histopatologis otak besar mencit *Balb/c* setelah diberi *monocrotophos* dosis bertingkat per oral. Terjadi kerusakan berupa nekrosis sel akibat pemberian *monocrotophos* dosis bertingkat per oral. Terjadi peningkatan jumlah nekrosis sel otak besar mencit *Balb/c* sesuai dengan peningkatan dosis *monocrotophos* yang diberikan.

SARAN

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian *monocrotophos* pada area-area lain di otak.
2. Perlu dilakukan penelitian pengaruh pemberian *monocrotophos* pada otak dengan dosis yang lebih bervariasi dan waktu pengamatan yang lebih lama.
3. Perlu dilakukan penelitian pengaruh pemberian suplemen antioksidan vitamin C dan E untuk mengetahui apakah terdapat efek protektif pada otak.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis memanjatkan puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas terlaksananya penelitian dan penulisan KTI ini dengan baik. Penulis juga mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. dr. Santosa, Sp.F selaku dosen pembimbing atas bantuannya selama pelaksanaan KTI ini.
2. Bapak Saebani, SKM, M.Kes, atas bimbingannya selama pelaksanaan KTI.
3. Dr. Dra. Henna Rya Abdurachim, Apt. MES, selaku ketua penguji proposal penelitian KTI.
4. Kepala Bagian dan seluruh staf Bagian Patologi Anatomi, staf Laboratorium Patologi Anatomi, staf Bagian Biokimia, staf Bagian Parasitologi, serta staf laboratorium MIPA Unnes.
5. Keluarga tercinta, teman-teman 1 kelompok, beserta segenap pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu-persatu, sehingga penelitian ini dapat terselesaikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Carbamate Pesticide. Geneva: WHO; 1986.
2. Barile FA. Clinical Toxicology Principles And Mechanisms, Washington DC: CRC Press.
3. Dahlan, Sofwan. Keracunan Organophosphate [Thesis]. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro; 1998.
4. Anonymous. EXTOXNET (Extension Toxicology Network): *Monocrotophos* [Internet], [Cited 2009 Desember 10]. Available from:
<http://extoxnet.orst.edu/pips/monocrot.htm>
5. Anonymous. Wikipedia : *Monocrotophos* [Internet], [Cited 2009 Desember 5]. Available from: <http://en.wikipedia.org/wiki/Monocrotophos>
6. Raflizar. Cermin Dunia Kedokteran No. 131: Gejala Klinis dan Patologi Anatomi Mencit Akibat Diazinon; 2001.
7. Hend RW, Gellatly JBM. Toxicity studies on the insecticide Azodrin: a five week feeding study in mice; 1979.
8. Budiyanto A,dkk. Ilmu kedokteran forensik. Bagian Kedokteran Forensik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 1997.
- 9 Ghada G, Sahar M. Neurotoxic Effects of Chlorpyrofos and the Possible Protective Role of Antioxidant Supplements: an Experimental Study. Journal of Applied Sciences Research. 2009; 5(9): 1218-1222.
10. Sarjadi. Patologi Umum. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro; 2001.