



**PENGARUH PEMBERIAN *PROPOXUR* DOSIS BERTINGKAT
PER ORAL TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGIS
PARU-PARU MENCIT *BALB/C***

ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH

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

Oleh :

**NIKOLAS RAPHON SIDABALOK
G2A 002 121**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG**

2008

LEMBAR PENGESAHAN

PENGARUH PEMBERIAN *PROPOXUR* DOSIS BERTINGKAT PER ORAL TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGIS PARU-PARU MENCIT *BALB/C*

Yang disusun oleh :

Nikolas Raphon Sidabalok

G2A 002 121

Telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Artikel Karya Tulis Ilmiah
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro pada tanggal 14 Agustus 2008
dan telah diperbaiki sesuai dengan saran-saran yang diberikan.

TIM PENGUJI ARTIKEL

Penguji,

Pembimbing,

dr. Arif Rahman S, MSi.Med, Sp.F, SH

dr. Gatot Soeharto, Sp.F, M.Kes, SH

NIP. 140 370 013

NIP. 131 610 341

Ketua Penguji,

dr. Udadi Sadhana M.Kes, Sp.PA

NIP. 131 967 650

**CORRELATION OF ORAL ADMINISTRATION OF MULTILEVEL DOSES
PROPOXUR ON HISTOPATHOLOGICAL APPEARANCE OF BALB/C
MICE LUNGS**

Nikolas R. Sidabalok¹⁾, Gatot Soeharto²⁾
Semarang, Indonesia

Background: *Although it has been well-known that propoxur can make respiratory depression, the propoxur effect in the lungs is still not clear.*

Objective: *My purpose was to value the correlation of histopathological appearance on Balb/c mice lungs with oral administration of multilevel doses Propoxur.*

Methods: *Data were achieved after observing each groups: Control group, P1 group, P2 group, and P3 group, a post test only control group study of experiment.*

Results: *There were significant differences between groups ($p = 0,000$), but neither P1 group – P2 group ($p = 0,108$) nor P2 group – P3 group ($p = 0,100$) nor P3 group – P1 group ($p = 0,746$) showed any significant difference of the changes of histopathological appearances of Balb/c mice lungs.*

Limitations: *My results are based on subjective observer sight.*

Conclusion: *Propoxur caused histopathological appearances of Balb/c mice lungs change, but there was no significant changes in administering multilevel doses.*

Keywords: *propoxur, multilevel doses, histopathology of lungs.*

¹⁾ Medical student of Diponegoro University, Semarang.

²⁾ Lecturer Staff at Departement of Forensic, Medical Faculty of Diponegoro University, Semarang.

PENGARUH PEMBERIAN *PROPOXUR* DOSIS BERTINGKAT PER ORAL TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI PARU-PARU MENCIT *BALB/C*

Nikolas R. Sidabalok¹⁾, Gatot Soeharto²⁾
Semarang, Indonesia

Latar Belakang: Meskipun diketahui bahwa *propoxur* menimbulkan depresi pernapasan, pengaruh *propoxur* terhadap paru-paru masih belum jelas.

Tujuan: Tujuan penelitian saya adalah untuk menilai pengaruh gambaran histopatologis paru-paru mencit *Balb/c* dengan pemberian oral *propoxur* dosis bertingkat.

Metode: Data diperoleh setelah melakukan pengamatan terhadap masing-masing kelompok perlakuan: kelompok Kontrol, kelompok P1, kelompok P2, dan kelompok P3, sebuah penelitian yang menggunakan *post test only control group design*.

Hasil: Terdapat perbedaan bermakna antar kelompok ($p = 0,000$), tetapi untuk kelompok P1 – kelompok P2, kelompok P2 – kelompok P3, dan kelompok P3 – kelompok P1 tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna terhadap perubahan gambaran histopatologis paru-paru mencit *Balb/c*.

Kelemahan: Hasil penelitian saya bergantung pada pengamatan subyektif.

Kesimpulan: *Propoxur* mengakibatkan perubahan gambaran histopatologis paru-paru mencit *Balb/c*, tetapi pada pemberian dosis bertingkat tidak mengakibatkan perubahan bermakna.

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

¹⁾ Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang.

²⁾ Staf Pengajar Bagian Forensik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang.

PENDAHULUAN

Industri obat nyamuk di Indonesia berkembang pesat karena iklim tropis menyebabkan suburnya perkembang biakan nyamuk, sehingga Indonesia menjadi salah satu pasar potensial dalam memasarkan produk racun pembunuh nyamuk.¹ Minimnya pengetahuan masyarakat terhadap penggunaan yang aman dari bahan kimia beracun dan berbahaya, seperti insektisida, dan tidak tegasnya pemerintah dalam menerapkan peraturan yang terkait dengan masalah penggunaan insektisida, menyebabkan angka kematian akibat penyalahgunaan insektisida tinggi.¹

Golongan karbamat adalah salah satu jenis insektisida yang banyak digunakan, terutama *propoxur*, karena sangat mudah diperoleh.² *Propoxur* digolongkan sebagai racun kelas menengah, menempati ranking keempat dari sebelas bahan kimia paling berbahaya.³

Kematian akibat *propoxur* disebabkan oleh kegagalan pernapasan dan blok jantung.⁴ Meskipun sudah diketahui bahwa *propoxur* menimbulkan depresi pernapasan, tetapi pengaruh *propoxur* terhadap paru-paru masih belum jelas.

Berdasarkan pernyataan diatas, maka perlu dilakukan suatu penelitian dengan rumusan masalah yaitu apakah terdapat pengaruh pada gambaran histopatologis paru-paru mencit *Balb/c* dengan pemberian *propoxur* dosis bertingkat per oral?

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

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

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 Januari 2008 hingga Juni 2008 di Laboratorium Biokimia FK Undip dan Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit dr. Kariadi Semarang.

Obyek dalam penelitian ini adalah mencit *Balb/c* betina, keturunan murni, umur 8-10 minggu, berat badan 20-25 gram, sehat, tidak ada abnormalitas anatomis, yang diperoleh dari Pusat Veterinaria Farma, Surabaya dan dilakukan adaptasi pakan selama seminggu di Laboratorium Biokimia FK Undip. Sampel tidak diikutsertakan apabila sakit (gerakan tidak aktif) selama masa adaptasi. Dalam upaya memperoleh sampel yang homogen, peneliti mendapatkan problema disebabkan tidak diketahuinya tingkat kekebalan tubuh masing-masing mencit dalam menetralsir racun.

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 satu kelompok kontrol dan tiga kelompok perlakuan.

Untuk menghindari bias karena faktor variasi umur dan berat badan maka pengambilan sampel dilakukan dengan teknik *single blind*.⁵ Adapun faktor bias

dalam penelitian ini, yaitu: dosis pemberian *propoxur* yang kurang akurat dan homogen, mencit terluka saat disonde, mencit tidak mati setelah perlakuan, pengamatan subyektif saat pembacaan preparat.

Sampel dibagi dalam empat kelompok perlakuan yang berbeda. Kelompok Kontrol (K): tidak diberi perlakuan; Kelompok Perlakuan 1 (P1): diberi $\frac{1}{2}$ x 95 mg/kgBB *propoxur*; Kelompok Perlakuan 2 (P2): diberi 95 mg/kgBB *propoxur*; Kelompok Perlakuan 3 (P3): diberi 2 x 95 mg/kgBB *propoxur*.

Setelah perlakuan, mencit dimatikan dengan cara dislokasi *cervix*. Kemudian organ paru-paru diambil dan diolah mengikuti metode baku histologis dengan pewarnaan HE. Setiap paru-paru dibuat menjadi 2 preparat yang terdiri dari berbagai sisi potongan, kemudian masing-masing preparat diamati dibawah mikroskop dalam 10 lapangan pandang, yaitu pada keempat sudut dan bagian tengah preparat, dengan perbesaran 100x. Sasaran yang dibaca adalah persentase kerusakan dinding alveoli atau bronkiolus respiratorius yang diakibatkan edema jaringan maupun emfisema kompensatoar, dinyatakan dengan kriteria yang dapat dilihat pada tabel 1:

Tabel 1. Kriteria penilaian persentase kerusakan dinding alveoli atau bronkiolus respiratorius.

Tingkat kerusakan	Skor
tidak terjadi kerusakan	0
kerusakan dinding < 25 %	1
kerusakan dinding 25 % - 50 %	2
kerusakan dinding 50 % - 75 %	3
kerusakan dinding 75 % - 100 %	4

Data yang dikumpulkan merupakan data primer hasil pengamatan mikroskopis paru-paru mencit *Balb/c*. Variabel bebas berskala numerik berupa kelompok K-P3. Variabel tergantung berskala ordinat berupa persentase kerusakan dinding alveoli atau bronkiolus respiratorius pada paru-paru mencit. Data yang diperoleh diolah dengan program komputer *SPSS 15.0 for Windows* dan dilihat kurva distribusi datanya dengan uji *One-Sample Kolmogorov Smirnov Test*. Kemudian bila didapatkan distribusi data yang normal sehingga dilakukan uji beda dengan menggunakan uji parametrik *One Way Anova*, lalu dilanjutkan dengan menggunakan uji statistic *Post Hoc*.⁶

HASIL PENELITIAN

Dari penelitian ini diperoleh data yaitu jumlah mencit pada masing-masing perlakuan berdasarkan skor kerusakan dinding alveoli maupun bronkiolus respiratorius. Dari data *SPSS 15.00 for Windows* didapatkan hasil :

Tabel 2. Data statistik tingkat kerusakan dinding alveoli atau bronkiolus respiratorius

Kelompok	Mean	Median	SD	Minimum	Maximum
K	0,2280	0,2300	0,01789	0,20	0,25
P1	0,3780	0,3800	0,01789	0,35	0,40
P2	0,5080	0,5300	0,07727	0,38	0,58
P3	0,4580	0,4300	0,13312	0,33	0,65
Total	0,3930	0,3800	0,13015	0,20	0,65

Selanjutnya semua data diuji distribusi datanya dengan uji normalitas *One-Sample Kolmogorov Smirnov Test*, dan didapatkan hasil distribusi data

normal dengan nilai $p = 0,625$ dimana $p > 0,05$ berarti sebaran data normal. Lalu dilanjutkan dengan uji parametrik *One Way Anova*, serta uji beda *Post Hoc*.

Dari uji parametrik *One Way Anova* didapatkan perbedaan bermakna antar kelompok dengan nilai $p = 0,000$; dimana $p < 0,05$ berarti terdapat perbedaan bermakna.

Dari uji beda *Post Hoc* didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok: K dengan P1 ($p = 0,047$), K dengan P2 ($p = 0,000$), dan K dengan P3 ($p = 0,002$); dimana $p < 0,05$ berarti terdapat perbedaan bermakna. Dari uji beda *Post Hoc* juga didapatkan tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok: P1 dengan P2 ($p = 0,108$), P2 dengan P3 ($p = 0,100$), dan P3 dengan P1 ($p = 0,746$); dimana $p < 0,05$ berarti tidak ada perbedaan bermakna.

PEMBAHASAN

Pemberian propoxur secara oral pada mencit Balb/c mengakibatkan timbulnya kerusakan paru-paru berupa kerusakan dinding alveoli atau bronkioli respiratorius yang disebabkan oleh edema paru-paru maupun emfisema kompensatoar pada seluruh kelompok perlakuan (P1, P2, P3). Kelompok P3 memiliki derajat kerusakan terberat dibandingkan dengan kelompok perlakuan yang lain. Kelompok P2 memiliki derajat kerusakan lebih berat dibandingkan dengan kelompok P1. Kelompok P1 memiliki derajat kerusakan yang paling ringan.

Hasil penelitian menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antara kelompok kontrol dan seluruh perlakuan. Hal ini disebabkan karena pemberian

propoxur mengakibatkan dampak langsung pada paru-paru berupa edema pulmonum, yang berakibat rusaknya dinding-dinding unit fungsional paru-paru.⁷

Apakah etiologi dari edema pulmonum? Ada 3 kemungkinan yang paling mendekati: (1) peningkatan permeabilitas endotel kapiler paru-paru akibat sekunder dari toksisitas *propoxur* atau dari hipoksia; (2) neurogenik; dan (3) aspirasi dari sekresi bronkhus.⁸

Namun, pada hasil penelitian didapatkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna yang terjadi antar kelompok perlakuan. Hal ini disebabkan oleh beberapa kemungkinan, antara lain: faktor kesehatan tubuh, umur, habituasi; adisi, sinergisme, dan antagonisme dari *propoxur* itu sendiri.⁹

KESIMPULAN

Pemberian *propoxur* mengakibatkan perubahan struktur histopatologis paru-paru mencit *Balb/c*, tetapi pada pemberian dosis secara bertingkat tidak mengakibatkan perubahan yang bermakna.

SARAN

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pengaruh pemberian *propoxur* 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 *propoxur* 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 kepada Kepala Bagian & Staf Kedokteran Forensik Undip, khususnya kepada dr. Gatot Soeharto, Sp.F, M.Kes, SH selaku dosen pembimbing karya tulis ilmiah penulis. Ucapan terima kasih juga ditujukan kepada Kepala Bagian & Staf Patologi Anatomi Undip terutama untuk dukungan dan konsultasi yang diberikan selama pengerjaan karya tulis. Penulis tidak lupa menyampaikan terima kasih kepada Kepala Bagian & Staf Biokimia Undip terutama untuk penyediaan tempat diadakannya penelitian. Ucapan terima kasih penulis juga tertuju kepada segenap Staf Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit dr. Kariadi serta seluruh pihak yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

- a. Padilla S., *The Neurotoxicity of Cholinesterase-Inhibiting Insecticides: Past and Present Evidence Demonstrating Persistent Effects. Inhalation Toxicology* 7:903-907, 1995.
- b. Available from URL:
<http://chemcareasia.wordpress.com/2007/03/15/hazard-alerts-propoxursangan-dichlorvos-yang-belum-terjamah/>
- c. Prasajo JFX. Kematian Karena Keracunan *Baygon* Suatu Tinjauan Kasus di Laboratorium Ilmu Kedokteran Karya Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Tahun 1987-1991. Semarang : Universitas Diponegoro, 1993.
- d. Indiana Relative Chemical Hazard Score. *Indiana Clean Manufacturing Technology and Safe Materials Institute. (Updated 5/22/02) Available from* URL:
http://www.ecn.purdue.edu/CMTI/Pollution_Prevention_Progress_Measurement_Method/
- e. Budiyanto Arif, dkk. Ilmu Kedokteran Forensik: Bagian Kedokteran Forensik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta. 1997.
- f. Sumartono, Wasis. Metodologi Penelitian Kesehatan. Jakarta: PT Gramedia printing group, 1997.
- g. Tjokonegara A, Sudarsono S. Metodologi Penelitian Bidang Kedokteran. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 1999.

- h. Alan T. Remaley, David G. Hicks, Michael D. Kane, dan Leslie M. Shaw. *Laboratory Assessment of Poisoning with a Carbamate Insecticide. Clinical Chemistry*, Vol. 34, No. 9, 1988.
- i. Brian G. Salisbury, Charles F. Tate, Jr. dan John E. Davies. *Baygon-Induced Pulmonary Edema. Chest* 1974;65;455-457.
Downloaded from chestjournal.org on June 29, 2008.
The online version of this article, along with updated information and services can be found online on the World Wide Web at: <http://chestjournal.org/cgi/content/abstract/65/4/455>
- j. Ganiswarna S. G., dkk. *Farmakologi dan Terapi: Gaya Baru*, Jakarta. 1999.

Lampiran 1

Tabel 1. Hasil skoring tingkat kerusakan dinding alveoli atau bronkiolus respiratorius

Kelompok	Lapangan Pandang										Total skor
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
K ₁	1	0	0	1	0	1	2	0	1	2	8
K ₂	0	1	1	1	2	2	0	1	0	2	10
K ₃	1	2	0	1	0	0	2	2	0	1	9
K ₄	2	1	0	0	0	1	1	2	1	1	9
K ₅	1	1	1	2	1	0	0	2	1	0	9
P1 ₁	1	1	1	1	2	1	2	2	2	2	15
P1 ₂	2	1	1	2	2	1	2	2	1	1	15
P1 ₃	1	1	3	2	2	2	1	1	1	2	16
P1 ₄	2	1	1	2	2	1	1	1	1	2	14
P1 ₅	1	1	1	1	3	2	1	1	2	2	15
P2 ₁	2	1	3	3	1	1	3	4	2	1	21
P2 ₂	2	1	1	1	1	3	4	2	3	4	22
P2 ₃	1	1	2	1	1	3	1	4	3	3	20
P2 ₄	4	3	2	2	3	3	1	1	1	3	23
P2 ₅	2	2	2	2	1	1	2	1	1	1	15
P3 ₁	3	1	1	1	1	3	2	1	3	1	17
P3 ₂	1	3	2	3	4	3	2	1	4	3	26
P3 ₃	2	1	3	3	4	2	3	1	1	1	21
P3 ₄	1	1	1	1	2	1	2	1	2	2	14
P3 ₅	1	3	2	0	1	0	2	1	2	1	13

Lampiran 2

Hasil Uji Statistik

Tabel 2.1 Data Deskriptif tingkat kerusakan dinding alveoli atau bronkiolus respiratorius

			Statistic	Std. Error	
K	Mean		.2280	.00800	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	.2058		
		Upper Bound	.2502		
	5% Trimmed Mean		.2283		
	Median		.2300		
	Variance		.000		
	Std. Deviation		.01789		
	Minimum		.20		
	Maximum		.25		
	Range		.05		
	Interquartile Range		.03		
	Skewness		-.821		.913
	Kurtosis		2.363		2.000
P1	Mean		.3780	.00800	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	.3558		
		Upper Bound	.4002		
	5% Trimmed Mean		.3783		
	Median		.3800		
	Variance		.000		
	Std. Deviation		.01789		
	Minimum		.35		
	Maximum		.40		
	Range		.05		
	Interquartile Range		.03		
	Skewness		-.821		.913
	Kurtosis		2.363		2.000
P2	Mean		.5080	.03455	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	.4121		
		Upper Bound	.6039		
	5% Trimmed Mean		.5111		
	Median		.5300		
	Variance		.006		
	Std. Deviation		.07727		
	Minimum		.38		
	Maximum		.58		
	Range		.20		
	Interquartile Range		.13		
	Skewness		-1.481		.913
	Kurtosis		2.475		2.000
P3	Mean		.4580	.05953	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	.2927		
		Upper Bound	.6233		
	5% Trimmed Mean		.4544		
	Median		.4300		
	Variance		.018		
	Std. Deviation		.13312		
	Minimum		.33		
	Maximum		.65		
	Range		.32		
	Interquartile Range		.25		
	Skewness		.719		.913
	Kurtosis		-.870		2.000

Tabel 2.2 Uji Normalitas

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		index
N		20
Normal Parameters(a,b)	Mean	.3930
	Std. Deviation	.13015
Most Extreme Differences	Absolute	.140
	Positive	.140
	Negative	-.104
Kolmogorov-Smirnov Z		.625
Asymp. Sig. (2-tailed)		.829

a Test distribution is Normal.
b Calculated from data.

Tabel 2.3 Uji Parametrik *One Way Anova* untuk tingkat kerusakan dinding alveoli atau bronkhiolus respiratorius

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.225	3	.075	12.303	.000
Within Groups	.097	16	.006		
Total	.322	19			

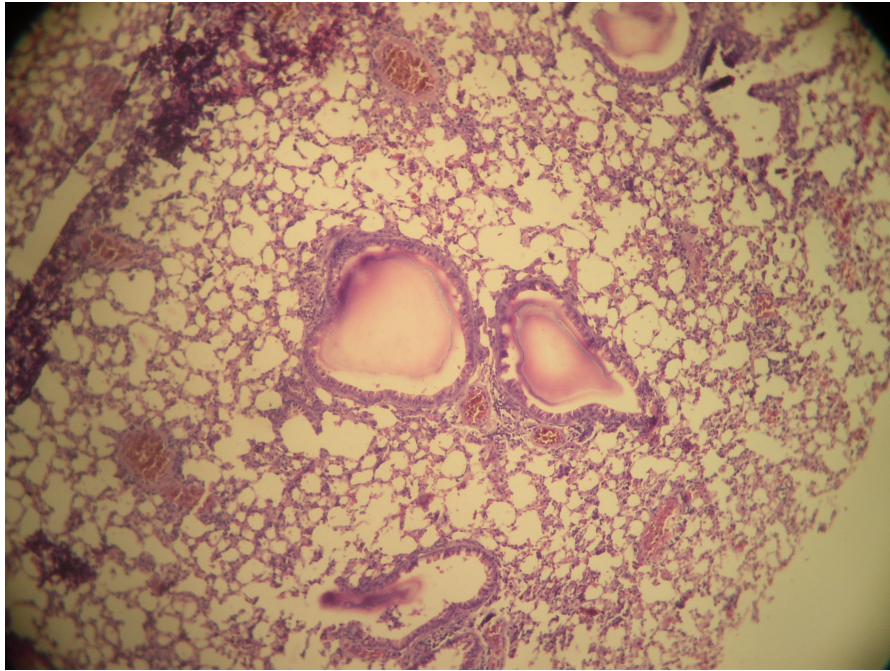
Tabel 2.4 Uji Beda *Post Hoc*

(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
K	P1	-.15000(*)	.04933	.047	-.2984	-.0016
	P2	-.28000(*)	.04933	.000	-.4284	-.1316
	P3	-.23000(*)	.04933	.002	-.3784	-.0816
P1	K	.15000(*)	.04933	.047	.0016	.2984
	P2	-.13000	.04933	.108	-.2784	.0184
	P3	-.08000	.04933	.746	-.2284	.0684
P2	K	.28000(*)	.04933	.000	.1316	.4284
	P1	.13000	.04933	.108	-.0184	.2784
	P3	.05000	.04933	1.000	-.0984	.1984
P3	K	.23000(*)	.04933	.002	.0816	.3784
	P1	.08000	.04933	.746	-.0684	.2284
	P2	-.05000	.04933	1.000	-.1984	.0984

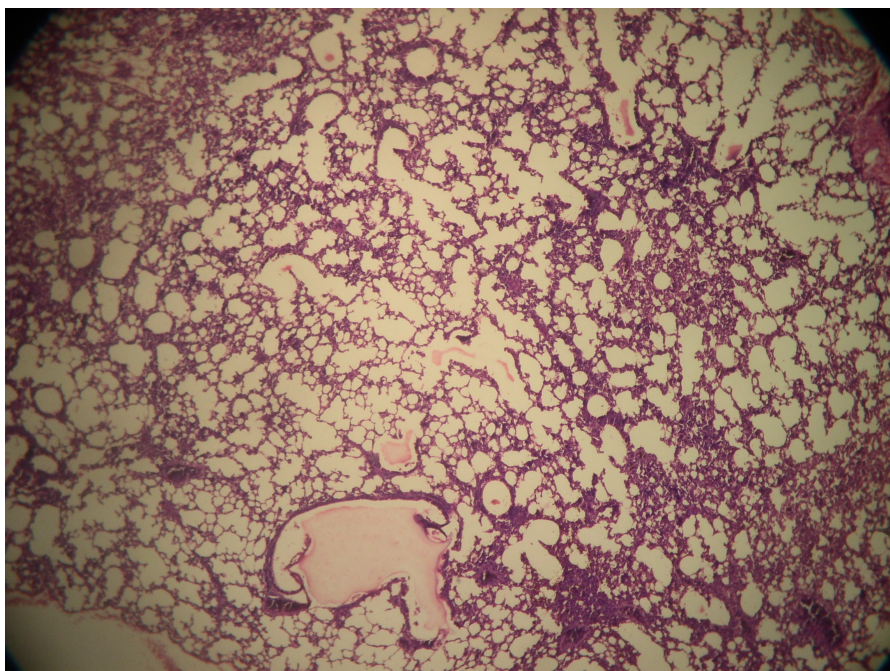
* The mean difference is significant at the .05 level.

Lampiran 3

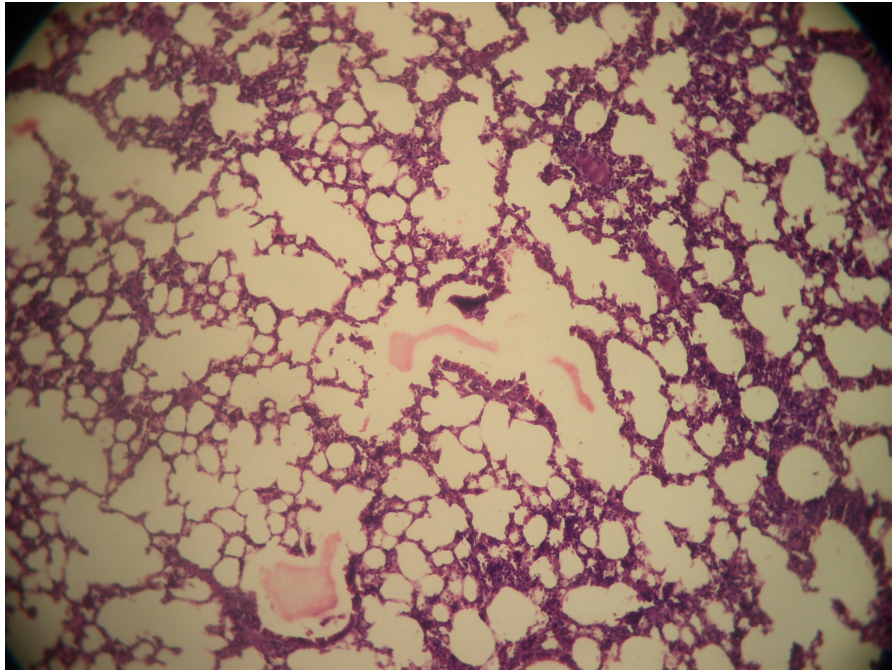
Foto-foto Preparat PA



Gambar 1. Histologis Paru-Paru Normal (Kontrol) perbesaran 100x



Gambar 2. Histopatologis Paru-Paru (setelah perlakuan) perbesaran 100x



Gambar 3. Histopatologis Paru-Paru (setelah perlakuan) perbesaran 400x