



**PENGARUH PEMBERIAN
MERKURI PER ORAL TERHADAP
GAMBARAN HISTOPATOLOGI LIVER
TIKUS WISTAR**

**LAPORAN HASIL PENELITIAN
KARYA TULIS ILMIAH**

**Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan guna mencapai gelar sarjana
strata-1 pendidikan dokter**

**JO, JONATHAN JOSE J.
22010113120052**

**PROGRAM PENDIDIKAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
2016**

LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL KTI

**PENGARUH PEMBERIAN MERKURI PER ORAL
TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGIS LIVER TIKUS
WISTAR**


Disusun oleh:

Jo, Jonathan Jose Johan
22010113120052


Telah disetujui:

Semarang, 1 Agustus 2016


Pembimbing I


Dr. dr. Hadi, M.Si.Med
197106071998021001


Pembimbing II


dr. Siti Amarwati, Sp. PA (K)
195108061979032001


Ketua Penguji


dr. Intarniati Nur Rohmah, M Si Med, Sp.KF
197708052008122002

Penguji


dr. Muflihatul Muniroh, M.Si.Med, PhD
198302182009122004

**Mengetahui,
a.n. Dekan
Sekretaris Program Studi**


dr. Farah Hendara Ningrum, Sp.Rad (K)
197806272009122001

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Jo Jonathan Jose Johan
NIM : 22010113120052
Alamat : Jl. Citarum Tengah III/10, Semarang
Mahasiswa : Program Pendidikan Sarjana Kedokteran Fakultas
Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang
Judul : **PENGARUH PEMBERIAN MERKURI
PERORAL TERHADAP GAMBARAN
HISTOPATOLOGI LIVER TIKUS WISTAR**

Dengan ini menyatakan bahwa:

- 1) Karya tulis ilmiah saya ini adalah asli dan belum pernah dipublikasi atau diajukan untuk mendapatkan gelar akademik di Universitas Diponegoro maupun di perguruan tinggi lain.
- 2) Karya tulis ini adalah murni gagasan, rumusan, dan penelitian saya sendiri, tanpa bantuan orang lain, kecuali pembimbing dan pihak lain sepengetahuan pembimbing.
- 3) Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis orang lain kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan judul buku aslinya serta dicantumkan dalam daftar pustaka.

Semarang, 29 Juli 2016
Yang membuat pernyataan,

Jo Jonathan Jose Johan

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya ucapkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya kami dapat menyelesaikan tugas Karya Tulis Ilmiah ini. Penelitian ini dilakukan sebagai syarat kelulusan S1 Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang.

Pada kesempatan ini, penulis ingin mengucapkan terima kasih dan penghargaan kepada:

1. Rektor Universitas Diponegoro yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan keahlian.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan keahlian.
3. Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan keahlian.
4. Dr. dr. Hadi, M.Si.Med dan dr. Siti Amarwati, Sp. PA (K) selaku dosen pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing penulis dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini.
5. dr. Siti Amarwati, Sp. PA (K) yang telah membantu penulis dalam proses pembuatan dan pembacaan preparat histopatologi, serta konsultasi permasalahan penelitian yang berkaitan dengan ilmu Patologi Anatomi.
6. dr. Intarniati Nur Rohmah, M.Si.Med selaku ketua penguji atas saran dan kritiknya yang membangun sehingga penulis dapat menyusun karya tulis ilmiah ini menjadi lebih baik.
7. dr. Muflihatul Muniroh, M.Si.Med, PhD selaku penguji atas saran dan kritiknya yang membangun sehingga penulis dapat menyusun karya tulis ilmiah ini dengan baik.
8. Kepala Laboratorium Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang dan Kepala Laboratorium Patologi

Anatomi FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi yang telah memberikan izin penggunaan laboratorium untuk penelitian.

9. Keluarga penulis Ibu The Sioe Sian, Bapak Jo, Herdian Johan dan Saudari Jo, Jennifer Jose Johan yang senantiasa memberikan dukungan moral maupun material kepada penulis.
10. Sahabat-sahabat terutama Kevin Andersen, Tan Nadia Paramitha, Belinda Faustinawati, Pho Denita Meiliani, yang selalu memberi dukungan, inspirasi serta membantu dalam proses pembuatan Karya Tulis Ilmiah ini.
11. Andre Wiguna selaku partner penelitian kali ini serta pihak lain yang tidak dapat penulis sebutkan satu-persatu atas bantuannya secara langsung maupun tidak langsung sehingga Karya Tulis Ilmiah ini dan pendidikan S1 penulis dapat terselesaikan dengan baik.

Penulis menyadari bahwa laporan karya tulis ilmiah ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun. Semoga apa yang tertulis dalam karya tulis ilmiah ini dapat bermanfaat dan menambah pengetahuan bagi pembaca pada umumnya dan almamater pada khususnya.

Semarang, 29 Juli 2016

Penulis

Jo, Jonathan Jose Johan

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiii
ABSTRAK	xiv
<i>ABSTRACT</i>	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Permasalahan Penelitian.....	3
1.2.1 Permasalahan Umum	3
1.2.2 Permasalahan Khusus	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.5 Keaslian Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	9
2.1. Tinjauan Pustaka	9
2.1.1. Merkuri	9
2.1.1.1 Definisi dan Sifat Fisiko-kimia.....	9
2.1.1.2 Mekanisme Toksisitas Merkuri di Tubuh.....	11

2.1.1.2. Elemental Merkuri.....	12
2.1.1.2.1 Toksikokinetik Elemental Merkuri.....	12
2.1.1.2.2 Toksisitas Elemental Merkuri	13
2.1.1.3. Merkuri Inorganik	13
2.1.1.3.1 Toksikokinetik Merkuri Inorganik	14
2.1.1.3.2 Toksisitas Merkuri Inorganik	14
2.1.1.4. Merkuri Organik	15
2.1.1.4.1 Toksikokinetik Merkuri Organik	15
2.1.1.4.2 Toksisitas Merkuri Organik	16
2.1.1.5. Manifestasi Klinik Paparan Merkuri.....	17
2.1.1.6. Siklus Merkuri	20
2.1.1.7. Pemeriksaan Laboratorium Merkuri.....	22
2.1.2. Hepar	23
2.1.2.1 Anatomi Hepar	23
2.1.2.1 Histologi Hepar	24
2.1.2.3 Fisiologi Hepar	26
2.1.2.4 Patologi Hepar	27
2.1.1.5 Faktor Resiko yang Mempengaruhi Kerusakan Hepar	32
2.2. Kerangka Teori.....	34
2.3. Kerangka Konsep.....	36
2.4. Hipotesis	36
2.4.1. Hipotesis mayor	36

2.4.2 Hipotesis minor	37
BAB III METODE PENELITIAN	38
3.1. Ruang Lingkup Penelitian	38
3.1.1. Lingkup Tempat.....	38
3.1.2. Lingkup Waktu	38
3.1.3. Lingkup Ilmu	38
3.2. Rancangan Penelitian.....	38
3.3. Variabel Penelitian	39
3.3.1. Variabel Bebas	39
3.3.2. Variabel Tergantung	39
3.4. Definisi Operasional Variabel	39
3.5. Populasi dan Sampel.....	43
3.5.1. Populasi Penelitian	43
3.5.2. Sampel Penelitian	43
3.5.2.1 Kriteria Inklusi..	43
3.5.2.2 Kriteria Eksklusi.....	43
3.5.2.3 Besar Sampel	43
3.5.2.4 Cara Pengambilan Sampel.....	44
3.6. Alat dan Bahan Penelitian	44
3.6.1. Alat untuk Perlakuan.....	44
3.6.2. Alat untuk pengambilan organ (hati).....	45
3.6.3. Alat untuk pembuatan slide sediaan histopatologi dan interpretasinya	45

3.7. Cara Pengumpulan Data	46
3.7.1. Jenis data	46
3.7.2. Langkah kerja penelitian	46
3.8. Alur Penelitian	49
3.9. Pengolahan dan Analisis Data.....	50
3.10. Etika Penelitian	50
3.11. Jadwal Penelitian	51
BAB IV HASIL PENELITIAN	52
4.1 Analisis Sampel	52
4.2 Analisis Deskriptif	52
4.3 Analisis Analitik	55
BAB V PEMBAHASAN	57
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN.....	61
6.1 Simpulan	61
6.2 Saran	62
DAFTAR PUSTAKA	63
LAMPIRAN	66

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Daftar Penelitian Sebelumnya	5
Tabel 2. Struktur dan sifat fisikokimia merkuri	10
Tabel 3. Penggunaan, rute paparan, dan toksisitas merkuri	17
Tabel 4. Efek klinis paparan merkuri akut dan kronik pada organ yang terkena..	19
Tabel 5. Definisi Operasional	39
Tabel 6. Rerata, standar deviasi, median, nilai minimum dan maksimum derajat kerusakan histopatologi tiap kelompok	53
Tabel 7. Distribusi frekuensi derajat kerusakan histopatologi tiap kelompok	54
Tabel 8. Hasil uji <i>Mann-Whitney</i> antar kelompok	56

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Siklus merkuri di lingkungan	21
Gambar 2. Histologi Hati pada manusia potongan transversal, pulasan HE.....	25
Gambar 3. Histologi hati pada tikus, pengecatan HE.....	26
Gambar 4. Peradangan pada hepar (i) dan vakuolasi hepatosit (l).....	30
Gambar 5. Nekrosis pada hepar (Ni) disertai sel hepatosit dengan inti piknotik (P), HE.....	30
Gambar 6. Kerangka Teori	34
Gambar 7. Kerangka Konsep.....	36
Gambar 8. Alur Penelitian	49
Gambar 9. Grafik distribusi frekuensi derajat kerusakan histopatologi tiap kelompok.....	54

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Ethical Clearance</i>	66
Lampiran 2. Surat Selesai Penelitian	67
Lampiran 3. Perhitungan Dosis.....	68
Lampiran 4. Metode Baku Pemeriksaan Histologi	69
Lampiran 5. Gambaran Histopatologi Hati Tikus <i>Wistar</i>	72
Lampiran 6. Hasil Pengamatan Gambaran Histopatologi Hati	75
Lampiran 7. Hasil Analisis Statistik	76
Lampiran 8. Dokumentasi Penelitian.....	81
Lampiran 9. Biodata Mahasiswa.....	84

DAFTAR SINGKATAN

WHO	: <i>World Health Organization</i>
GMA 2013	: <i>Global Mercury Assessment 2013</i>
BB	: <i>Berat Badan</i>
ALT	: <i>Alanine Transaminase</i>
AST	: <i>Aspartat Transaminase</i>
GGT	: <i>Gamma-Glutamyl Transpeptidase</i>
LDH	: <i>Lactat Dehidrogenase</i>
SGOT	: <i>Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase</i>
SGPT	: <i>Serum Glutamic Pyruvic Transaminase</i>
ppm	: <i>parts per million</i>
ACGIH	: <i>The American Conference of Governmental Industrial Hygienists</i>
GSH	: <i>Glutahtion</i>
ASI	: <i>Air Susu Ibu</i>
DNA	: <i>Deoxyribunucleic acid</i>
SRB	: <i>Sulphate Reducing Bacteria</i>
HE	: <i>Hematoxylin & Eosin</i>
ATP	: <i>Adenosine Triphosphate</i>

ABSTRAK

Latar Belakang Merkuri merupakan logam berat yang bersifat toksik, namun banyak digunakan di berbagai aspek kehidupan manusia. Merkuri memiliki 3 bentuk: elemental, inorganik, dan organik. Banyak paparan merkuri yang tidak disadari banyak orang selain melalui inhalasi, seperti merkuri inorganik yang melalui produk kosmetik atau pengawet obat. Paparan merkuri dapat merusak berbagai organ, termasuk hati. Hati sebagai organ metabolisme zat toksik dapat mengalami hepatotoksisitas akibat paparan merkuri.

Tujuan Mengetahui pengaruh pemberian merkuri klorida per oral terhadap gambaran histopatologi hati tikus *Wistar*.

Metode Penelitian eksperimental *post test only control group design* selama 14 hari dengan sampel 27 ekor tikus *Wistar* jantan dibagi secara acak menjadi kelompok kontrol (tidak diberi merkuri klorida), perlakuan 10 mg/kgBB, dan perlakuan 20 mg/kgBB. Tiap kelompok terdiri dari 9 ekor tikus. Pada hari ke-15 dilakukan terminasi, hati diambil, preparat diproses, dicat dengan Hematoksilin-Eosin, dan diamati dengan perbesaran 400 kali. Dinilai derajat kerusakan sel hati: normal, ringan (degenerasi parenkimatososa), sedang (degenerasi hidropik), dan berat (nekrosis sel hati).

Hasil Diperoleh derajat normal, kerusakan ringan, kerusakan sedang, dan kerusakan berat berturut-turut pada: kontrol: 11,11%, 55,56%, 33,33%, 0 ; perlakuan 10 mg/kgBB: 0, 11,11%, 55,56%, 33,33%,; perlakuan 20 mg/kgBB: 0, 0, 0, 100%. Rerata derajat kerusakan histopatologi semakin meningkat dari kontrol sampai perlakuan 20 mg/kgBB. Uji *Kruskal-Wallis* didapatkan perbedaan bermakna ($p=0,000$). Dilanjutkan uji *Mann-Whitney* didapatkan perbedaan bermakna antara kontrol dengan perlakuan 10 mg/kgBB ($p=0,009$), kontrol dengan perlakuan 20 mg/kgBB ($p=0,000$), dan perlakuan 10 mg/kgBB dengan perlakuan 20 mg/kgBB ($p=0,004$).

Simpulan Pemberian merkuri klorida per oral menyebabkan perubahan gambaran histopatologi hati tikus *Wistar*, Dosis merkuri klorida yang lebih tinggi menyebabkan kerusakan pada histopatologi hati tikus *Wistar* yang lebih berat.

Kata Kunci: merkuri klorida, gambaran histopatologi hati.

ABSTRACT

Background Mercury is a toxic heavy metal compound, but widely used in many aspect of human life. Mercury consists of 3 forms: elemental, inorganic, and organic. There are many ways of exposure that is not realized by many people other than inhalation, such as inorganic mercury's exposure through cosmetic products and preservative in drugs. Mercury poisoning cases have long been found. Exposure of mercury damage many organs, including the liver. Liver as an organ which metabolize toxic compound could sustain hepatotoxicity due to mercury exposure.

Aim To know the effect of mercuric chloride oral administration on Wistar rat liver's histopathological appearance.

Methods Experimental study with post test only control group design for 14 days, used 27 male Wistar rats, divided randomly into: control (given no mercuric chloride), 10 mg/kgBW mercuric chloride, and 20 mg/kgBW mercuric chloride. Each group consists of 9 rats. On 15th day, rats were terminated, livers were harvested, samples were processed, stained with Hematoksilin-Eosin, and examined on 400 times magnification. Liver cell destruction degree: normal, mild (parenchym degeneration), moderate (hydropic degeneration), and severe (liver cell necrosis).

Results Were obtained normal, mild destruction, moderate destruction, and severe destruction on: control: 11,11%, 55,56%, 33,33%, 0 ; 10 mg/kgBW group: 0, 11,11%, 55,56%, 33,33%; 20 mg/kgBW group: 0, 0, 0, 100%. Destruction degree mean was increased from control to 20 mg/kgBW group. The Kruskal-Wallis test showed significant difference ($p=0,000$). Followed by Mann-Whitney test which showed significant difference between control with 10 mg/kgBW group ($p=0.009$), control with 20 mg/kgBW group ($p=0.000$), and also between 10 mg/kgBW group and 20 mg/kgBW group ($p=0.004$).

Conclusion Oral administration of mercuric chloride caused histopathological changes on Wistar rat liver, higher dose of mercuric chloride is related to more severe histopathological damage to Wistar rat liver.

Keywords: mercuric chloride, liver's histopathology appearance.