

IR-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

SKRIPSI :

SRI AGUS SUDJARWO

PENGARUH PEMBERIAN ARSENIK TRIOKSIDA TERHADAP
BERAT BADAN DAN HISTOPATOLOGI
SEL HATI PADA TIKUS

FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN

UNIVERSITAS AIRLANGGA

1983

SKRIPSI

Pengaruh Pemberian Arsenik Trioksida Terhadap Berat Badan
Dan Histopatologi Sel Hati Pada Tikus

Sri Agus Sudjarwo

PENGARUH PEMBERIAN ARSENIK TRIOKSIDA TERHADAP
BERAT BADAN DAN HISTOPATOLOGI
SEL HATI PADA TIKUS

SKRIPSI

DISERAHKAN KEPADA FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN UNIVERSITAS
AIRLANGGA UNTUK MEMENUHI SEBAGIAN SYARAT UNTUK
MEMPEROLEH GELAR DOKTER HEWAN

OLEH

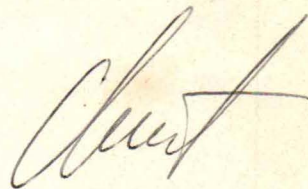
SRI AGUS SUDJARWO

MADIUN - JAWA TIMUR



dr. ZAINAL ARIFIN

PEMBIMBING KEDUA



Drh. I.G.B. AMITABA

PEMBIMBING UTAMA

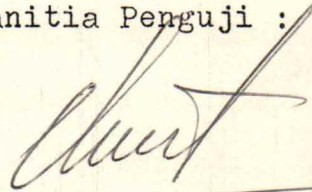
FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN

UNIVERSITAS AIRLANGGA

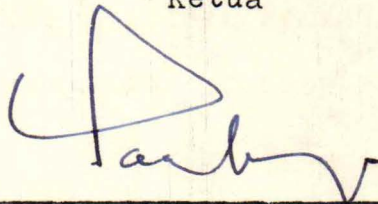
1983

Setelah mempelajari dan menguji dengan sungguh
sungguh, kami berpendapat bahwa tulisan ini baik scope
maupun kualitasnya dapat diajukan sebagai skripsi untuk
memperoleh gelar DOKTER HEWAN.

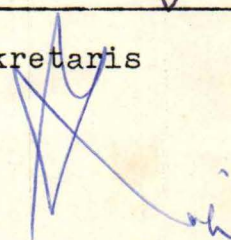
Panitia Penguji :



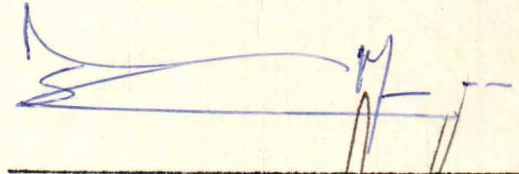
Ketua



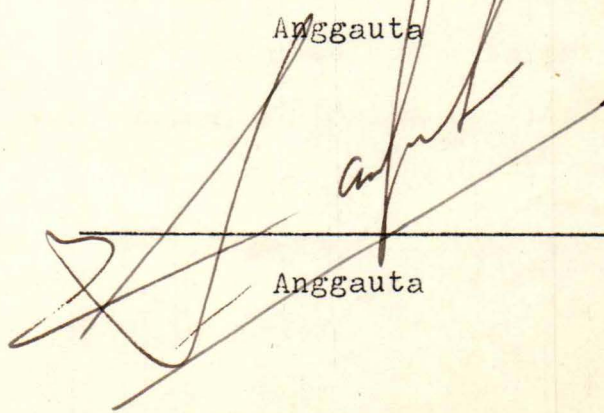
Sekretaris



Anggauta



Anggauta



Anggauta

KATA PENGANTAR

Dengan memanjatkan puji syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa , pada akhirnya penulis dapat menyusun skripsi dengan pokok permasalahan yang berjudul :

" PENGARUH PEMBERIAN ARSENIK TRIOKSIDA TERHADAP BERAT BADAN DAN HISTOPATOLOGI SEL HATI PADA TIKUS " .

Penulisan ini tidak mungkin dapat selesai tanpa bimbingan dan bantuan dari pihak lain , didalam kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada yang terhormat : Bapak Drh. I.G.B. Amitaba, Dekan Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga, serta Bapak dr. Zainal Arifin Pranotowitjiro, Staf pengajar Bagian Patologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, yang dengan kesabaran hati telah sudi-mencurahkan pikiran dan waktunya untuk membimbing penulis-mulai dari penelitian sampai penulisan skripsi ini. Kemudian ucapan terima kasih ini penulis sampaikan pula kepada Bapak dr. Subagio, Staf pengajar Bagian Patologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Bapak Drs. H. Soeparmo M.S, Kepala Bagian Embriologi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga, para staf pengajar Bagian Patologi Fakultas-Kedokteran Hewan Universitas Airlangga, para staf pengajar Bagian Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga , serta semua pihak yang tak dapat penulis sebutkan satu persatu yang dengan sabar hati sudi membantu didalam penulisan ini.

Penulis menyadari bahwa sebagai manusia biasa tak-

luput dari kekhilafan dan kesalahan , oleh karena itu didalam penulisan ini masih banyak kekurangannya. Demi kesempurnaan segala saran dan kritik yang ditujukan kepada tulisan ini akan penulis terima dengan senang hati.

Terima kasih.

Surabaya, Agustus 1983

Penyusun.

DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	ii
DAFTAR TABEL	iii
DAFTAR GAMBAR	iv
BAB I	
PENDAHULUAN	
I.1 Latar belakang permasalahan	1
I,2 Tujuan penelitian	3
BAB II	
TINJAUAN KEPUSTAKAAN	
II.1 Sifat fisik dan kimia	5
II.2 Absorbsi, distribusi dan ekresi	5
II.3 Mekanisme kerja	6
II.4 Sumber pencemaran arsen	7
II.5 Efek keracunan arsen	8
II.6 Efek histopatologi akibat kera- cunan arsen	10
BAB III	
HIPOTESA PENELITIAN	13
BAB IV	
MATERI DAN METODOLOGI PENELITIAN	
IV.1 Materi penelitian	
1.1 Bahan penelitian	15
1.2 Alat penelitian	15
IV.2 Metodologi penelitian	16
2.1 Sampel penelitian	16
2.2 Perlakuan terhadap sampel penelitian	17
2.3 Pengamatan hewan percobaan	18
2.4 Analisa data penelitian ...	18

	Halaman
BAB V	HASIL PENELITIAN
	V.1 Data hasil penelitian 20
	V.2 Analisa hasil penelitian 21
BAB VI	PEMBAHASAN HASIL PENELITIAN 26
BAB VII	KESIMPULAN DAN SARAN SARAN 29
BAB VIII	RINGKASAN 31
DAFTAR KEPUSTAKAAN 33
LAMPIRAN 47

DAFTAR TABEL

TABEL :	Halaman
I Berat badan tikus pada kelompok kontrol se lama percobaan	36
II Berat badan tikus pada pemberian dosis 50 mg/kg berat badan	37
III Berat badan tikus pada pemberian dosis 100 mg/kg berat badan	38
IV Berat badan tikus pada pemberian dosis 150 mg/kg berat badan	39
V Tingkatan perubahan dan skore histopatolo- gi sel hati pada kelompok kontrol	40
VI Tingkatan perubahan dan skore histopatolo- gi sel hati pada kelompok dosis 50 mg/kg berat badan	41
VII Tingkatan perubahan dan skore histopatolo- gi sel hati pada kelompok dosis 100 mg/kg berat badan	42
VIII Tingkatan perubahan dan skore histopatolo- gi sel hati pada kelompok dosis 150 mg/kg berat badan	43

iii

DAFTAR GAMBAR

GAMBAR :		Halaman
I	MIKROSKOPIS : CONGESTI	44
II	MIKROSKOPIS : CLOUDY SWELLING	44
III	MIKROSKOPIS : DEGENERASI SENTROLOBULER ...	45
IV	MIKROSKOPIS : DEGENERASI MELEMAK	45
V	MIKROSKOPIS : NEKROSIS SENTROLOBULER	46
VI	MIKROSKOPIS : NEKROSIS MASSIVE	46

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. LATAR BELAKANG PERMASALAHAN

Senyawa arsen merupakan salah satu penyebab terjadinya keracunan pada ternak ataupun pada manusia, akan tetapi dapat juga digunakan untuk pengobatan pada beberapa penyakit (8, 11, 12). Keracunan senyawa arsen bisa sebagai akibat dari pencemaran lingkungan yang disebabkan oleh dampak industri maupun penggunaan arsen sebagai pestisida atau dipping pada ternak yang kurang terkontrol didalam pemakaiannya (6, 11, 13, 16, 18, 23).

Pencemaran terhadap lingkungan hidup akhir-akhir ini semakin meningkat frekwensinya, bila permasalahan ini tidak segera ditangani secara serius maka dikhawatirkan akan membahayakan lingkungan hidup maupun kesehatan manusia dan hewan.

Pencemaran lingkungan oleh senyawa arsen baik diudara maupun didalam air telah mendapat perhatian para ahli, mengingat akibat yang ditimbulkannya. Sumber pencemarannya sebagian besar berasal dari industri logam (tembaga, nikel, besi, timah dan perak), dan pembakaran batubara. Pada pengecoran logam dan pembakaran batubara ini akan menghasilkan arsenik trioksida yang terbawa oleh asap dan akan mencemari lingkungan sekitarnya sehingga sering menyebabkan keracunan (2, 6, 8, 11, 15). Keracunan arsenemahun dapat terjadi pada industri logam, cat dan bahan kosmetik (4).

Sumber alam yang utama dari arsen adalah mispickel-

atau arsenical pyrites ($\text{FeS}_2\text{FeAs}_2$), sulphide realgar (As_2S_2) dan orpiment (As_2S_3) (6, 11, 22).

Dalam bidang pertanian dan peternakan preparat arsen sering dipakai sebagai rodentisida, insektisida dan untuk dipping pada ternak yang terserang tikcs (6, 11, 22). Penyalahgunaan pemakaian preparat arsen ini banyak terjadi sehingga banyak menimbulkan kasus keracunan baik pada manusia maupun pada hewan.

Menurut laporan ratusan babi hutan dikawasan hutan kabupaten Tuban dan Lamongan terancam kepunahan, karena diburu dengan memakai umpan yang berisi racun arsen dimana daging hasil buruannya dijual belikan pada masyarakat. Pemancangan umpan beracun ini tidak hanya pada satu lokasi, tapi diletakan pada beberapa lokasi sehingga mungkin ada diantaranya yang tidak termakan ini akan membahayakan hewan lainnya. Meluasnya penggunaan racun ini sangat mengkhawatirkan keselamatan ternak lain seperti sapi, kerbau, kambing yang digembalakan didekat hutan didaerah tersebut. Menurut laporan terdapat kematian pada dua ekor sapi, satu ekor kambing serta seorang nenek yang diduga sebagai akibat keracunan arsen (18).

Pernah dilaporkan pula suatu tragedi yang menimpa 27 orang penduduk desa yang terletak 140 km sebelah utara-Tanjung Karang, dan menyebabkan 20 orang tewas karena memakan beras yang sudah dicampuri racun arsen yang sedianya memang akan digunakan untuk membasmi hama tikus (13).

Lungren (1954) melaporkan adanya kasus keracunan yang terjadi pada pekerja pengecoran logam tembaga di Swedia

Keracunan ini sebagai akibat dari menghirup udara yang mengandung arsen ditempat bekerja.

Pada th 1974 di Kenya, terjadi kasus keracunan pada 260 ekor sapi setelah memakan rumput disekitar tempat perendaman yang mengandung arsen, dimana terdapat 82 ekor sapi telah mati dan yang lainnya menunjukkan gejala-gejala keracunan.

Glover (1952) telah melaporkan kasus kematian pada sapi dan biri-biri akibat keracunan arsen pada perusahaan susu, dimana serbuk arsen dikira kapur pencuci.

Karena sering terjadi keracunan yang ditimbulkan oleh senyawa arsen baik yang berasal dari dampak industri maupun penggunaannya sebagai pestisida atau dipping pada ternak, maka sangat perlu dilakukan penelitian-penelitian terhadap hewan percobaan.

I.2. TUJUAN PENELITIAN

Berdasarkan permasalahan diatas, penelitian ini bertujuan :

1. Untuk membuktikan pengaruh arsenik trioksida terhadap berat badan tikus.
2. Untuk membuktikan pengaruh arsenik trioksida terhadap perubahan histopatologi sel hati.

Adapun hasil yang diperoleh dari penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai dasar usaha untuk mengetahui kasus-kasus keracunan pada hewan maupun pada manusia dan juga untuk mengetahui akibat pencemaran lingkungan yang disebabkan oleh senyawa arsen dimasa yang akan datang.

Landasan teori untuk mengembangkan rancangan penelitian yang sesuai dengan tujuan tersebut diatas penulis dapatkan melalui tinjauan pustaka pustaka penelitian yang sudah ada dan tercantum dalam bab berikutnya.

BAB II

TINJAUAN KEPUSTAKAAN

Untuk mencapai tujuan tersebut diatas, maka penelitian-penelitian yang telah ada pada pustaka mengenai senyawa arsen sangatlah membantu didalam melaksanakan penelitian ini. Dan dari tinjauan pustaka dapat penulis simpulkan sebagai berikut :

II.1. SIFAT FISIK DAN KIMIA

Arsenik trioksida / arsenous oxid / white arsenik mempunyai berat molekul : 197,84 termasuk golongan arsenik anorganik yang mempunyai rumus kimia As_2O_3 (5, 6, 8, 9, 12, 16, 23). Arsenik trioksida berupa serbuk berwarna putih, tidak berbau, tidak mempunyai rasa, mudah menguap karena panas, pada sublimasi membentuk kristal oktohedral yang berkilauan, dan larut perlahan-lahan didalam air (6, 11).

Pemberian arsen trivalen dan arsen pentavalen akan menunjukkan sebagian besar efek bentuk trivalen , karena arsen pentavalen sebagian direduksi menjadi bentuk arsen trivalen (8, 12). Arsenik pentavalen mengandung lebih dari-98 % arsenik trivalen (Lunde,1973; Reay & Asher,1977).

II.2. ABSORBSI, DISTRIBUSI, DAN EKRESI

Senyawa arsen mudah diabsorbsi dengan berbagai jalan antara lain melalui : pernapasan , mulut dan kulit (5, 6, 7, 8, 11, 23). Absorbsi melalui saluran pernapasan deposisinya pada cavum nasal, nasopharynx, larynx, trachea dan

bronchus (Pinto & McGill, 1953).

Penyerapan arsen dapat terjadi melalui kulit yang utuh. Seekor domba dewasa dapat menyerap 88 mg arsenik trioksida setelah direndam dalam cairan 0,2 % arsenik trioksida (Hill, 1946). Penyerapan melalui kulit ini sangat cepat bila terdapat luka yang masih baru (2, 6, 11).

Senyawa arsen didistribusikan hampir keseluruhan jaringan tubuh, akumulasi yang terbesar didapatkan didalam hati dan ginjal (Crema, 1955; Cirk et al, 1980). ✓

Senyawa arsen diekresikan melalui urine, air susu, dan faeces. Ekresinya dimulai setelah 2-8 jam dari pemberian, ekresi yang lengkap setelah 10 hari pada dosis tunggal, dan 70 hari pada dosis berulang (6, 8, 11). 2-5

II.3. MEKANISME KERJA ✓

Senyawa arsen kerjanya berdasarkan reaksi dengan gugus sulfhidril didalam sel. Akibatnya kerja sistim enzim akan dihambat, terutama enzim pyruvat dehidrogenase dan enzim ketoglutarat dehidrogenase. Hal ini karena senyawa arsen akan berikatan dengan dua gugus sulfhidril dari asam lipoat yang merupakan cofaktor untuk dekarboksilasi oksidasi dari keto acid (pyruvat dan ketoglutarat), sehingga asam lipoat ini tidak aktif dan selanjutnya akan mengakibatkan hambatan pada pembentukan acetyl co A dan suksinil co A, dengan akibat terhambatnya cyclus asam sitrat (Clarke & Clarke, 1967; Clarkson & DiStefano, 1971; Jones L.M, 1977). Di samping itu ion arsenat dapat bekerja sebagai uncoupler fosforilasi oksidatif pada mitochondria (8, 12, 23).

II.4. SUMBER PENCEMARAN DARI SENYAWA ARSEN

Senyawa arsen tersebar luas didalam air, udara, tanah dan bahan makanan. Dalam berbagai penelitian telah dilaporkan bahwa konsentrasi arsen pada bahan makanan kurang dari 1 mg/kg (Westoo & rydalv, 1974), akan tetapi konsentrasi arsen yang terkandung dalam ikan laut bisa mencapai 5 mg/kg (Stoeppler & Mohl, 1980), sedangkan konsentrasinya pada udang dan kerang laut bisa mencapai 10 mg/kg. Ganggang dan rumput laut biasanya mengandung arsen dalam jumlah yang besar. Ganggang laut yang terdapat di Norwegia mengandung arsen sebanyak 10-100 mg/kg (Lunde, 1970). Pada jaringan babi dan unggas dapat terjadi akumulasi arsen sebagai akibat dari pemakaian beberapa golongan arsenik organik yang digunakan untuk makanan tambahan (23).

Pembakaran batubara dan pengecoran logam merupakan sumber arsen yang paling besar didalam air dan udara. Rata-rata arsen yang terkandung dalam batubara di USA antara 1-10 mg/kg (Davis & Associate, 1971). Di Cekoslowakia konsentrasi arsen pada debu dari pembakaran batubara antara 43-110 mg/kg (Zdrzil & Picha, 1966). Disekitar pengecoran logam, kadar arsen diudara lebih dari 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Rozenshtein (1970) melaporkan bahwa kadar arsen diudara terutama dalam bentuk arsenik trioksida bisa mencapai antara 0,7 - 2,5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pada jarak 4 km dari pengecoran logam tembaga di USSR. Suzuki et al (1974) melaporkan konsentrasi arsen pada tanah dekat pengecoran logam di Jepang adalah 2470 mg/kg, sedangkan konsentrasinya didalam air bisa mencapai 3 mg/l

Sumber dari pencemaran arsen yang lain berasal dari industri cat, bahan kosmetik, industri kaca, preparat arsen yang digunakan untuk umpan racun tikus dan yang dipakai untuk dipping maupun spraying pada ternak (6, 10, 12, 14, 16).

II.5. EFEK KERACUNAN SENYAWA ARSEN

Keracunan akut yang disebabkan oleh golongan arsen anorganik terutama arsenik trioksida dapat menimbulkan laesi-laesi pada saluran pencernaan sehingga mengakibatkan muntah, diarrhea haemorrhagis. Gejala-gejala lain berupa kolik, anorexia, kejang otot, kelainan jantung dan oligouria dapat terjadi shock sebagai akibat dari dehidrasi (5, 8, 15, 21, 23). Keracunan pada manusia akan fatal bila dosisnya antara 70 - 180 mg peroral (Valle et al, 1960). Sedangkan keracunan akut pada hewan akan terjadi : gastro enteritis, diarrhea, penurunan tekanan darah dan perubahan pada ECG (Tsutsumi dan Nozaki, 1973; Selby, 1977). Clarke dan Clarke (1967) menyatakan bahwa dosis lethal arsenik trioksida dan sodium arsenit peroral pada hewan adalah sebagai berikut :

	Arsenik trioksida	Sodium arsenit
Kuda	10 - 45 g	1 - 3 g
Sapi	15 - 45 g	1 - 4 g
Domba/Kambing	3 - 10 g	100 - 500 mg
Babi	500 - 1000 mg	50 - 100 mg
Anjing	100 - 150 mg	50 - 150 mg
Unggas	50 - 300 mg	10 - 100 mg

Sumber dari pencemaran arsen yang lain berasal dari industri cat, bahan kosmetik, industri kaca, preparat arsen yang digunakan untuk umpan racun tikus dan yang dipakai untuk dipping maupun spraying pada ternak (6, 10, 12, 14, 16).

II.5. EFEK KERACUNAN SENYAWA ARSEN

Keracunan akut yang disebabkan oleh golongan arsen anorganik terutama arsenik trioksida dapat menimbulkan laesi-laesi pada saluran pencernaan sehingga mengakibatkan muntah, diarrhea haemorrhagis. Gejala-gejala lain berupa kolik, anorexia, kejang otot, kelainan jantung dan oligouria dapat terjadi shock sebagai akibat dari dehidrasi (5, 8, 15, 21, 23). Keracunan pada manusia akan fatal bila dosisnya antara 70 - 180 mg peroral (Valle et al, 1960). Sedangkan keracunan akut pada hewan akan terjadi : gastro enteritis, diarrhea, penurunan tekanan darah dan perubahan pada ECG (Tsutsumi dan Nozaki, 1973; Selby, 1977). Clarke dan Clarke (1967) menyatakan bahwa dosis lethal arsenik trioksida dan sodium arsenit peroral pada hewan adalah sebagai berikut :

	Arsenik trioksida	Sodium arsenit
Kuda	10 - 45 g	1 - 3 g
Sapi	15 - 45 g	1 - 4 g
Domba/Kambing	3 - 10 g	100 - 500 mg
Babi	500 - 1000 mg	50 - 100 mg
Anjing	100 - 150 mg	50 - 150 mg
Unggas	50 - 300 mg	10 - 100 mg

Suatu bencana pernah menimpa 12000 bayi di Jepang sebagai akibat minum susu bubuk yang terkontaminasi oleh arsen anorganik. Susu bubuk tersebut mengandung 15 - 24 mg As/kg, bayi yang berumur rata-rata 3 bulan minum susu yang mengandung antara 1,3 - 3,6 mg As tiap hari dan terdapat 130 bayi telah mati. Gejala-gejala yang didapatkan adalah : demam, insomnia, anorexia, haematuria, pembengkakan hati dan melanosis. Pada pemeriksaan darah menunjukkan adanya anemia dan leucopenia (Hamamoto, 1955; Nakagawa & Ibuchi, 1970).

Juga di Jepang telah dilaporkan adanya kasus keracunan pada 400 orang akibat makan kecap yang mengandung arsen anorganik dengan konsentrasi 100 mg/l. Rata-rata tiap orang makan kecap yang mengandung 3 mg As tiap hari selama 2 - 3 minggu maka akan terjadi : facial oedema, anorexia, muntah-muntah, diarrhea dan pembengkakan hati (Mizuta et al, 1956).

Ishinishi, 1973; Hine et al, 1977 melaporkan adanya keracunan oleh senyawa arsen pada pekerja industri logam, yang mana akan dapat menimbulkan laesi-laesi pada selaput mucosa saluran pernapasan yang meliputi perforasi septum nasalis, laryngitis, pharyngitis, dan bronchitis. Lungren (1954) mengadakan penelitian pada 1276 pekerja pengecoran tembaga di Swedia, dimana kadar arsen yang terkandung diudara $7\text{mg}/\text{m}^3$ maka akan terdapat perubahan-perubahan pada saluran pernapasan yang berupa : perforasi septum nasal, rhino pharyngolaryngitis, tracheo bronchitis, dan emphysema paru-paru (23)

Di Mexiko pada th 1977 telah terjadi keracunan pada 6000 ekor sapi perah karena memakan makanan yang bercampur -

arsenik trioksida dengan konsentrasi antara 490-2900 mg/kg selama 1 - 2 hari, perubahan-perubahan yang didapat berupa produksi susunya menurun, diarrhea, dehidrasi, dyspnea, cyanosis, abortus, perdarahan dan ulcera pada gastro intestinal (23).

Di Cina dan taiwan terdapat suatu penyakit yang diberi nama Black Foot Disease atau Peripheral Disease, sebagai akibat dari pada minum air yang mengandung arsen dengan konsentrasi antara 0,4 - 1,82 mg/l (Tseng, 1977). Sedangkan di Negara Argentina, Jepang, Mexiko terjadi kelainan pada kulit yang berupa : Palmo plantar hyperkeratosis (Borgono et al, 1977).

II.6. EFEK HISTOPATOLOGI AKIBAT KERACUNAN ARSEN

Sebagai akibat dari pada keracunan senyawa arsen-maka akan didapatkan perubahan-perubahan histopatologi. Pada kelinci yang keracunan lead arsenat atau cupper arsenat pada pemeriksaan histopatologi akan ditemukan perubahan-perubahan pada hati yang berupa : nekrosis, cirrhosis , dan proliferasi bile duct (Von glahn et al, 1938).

Gonzales, 1977 mengadakan pemeriksaan histopatologi terhadap sapi-sapi perah yang mati akibat makan makanan yang bercampur arsenik trioksida dengan konsentrasi 490 - 2900 mg/kg selama 1 - 2 hari, pada pemeriksaan ini akan didapatkan perubahan-perubahan antara lain : degenerasi lemak pada hati dan ginjal, nephritis , emphysema, oedema paru-paru dan degenerasi albumin pada jantung.

Mengingat sering terjadi kasus keracunan yang disebabkan oleh senyawa arsen yang berasal dari pestisida, penggunaan untuk dipping ternak maupun dari dampak industri maka banyak para sarjana mengadakan penelitian terhadap hewan percobaan.

Coulson et al (1935) pemberian 13,7 ppm arsenik trioksida yang dicampur dalam makanan pada tikus (rat) selama satu tahun akan didapatkan perubahan yang berupa nekrosis dan cirrhosis pada hati.

Fairhall dan Miller (1941) memberi makanan pada tikus (rat) yang dicampur dengan 200 - 250 ppm calcium arsenat selama dua tahun mengakibatkan terjadinya pembengkakan sel dan hyaline cast pada collecting tubulus ginjal.

Byron et al (1967) mengadakan penelitian pada tikus (rat) yang diberi makanan dicampur dengan 250 ppm sodium arsenit akan mengakibatkan penurunan berat badan, penebalan dinding bile duct yang disertai dengan infiltrasi dari sel-sel radang (neutrophil, eosinophil, lymphocyte, dan macrophage) dan nekrosis pada hati.

Selby et al (1977) mencampur arsenik kedalam makanan dengan dosis tiap hari 1,4 - 19,3 mg As perhewan selama 50 - 250 hari. Pada pemeriksaan didapatkan kerusakan hati berupa degenerasi melemak dan nekrosis.

Ishinishi et al (1980) melakukan penelitian pada tikus (rat) yang diberi 62,5 ppm arsenik trioksida kedalam air minum selama 7 bulan mengakibatkan terjadinya perubahan-perubahan : Cloudy swelling, balok sel hepar yang tidak teratur, nekrosis koagulasi dengan infiltrasi sel-sel

radang pada lobulus dan pada kapsul glissons, degenerasi me
lemak pada hati, proliferasi bile duct juga terdapat penuru
nan laju pertumbuhan.

radang pada lobulus dan pada kapsul glissons, degenerasi me
lemak pada hati, proliferasi bile duct juga terdapat penuru
nan laju pertumbuhan.

BAB III

HIPOTESA PENELITIAN

Arsenik trioksida termasuk arsenik anorganik, senyawa ini sering menimbulkan keracunan baik pada manusia ataupun pada hewan, dimana efeknya yang paling utama adalah hepatotoksik. Keracunan senyawa arsen ini biasanya sebagai akibat dari dampak industri, penggunaannya sebagai pestisida maupun sebagai dipping untuk ternak maka perlu mendapatkan perhatian didalam menanggulangi masalah ini.

Untuk menjawab permasalahan tersebut dan bertitik tolak dari informasi-informasi hasil penelitian yang telah penulis bahas, maka penulis berasumsi bahwa :

1. Toksisitas yang ditimbulkan oleh arsenik trioksida dapat menghambat laju pertumbuhan tikus.
2. Jika secara eksperimental pada hewan tikus tersebut diberi arsenik trioksida dengan berbagai tingkatan dosis maka pada jangka waktu tertentu penghambatan terhadap laju pertumbuhannya dapat diidentifikasi.
3. Laju pertumbuhan tikus dapat diidentifikasi melalui timbangan berat badannya.
4. Terhambatnya laju pertumbuhan disebabkan oleh gangguan metabolisme, khususnya pada jaringan hati

Atas dasar asumsi-asumsi tersebut diatas maka dapat diajukan hipotesa-hipotesa yang secara praktis nanti-

nya dapat dijadikan landasan kerja penelitian, antara lain :

Hipotesa I :

Pemberian bermacam-macam dosis arsenik trioksida dapat menyebabkan penurunan laju pertumbuhan tikus yang dapat diidentifikasi menurut timbangan berat badannya.

Hipotesa II :

Pemberian bermacam-macam dosis arsenik trioksida dapat mempengaruhi tingkatan kerusakan selluler jaringan hati tikus.

Untuk kepentingan uji statistik, hipotesa kerja tersebut penulis rumuskan hipotesa statistik menjadi :

H_{o_1} : Tidak ada perbedaan mengenai penurunan laju pertumbuhan tikus antara kelompok kontrol dan kelompok percobaan yang diberi bermacam-macam dosis arsenik trioksida 50mg/kg berat badan, 100 mg/kg berat badan dan 150 mg/kg berat badan.

H_{o_2} : Tidak ada perbedaan mengenai perubahan histopatologi sel hati antara kelompok kontrol dan kelompok percobaan yang diberi arsenik trioksida dengan dosis 50 mg/kg berat badan, 100 mg/kg berat badan dan 150 mg/kg berat badan.

BAB IV

MATERI DAN METODOLOGI PENELITIAN

IV.1. Materi Penelitian

1.1. Bahan penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain :

- a. Serbuk putih arsenik trioksida yang diperoleh dari Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
- b. 32 ekor tikus besar (Ratus ratus) varietas wistar yang diperoleh dari Bagian Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
- c. Formalin salin 10 %
- d. Alkohol, Xylol, parafin, egg albumin, zat warna haematoxylin, eosin yellowish, glyserin, canada balsam.
- e. Chloroform.

1.2. Alat penelitian

Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini adalah

- a. Kandang tikus beserta perlengkapannya.
- b. Skapel, pinset, gunting dan botol bermulut lebar
- c. Timbangan neraca analisis dari The Thorton Balance Co dan timbangan neraca analisis dari Ainswort.
- d. Alat dehidrasi otomatis, lempeng penangas, gelas obyek, gelas penutup.
- e. Mikroskop
- f. Kamera

IV.2. Metodologi Penelitian

Metode yang digunakan dalam penelitian ini antara lain :

- a. Studi pustaka hasil penelitian yang dilaporkan melalui laporan penelitian yang termuat dalam majalah ilmiah.
- b. Studi pustaka mengenai pengaruh arsenik trioksida terhadap berat badan dan perubahan histopatologi sel hati.
- c. Studi eksperimental dengan mengadakan percobaan, mengamati, mempelajari dan mengumpulkan data hasil percobaan.

Rancangan percobaan yang digunakan adalah : Simple Randomized Design.

2.1. Sampel penelitian

Sampel penelitian terdiri dari 32 ekor tikus jantan jenis wistar yang dibeli dari bagian Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya. Pemilihan sampel dilaksanakan secara acak. Agar supaya pengambilannya dilakukan secara acak sempurna, maka tikus diberi nomor 1 sampai 32. Seri nomor yang sama ditulis di atas kertas. Kertas tersebut dibuat gulungan dan dimasukkan dalam kotak tertutup yang nantinya akan diambil. Selanjutnya dibuat kertas gulungan lagi yang ditulis kelompok I, kelompok II, kelompok III, dan kelompok kontrol. Kemudian dimasukkan dalam kotak tertutup lainnya. Dengan mata tertutup diambil 8 gulungan kertas dari kotak nomor I, dan satu gulungan kertas dari kotak nomor II,

demikian seterusnya.

Hasil yang diperoleh adalah sebagai berikut :

Kelompok I : 4, 8, 12, 13, 15, 25, 29, 31.

Kelompok II : 1, 3, 6, 7, 11, 17, 18, 27.

Kelompok III : 2, 19, 21, 22, 23, 24, 26, 32.

Kelompok kontrol : 5, 9, 10, 14, 16, 20, 28, 30.

Kemudian setiap 4 ekor tikus dimasukkan kedalam kandang kandang percobaan. Tiap-tiap kandang diberi makanan dan minuman ad libitum.

2.2. Perlakuan terhadap sampel penelitian

Pemberian arsenik trioksida dilakukan dengan cara melarutkan kedalam air lebih dahulu, kemudian diberikan secara peroral dengan pertolongan stomach tube, dengan perincian sebagai berikut :

- a. Kelompok perlakuan I : 8 ekor tikus jantan diberi arsenik trioksida dengan dosis 50 mg/kg berat badan secara peroral.
- b. Kelompok perlakuan II : 8 ekor tikus jantan diberi arsenik trioksida dengan dosis 100 mg/kg berat badan secara peroral.
- c. Kelompok perlakuan III : 8 ekor tikus jantan diberi arsenik trioksida dengan dosis 150 mg/kg berat badan secara peroral.
- d. Kelompok kontrol : 8 ekor tikus jantan masing-masing diberi aquades 1 cc peroral.

Arsenik trioksida diberikan dalam dosis tunggal, kemudian diadakan pengamatan selama 10 hari setelah itu hewan dibunuh untuk melihat perubahan-perubahan-

yang terjadi.

2.3. Pengamatan terhadap hewan percobaan

Pemeriksaan yang dilakukan dalam penelitian ini meliputi :

- a. Memperhatikan gejala klinis yang terjadi dan kemungkinan adanya hewan yang mati pada kelompok kontrol maupun kelompok percobaan.
- b. Menimbang seluruh tikus setiap hari dengan tujuan untuk melihat perubahan berat badan yang terjadi.
- c. Pengamatan mikroskopis dilakukan dengan cara melihat perubahan pada sediaan histopatologi yang dibuat dari organ hati dengan pewarnaan Haematoxylin Eosin.

Disini penulis hanya membatasi pengamatan mikroskopis terhadap organ hati, ini sesuai dengan sifat arsenik trioksida adalah hepatotoksik.

2.4. Analisa Data Penelitian

Penimbangan berat badan tikus dilakukan setiap hari selama percobaan baik pada kelompok kontrol maupun pada kelompok percobaan. Dari hasil penimbangan tersebut dapat diperoleh data selisih berat badannya.

Pada pemeriksaan mikroskopis terhadap sediaan histopatologi hati yang diwarnai dengan haematoxylin eosin, akan didapatkan tingkatan perubahan sel hati yang kemudian dievaluasi dengan criteria score empiris.

Perubahan-perubahan yang terjadi dicatat dan dikumpulkan sebagai data hasil penelitian, yang kemudian dianalisa secara statistik dengan menggunakan Analysis of Variance, yang dilanjutkan dengan t-test

perubahan-perubahan yang terjadi dicatat dan dikumpulkan sebagai data hasil penelitian, yang kemudian dianalisa secara statistik dengan menggunakan Analysis of Variance, yang dilanjutkan dengan t-test

BAB V

HASIL PENELITIAN

V.1. DATA HASIL PENELITIAN

✓ Pada kelompok kontrol hasil pengamatan klinis maupun secara patologi anatomi dari organ hati tidak menunjukkan adanya kelainan. Sedangkan pada kelompok percobaan yang diberi berbagai macam dosis arsenik trioksida pada pemeriksaan klinis menunjukkan hewan lesu, nafsu makan menurun, diareha haemorrhagis, dan hewan kelihatan gemetar. Pada pemeriksaan patologi anatomi secara makroskopik dari organ hati berwarna merah gelap dan bidang sayatannya berdarah, disamping itu terdapat juga hati yang bengkak, pucat dan belang-belang (bercak-bercak gelap).

Penimbangan berat badan tikus dilakukan sebelum dan sesudah percobaan baik pada kelompok kontrol maupun kelompok percobaan. Dari hasil penimbangan tersebut diperoleh selisih berat badannya. Catatan mengenai berat badan selama percobaan baik pada kelompok kontrol maupun kelompok percobaan dapat dibaca pada tabel I, II, III dan IV.

Sedang catatan mengenai selisih berat badan baik pada kelompok kontrol maupun percobaan, sebelum dan sesudah percobaan dapat dilihat pada lampiran I.

✓ Pada pemeriksaan mikroskopis terdapat sediaan hepar yang diwarnai dengan haematoxylin eosin didapatkan perubahan seluler yang kemudian dievaluasi dengan kriteria skore empiris menurut Dr Zainal Arifin (Staf Pengajar Bagian Patologi Fakultas Kedokteran UNAIR) adalah sebagai berikut :

Skore ! Tingkatan Perubahan Histopatologi

- 1 ! Cloudy Swelling
 2 ! Degenerasi Sentriolobuler
 4 ! Degenerasi Melemak
 5 ! Nekrosis Sentriolobuler
 7 ! Nekrosis Massive
-

Tentang penilaian dari hasil tingkatan perubahan histopatologi sel hati untuk kelompok kontrol pada tabel V, untuk kelompok percobaan dengan pemberian arsenik trioksida dosis 50 mg/kg BB pada tabel VI, untuk pemberian dosis 100 mg/kg BB pada tabel VII, dan Untuk pemberian dosis 150 mg/kg BB pada tabel VIII.

V. 2. Analisa Data Hasil Penelitian.

Dari data berat badan sebelum dan sesudah percobaan dapat diketahui selisih berat badannya, yang kemudian dianalisa statistik dengan analisa varian dan dilanjutkan dengan t-test.

Hasil analisa data penurunan berat badan ditabelkan dalam bentuk tabel analisa varian sebagai berikut :

DAFTAR SIDIK RAGAM (ANAVA)

Sumber	! derajat	! Jumlah	! Mean	! F	
Variasi	! kebebasan	! Kwadrat	! Kwadrat	! Hitung	! Tabel
	! (db)	! (JK)	! (MK)	!	!
Perlakuan (A)	! 3	! 1824,1	! 608,03	! 32,2	! 4,64
dalam (d)	! 26	! 490,5	! 18,87	!	!
Total (T)	! 29	! 2314,6	!	!	!

$$F(A)_{\text{hitung}} = \frac{MK_A}{MK_d} = \frac{608,03}{18,87} = 32,2$$

H_0 : Perlakuan $A_1 =$ Perlakuan $A_2 =$ Perlakuan $A_3 =$ Perlakuan A_4

H_1 : Perlakuan $A_1 \neq$ Perlakuan $A_2 \neq$ Perlakuan $A_3 \neq$ Perlakuan A_4

$$F(A)_{\text{hitung}} (32,2) > F_{\text{tabel}} (4,64) \begin{cases} \rightarrow H_0 : \text{ditolak} \\ \rightarrow H_1 : \text{diterima} \end{cases}$$

Ini berarti bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara pengaruh pemberian arsenik trioksida dosis 50 mg/kg BB, dosis 100 mg/kg BB, 150 mg/kg BB dengan kontrol terhadap laju pertumbuhan berat badan, dengan $p < 0,01$.

Untuk membandingkan pengaruh arsenik trioksida terhadap laju pertumbuhan berat badan antara tiap-tiap perlakuan maka dilanjutkan dengan t-test.

Setelah dianalisa didapatkan hasil yang tertera dalam daftar dibawah ini :

Daftar analisa t-test pada berbagai perlakuan
terhadap laju pertumbuhan berat badan tikus

Tingkat	!	!	!	!				
	!	Perlk A ₁	!	Perlk A ₂	!	Perlk A ₃	!	Perlk A ₄
Perlakuan	!	!	!	!	!	!	!	!
Perlk A ₁	!		!	3,87	!	7,45	!	8,53
Perlk A ₂	!		!		!	4,59	!	5,88
Perlk A ₃	!		!		!		!	1,65

Dari daftar analisa t-test diatas maka didapat kesimpulan bahwa terdapat perbedaan penurunan laju pertumbuhan berat badan antara dosis 50 mg/kg BB dengan kontrol, dosis 100 mg/kg BB dengan kontrol, dan dosis 150 mg/kg BB dengan kontrol pada $p < 0,001$ ($t_{0,1\%} = 3,707$), sedangkan antara dosis 50 mg/kg BB dengan dosis 100 mg/kg BB, dosis 50 mg/kg BB dengan dosis 150 mg/kg BB terdapat perbedaan pada $p < 0,001$ ($t_{0,1\%} = 3,707$), dan antara dosis 100 mg/kg BB dengan dosis 150 mg/kg BB terdapat perbedaan pada $p < 0,2$ ($t_{20\%} = 1,315$).

Perhitungan statistik pada pengaruh pemberian arsenik trioksida terhadap perubahan histopatologi sel hati dapat disimpulkan dengan tabel analisa varian sebagai berikut

DAFTAR SIDIK RAGAM (ANAVA)

Sumber Variasi	! derajat Kebebasan (db)	! Jumlah Kwadrat (JK)	! Mean Kwadrat (MK)	! F	
				Hitung	Tabel
Perlakuan (A) dalam (d)	! 3	! 318,1	! 106,03	! 26,9	! 4,57
	! 28	! 110,4	! 3,94	!	!
Total (T)	! 31	! 284	!		

$$F(A)_{\text{hitung}} = MK_A : MK_d = 106,03 : 3,94 = 26,9$$

$$H_0 : \text{Perlakuan } A_1 = \text{Perlakuan } A_2 = \text{Perlakuan } A_3 = \text{Perlakuan } A_4$$

$$H_1 : \text{Perlakuan } A_1 \neq \text{Perlakuan } A_2 \neq \text{Perlakuan } A_3 \neq \text{Perlakuan } A_4$$

$$F(A)_{\text{hitung}} (30,1) > F_{\text{tabel}} (4,57) \begin{cases} \rightarrow H_0 : \text{ditolak} \\ \rightarrow H_1 : \text{diterima} \end{cases}$$

Ini berarti terdapat perbedaan yang bermakna antara pengaruh pemberian arsenik trioksida dosis 50 mg/kg BB, dosis 100 mg/kg BB, 150 mg/kg BB dengan kontrol terhadap tingkatan perubahan histopatologi sel hati, dengan $p < 0,001$.

Untuk membandingkan pengaruh arsenik trioksida terhadap tingkatan perubahan histopatologi sel antara tiap-tiap perlakuan maka dilanjutkan dengan t-test, yang hasil analisisnya tertera dalam daftar dibawah ini :

Daftar analisa t-test pada berbagai perlakuan
terhadap tingkatan perubahan histopatologi
sel hati

Tingkat	!	!	!	!			
Perlakuan	!	! Perlk A ₁	! Perlk A ₂	! Perlk A ₃	! Perlk A ₄		
Perlk A ₁	!	!	3,85	!	7,31	!	8,21
Perlk A ₂	!	!	!	!	3,46	!	4,36
Perlk A ₃	!	!	!	!	!	!	0,897

Dari daftar analisa t-test diatas maka dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan terhadap tingkatan perubahan histopatologi sel hati antara dosis 50 mg/kg BB dengan kontrol, antara dosis 100 mg/kg BB dengan kontrol dan antara dosis 150 mg/kg BB dengan kontrol pada $p < 0,001$ ($t_{0,1\%} = 3,674$), sedangkan antara dosis 50 mg/kg BB dengan dosis 100 mg/kg BB terdapat perbedaan pada $p < 0,01$ ($t_{1\%} = 2,763$), antara dosis 50 mg/kg BB dengan dosis 150 mg/kg BB terdapat perbedaan pada $p < 0,001$ ($t_{0,1\%} = 3,674$), dan antara dosis 100 mg/kg BB dengan dosis 150 mg/kg BB terdapat pada $p < 0,4$ ($t_{40\%} = 0,855$).

BAB VI

PEMBAHASAN HASIL PENELITIAN

Dari hasil penelitian tersebut dapat dilaporkan bahwa hipotesa nol penulis yang berbunyi : tidak ada perbedaan mengenai penurunan laju pertumbuhan tikus antara kelompok kontrol dan kelompok percobaan yang diberi arsenik trioksida dosis 50 mg/kg BB, 100 mg/kg BB, 150 mg/kg BB ditolak pada $p < 0,01$. Hal ini berarti bahwa hipotesa kerja penelitian yang berbunyi : pemberian berbagai macam dosis arsenik trioksida dapat menimbulkan penurunan laju pertumbuhan tikus yang diidentifikasi menurut timbangan berat badannya dapat diterima. Penurunan laju pertumbuhan ini disebabkan karena kerusakan dari sel hati dan enteritis haemorrhagis yang diikuti dengan diarrhea yang terlihat pada waktu pengamatan tikus selama percobaan.

Sedang dari analisa penelitian dapat dilaporkan bahwa hipotesa nol penulis yang berbunyi : tidak ada perbedaan mengenai perubahan histopatologi sel hati antara kelompok kontrol dan kelompok percobaan yang diberi arsenik trioksida dengan dosis 50 mg/kg BB, 100 mg/kg BB dan 150 mg/kg BB ditolak pada $p < 0,01$. Hal ini berarti bahwa hipotesa kerja penelitian yang berbunyi : pemberian berbagai macam dosis arsenik trioksida dapat menimbulkan perubahan histopatologi sel hati, diterima.

Perubahan-perubahan yang terjadi berupa : congesti, cloudy swelling, degenerasi sentrolobuler, degenerasi melembak, nekrosis sentrolobuler, nekrosis massive, dan penebalan dinding bile duct.

Terjadinya congesti disebabkan oleh kegagalan kerja jantung sebagai akibat adanya dehidrasi karena diarrhea. Didalam sel hati senyawa arsen akan berikatan dengan gugusan sulfhidril dari enzim terutama enzim dehidrogenase pada mitochondria, senyawa arsen juga bekerja sebagai uncoupler fosforilasi oksidasi pada mitochondria akibatnya akan terjadi gangguan respirasi sel hati, dan ini akan mengakibatkan terjadinya cloudy swelling. Cloudy swelling merupakan perubahan yang paling ringan dan banyak ditemukan pada kelompok kontrol, juga pada kelompok pemberian dosis 50mg/kg berat badan.

Terjadinya degenerasi melemak disini karena adanya penurunan aktivitas siklus asam sitrat sehingga oksidasi dari pada asam lemak akan terhambat dan ini akan menurunkan pemakaian dari asam lemak akibatnya akan terjadi penimbunan asam lemak didalam hati. Degenerasi sentrolobuler merupakan degenerasi melemak yang terletak disekitar vena sentralis. Hal ini merupakan degenerasi yang paling awal sebelum terjadinya degenerasi melemak yang menyeluruh pada lobulus hati, dan perubahan ini umumnya pada percobaan dengan pemberian arsenik trioksida dosis 50 mg/kg BB.

Pada kelompok pemberian arsenik trioksida dosis 100 mg/kg berat badan dan dosis 150 mg/kg berat badan disamping terlihat degenerasi melemak, juga terjadi nekrosis sentrolobuler dan nekrosis massive (kematian sel yang merata). Nekrosis yang terjadi pada percobaan ini digolongkan nekrosis melemak, dimana lemak yang tertimbun didalam

sel akan mempengaruhi fungsi sel sehingga akhirnya inti akan mengalami piknotis, kareoreksis dan kareolisis dimana sel hati akan mati.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN SARAN

VII.1. KESIMPULAN :

1. Pemberian arsenik trioksida secara eksperimental pada tikus dapat menimbulkan penurunan laju pertumbuhannya.
2. Pemberian arsenik trioksida secara eksperimental pada tikus dapat menimbulkan perubahan sel hati yang berupa : congesti, cloudy swelling, degenerasi sentrolobuler, degenerasi melembak, nekrosis sentrolobuler , nekrosis massive , dan penebalan bile duct.
3. Penurunan laju pertumbuhan dan perubahan histopatologi dari sel hati yang terjadi pada dosis 100 mg/kg berat badan hampir sama dengan dosis 150 mg/kg berat badan.

VII.2. SARAN SARAN :

Banyak terjadi kasus-kasus keracunan yang disebabkan oleh bahan kimia di Indonesia, terutama yang digunakan sebagai pestisida maupun rodentisida, salah satu bahan kimia tersebut adalah senyawa arsen. Keracunan senyawa arsen bisa juga sebagai akibat pencemaran lingkungan yang berasal dari limbah industri antara lain industri logam, cat, kaca dan bahan kosmetik yang dampaknya bisa mengganggu kesehatan dan keseimbangan ekosistem, sehingga pada hasil penelitian ini dapat dijadikan dasar usaha antara lain :

1. Usaha memonitor kasus-kasus pencemaran senyawa arsen di masa yang akan datang.
2. Usaha pembuktian secara patologi yang kemudian dilanjutkan dengan test-test pada pemeriksaan laboratoris terhadap ada atau tidaknya kasus keracunan yang ditimbulkan oleh senyawa arsen.
3. Menetapkan kadar arsen pada bahan makanan yang boleh dikonsumsi.
4. Perlu diadakan penelitian lebih lanjut tentang pengaruh arsenik trioksida terhadap berbagai macam percobaan.

BAB VIII

R I N G K A S A N

Senyawa arsen merupakan salah satu bahan penyebab keracunan pada manusia maupun pada ternak. Keracunan bahan ini biasanya berasal dari penggunaannya sebagai rodentisida, dipping untuk ternak yang kurang terkontrol pemakaiannya dan juga berasal dari pencemaran lingkungan yang disebabkan oleh dampak industri logam, kaca, cat dan bahan kosmetik.

Keracunan akut yang disebabkan oleh golongan arsenik anorganik terutama arsenik trioksida dapat menimbulkan laesi-laesi pada saluran pencernaan sehingga mengakibatkan muntah-muntah dan diarrhea haemorrhagis. Gejala yang lain berupa kolik, anorexia, kejang otot, gangguan fungsi jantung dan oligouria, dapat terjadi shock sebagai akibat dari dehidrasi (5, 8, 15, 20, 23). Efek pencemaran lingkungan oleh senyawa arsen dilaporkan telah menimbulkan bencana bagi manusia dan ternak, di Jepang (1956 dan 1970), Meksiko (1977), Kenya (1974), sedangkan di Cina dan Taiwan pada th 1977 dikenal dengan nama Black Foot Disease.

Penelitian tentang pengaruh arsenik trioksida terhadap laju pertumbuhan berat badan dan perubahan histopatologi sel hati telah dilakukan secara eksperimental yang menggunakan 32 ekor tikus (*Rattus rattus* strain wistar). Dengan pola penelitian Simple Randomized Design dan telah analisa hasil-hasil perlakuan pada kelompok kontrol, kelompok percobaan yang telah diberi arsenik trioksida secara -

peroral dengan dosis 50 mg/kg berat badan, 100 mg/kg berat badan, 150 mg/kg berat badan.

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian berbagai macam dosis arsenik trioksida dapat menimbulkan penurunan laju pertumbuhan berat badan dan dapat menyebabkan perubahan-perubahan pada sel hati yang berupa : Congesti, Cloudy swelling, Degenerasi sentrolobuler, Degenerasi melembak, Nekrosis sentrolobuler, Nekrosis massive dan penebalan dinding bile duct.

The U.S Food and Drug Administration th 1967 menetapkan kadar arsenik dianggap aman dalam makanan berkisar antara 0,01 - 0,02 mg/hari.

Mengingat bahwa di Indonesia sering terjadi kasus keracunan bahan-bahan kimia, salah satu diantaranya adalah senyawa arsen maka perlu dilakukan usaha untuk memonitoring kasus-kasus keracunan bahan tersebut dimasa yang akan datang dan menetapkan kadar arsen yang boleh dikonsumsi pada bahan makanan.

DAFTAR KEPUSTAKAAN

1. Bencko, V., Roosner, P. and Mokry, M. (1975) Dehydrogenase activity of liver parenchyma in mice exposed to arsenic in drinking water. *J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol.* 19: 17 - 21.
2. Blood, D.C. and J.A. Henderson. (1974) *Veterinary Medicine*. 4th Ed. Baillare Tindal, pp. 789 - 793.
3. Bruce, A., Fowler. and Woods. (1979) The effects of prolonged oral arsenate exposure on liver mitochondria of mice. *Toxicol. app. Pharmacol.*, 10: 177 - 187.
4. Byron, B.R., Bierbower, G.W. and Brower, J.B. (1976) Pathologic changes in rats and dogs from two year feeding of sodium arsenite and sodium arsenate. *Toxicol app. Pharmacol.*, 10: 132 - 147.
5. Casarett, L.J. and J. Doul. (1975) *Toxicology the Basic Science of Poison*. Mac.Millan Publishing Co, Inc. New York. pp. 464 - 465.
6. Clarke, E.G.C. and M.L. Clarke. (1967) *Garner's Veterinary Toxicology*. 3rd Ed. Williams and Wilkin Co. Baltimore. pp. 34 - 42.
7. Forbus, M.D. (1952) *Reaction to Injury Pathology for Student of Disease*. The Williams and Wilkin Co. Baltimore. pp. 104 - 113.
8. Goodman and Gilman. (1978) *The Pharmacology Basic of The rapeutic*. 6th Ed. pp. 1629 - 1632.
9. Harrison, J.W.E., Packmann, E.W. and Abott, D.D. (1958) Acut oral toxicity and chemical and physical proper-

- ties of arsenic trioxide. A.M.A. Arch. Ind. Health, 17: 118 - 123.
10. Hungerford, T.G. (1970) Disease of Livestock. 7th Ed. Angus and Robertson. p. 880 - 881.
 11. Ishinishi, N., Tomita, M. and Hisanaga, A. (1980) Study on chronic toxicity of arsenic trioxide in rats with special reference to liver damages. Fukuoka Acta Med 71: 27 - 40.
 12. Jones, L.M. (1959) Veterinary Pharmacology and Therapeutic. 2nd Ed. The Iowa State University Press. Ames, p 797 - 800.
 13. Jones, L.M., Nicholas, H.B. and Leslie, E.M. (1977) Veterinary Pharmacology and Therapeutic. 4th Ed. The Iowa State University Press. Ames. pp. 1244 - 1250.
 14. Kompas, 25 Januari 1983.
 15. Maitai, C.K. and Kamau, J.A. (1975) An Outbreak of Arsenic and Toxophene Poisoning in Kenyan cattle. Vet. Rec p. 151 - 152.
 16. Oettingen, V.W.F. (1958) Poisoning. 2nd Ed. W.B. Saunders Co, London. pp. 239 - 242.
 17. Radeleff, R.D. (1970) Veterinary Toxicology. Philadelphia Lea and Febiger Co, pp. 158 - 161.
 18. Surabaya Post, 11 November 1981.
 19. Tam, G.K.H., Charboneau, S.M. and Bryce, F. (1979) Metabolism of inorganic arsenic (^{74}As) in humans following oral ingestion, . Toxicol. app. Pharmacol. , 50: 319 - 322.

20. Thienes, C.H. and Haley, T.J. (1964). Clinical Toxicology. 4th Ed. p. 233 - 238.
21. Vallee, B.L. and Wacker, W.E.C. (1960) Arsenic Toxicology and Biochemistry. A.M.A. Arch. Ind. Health , 21: 132 - 151.
22. Walter, J.G. (1963) Disease of Cattle. 2nd Ed. American-Veterinary Publication. Inc. p. 694 - 696.
23. World Health Organisation. (1981) Arsenic, Environmental health Criteria 18 Geneva.

PADA PEMBERIAN DOSIS 150 mg/kg BB As_2O_3

SELAMA PERCOBAAN

	!	!	!	!	!	!	Rata ²			
4	!	5	!	6	!	7	!	8	!	
	!		!		!		!		!	
8,2	!	266,5	!	292,4	!	265	!	260	!	273,5
8,7	!	266,9	!	293	!	265,9	!	260,8	!	274,1
8,7	!	267,2	!	293,5	!	266,6	!	261,5	!	274,6
9,2	!	267,7	!	294	!	267,1	!	262	!	275,1
0	!	268,2	!	294,9	!	267,6	!	262,5	!	275,9
0,8	!	269,0	!	296,2	!	268,2	!	263	!	276,9
1,4	!	269,5	!	298	!	268,7	!	263,4	!	277,9
2,6	!	270,5	!	299,8	!	269,2	!	_____	!	281,5
3,3	!	271,5	!	301,8	!	_____	!	_____	!	284,9
4,3	!	272,3	!	304,3	!	_____	!	_____	!	286,7
6,1	!	5,8	!	11,9	!	4,2	!	3,4	!	13,2

an sebelum dan sesudah percobaan

	No	!	!	!	!			
Hari	1	!	2	!	3			
Ke		!		!				
I	!	283,8	!	264,3	!	287,5	!	26
II	!	284,6	!	264,8	!	288,2	!	26
III	!	285,1	!	265,2	!	288,7	!	26
IV	!	286,3	!	265,2	!	289,6	!	26
V	!	288,1	!	265,7	!	290,8	!	27
VI	!	289,6	!	266,5	!	292,3	!	27
VII	!	291,7	!	267,2	!	293,8	!	27
VIII	!	294,3	!	268,6	!	295,8	!	27
IX	!	296,2	!	269,5	!	297,6	!	27
X	!	298,5	!	270,7	!	299,8	!	27
X_{A4}	!	14,7	!	6,4	!	12,3	!!	

CATATAN :

X_{A4} : Selisih berat badan

TABEL III
 IR-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
 BERAT BADAN TIKUS PADA PEMBERIAN DOSIS 100 mg/kg BB As_2O_3
 SELAMA PERCOBAAN

No	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!	Rata ²			
	Hari	1	2	3	4	5	6	7	8	Ke								
I	!	280	!	286,3	!	269,5	!	258	!	275	!	290,2	!	274	!	278	!	276,4
II	!	281	!	287,7	!	270,3	!	258,5	!	276	!	291,7	!	274,6	!	279,5	!	277,4
III	!	282,5	!	288,9	!	270,8	!	258,8	!	276,5	!	292,9	!	275,1	!	280,5	!	278,3
IV	!	284	!	290,4	!	271,3	!	259,2	!	277	!	293,9	!	275,6	!	281,5	!	279,1
V	!	285,8	!	292,2	!	272,3	!	259,7	!	278	!	294,9	!	276,4	!	283	!	280,3
VI	!	287,3	!	294,5	!	273,3	!	260,7	!	279,5	!	296,9	!	277,4	!	285	!	281,8
VII	!	289,6	!	297	!	274,5	!	261,6	!	281,5	!	299,7	!	278,9	!	287,5	!	283,8
VIII	!	292,1	!	299,9	!	276	!	263,1	!	283	!	302,2	!	279,9	!	289,5	!	285,7
IX	!	294,6	!	302,4	!	277,3	!	264,6	!	284,8	!	304,4	!	281,4	!	292	!	287,7
X	!	297,4	!	305,1	!	279	!	266,5	!	285,8	!	307	!	283,2	!	294,7	!	289,8
X_{A_3}	!	17,4	!	18,8	!	9,5	!	8,5	!	10,8	!	16,8	!	9,2	!	16,7	!	13,4

CATATAN :

X_{A_3} : Selisih berat badan sebelum dan sesudah percobaan.

BERAT BADAN TIKUS PADA PEMBERIAN DOSIS 50 mg/kg BB As_2O_3
SELAMA PERCOBAAN

No	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!				
	1	2	3	4	5	6	7	8	Rata	<u>2</u>								
Hari Ke	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!				
I	!	286,4	!	260,5	!	282,8	!	266	!	272,6	!	278,2	!	265	!	270	!	272,7
II	!	287,9	!	261,5	!	284,6	!	267,5	!	274,1	!	280,2	!	266	!	271,8	!	274,2
III	!	289,9	!	263	!	286,6	!	269	!	276,1	!	282,2	!	267,5	!	273,8	!	276,1
IV	!	292,4	!	265	!	289,1	!	271	!	278,4	!	284,7	!	269	!	275,3	!	278,1
V	!	294,9	!	267,5	!	291,6	!	273,5	!	280,9	!	287,2	!	271	!	277,3	!	230,4
VI	!	297,9	!	270,3	!	294,6	!	275,5	!	283,9	!	290,7	!	272,8	!	278,8	!	283,1
VII	!	301,9	!	272,3	!	298,4	!	278,3	!	287,9	!	293,7	!	275,3	!	281,3	!	286,1
VIII	!	305,4	!	274,8	!	301,9	!	280,3	!	291,4	!	297,7	!	278,3	!	284,1	!	289,2
IX	!	309,4	!	277,8	!	305,4	!	282,8	!	294,4	!	301,7	!	280,8	!	287,1	!	292,8
X	!	313,9	!	280,1	!	309,6	!	286,3	!	298,5	!	306	!	283,7	!	290,2	!	296,1
X_{A2}	!	27,5	!	19,6	!	26,8	!	20,3	!	25,9	!	27,8	!	18,7	!	20,2	!	23,4

CATATAN :

X_{A2} : Selisih berat badan sebelum dan sesudah percobaan

IR-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

BERAT BADAN TIKUS PADA KELOMPOK KONTROL

SELAMA PERCOBAAN

No	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!					
	1	2	3	4	5	6	7	8	Rata-rata									
Hari Ke	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!					
I	!	263	!	288,3	!	267,5	!	282,6	!	268,4	!	276,2	!	271,6	!	278,4	!	274,5
II	!	264,5	!	291,1	!	269,4	!	285,7	!	271	!	278,6	!	273,7	!	280,9	!	276,9
III	!	266,4	!	294,7	!	271,9	!	288,6	!	272,8	!	281,4	!	276,6	!	283,9	!	279,5
IV	!	268,6	!	299,1	!	275,3	!	292,7	!	275,9	!	283,9	!	280,2	!	286,9	!	282,8
V	!	270,6	!	303,1	!	278,2	!	296,5	!	278,6	!	287,5	!	283,3	!	289,8	!	285,9
VI	!	273,2	!	307,8	!	280,6	!	300,7	!	282,1	!	291,5	!	285,9	!	293,3	!	289,4
VII	!	275,5	!	311,9	!	283,9	!	304,6	!	284,7	!	295,1	!	289,3	!	297,2	!	292,8
VIII	!	278,5	!	316,4	!	287,4	!	309	!	287	!	298,9	!	292,3	!	301,7	!	296,4
IX	!	282	!	320,3	!	290,2	!	312,2	!	289,9	!	302,4	!	296,2	!	306,2	!	299,9
X	!	285,3	!	325,1	!	294,1	!	317,1	!	293,5	!	306,6	!	299,8	!	311,1	!	304,1
X_{A1}	!	22,3	!	36,8	!	26,6	!	34,5	!	25,1	!	30,4	!	28,2	!	32,7	!	29,6

CATATAN :

 X_{A1} : Selisih berat badan sebelum dan sesudah percobaan

TABEL V

TINGKATAN PERUBAHAN DAN SKORE HISTO
 PATOLOGI SEL HATI PADA KELOMPOK KONTROL

No	TINGKATAN HISTOPATOLOGI					SKORE HISTOPATOLOGI
	A	B	C	D	E	
1	+	+	-	-	-	3
2	-	-	-	-	-	0
3	+	-	-	-	-	1
4	+	-	-	-	-	1
5	+	-	-	-	-	1
6	-	-	-	-	-	0
7	+	-	-	-	-	1
8	+	-	-	-	-	1

8

KETERANGAN :

- A : Cloudy swelling
 B : Degenerasi centro lobuler
 C : Degenarasi melemak
 D : Necrosis centro lobuler
 E : Necrosis massive
 + : Terdapat perubahan
 - : Tidak ada perubahan

TABEL VI

TINGKATAN PERUBAHAN DAN SKORE HISTOPATOLOGI
SEL HATI PADA KELOMPOK DOSIS 50 mg/kg BB As_2O_3

No	TINGKATAN HISTOPATOLOGI					SKORE HISTOPATOLOGI
	A	B	C	D	E	
1	+	+	-	-	-	3
2	+	-	+	-	-	5
3	+	-	+	-	-	5
4	+	+	-	-	-	3
5	-	-	+	-	-	4
6	-	-	-	-	-	3
7	+	-	+	+	-	10
8	+	-	+	-	-	5

38

KETERANGAN :

- A : Cloudy swelling
 B : Degenerasi centro lobuler
 C : Degenerasi melemak
 D : Necrosis centro lobuler
 E : Necrosis massive
 + : Terdapat perubahan
 - : Tidak ada perubahan

TABEL VII

TINGKATAN PERUBAHAN DAN SKORE HISTOPATOLOGI
SEL HATI PADA KELOMPOK DOSIS 100 mg/kg BB As_2O_3

No	TINGKATAN HISTOPATOLOGI					SKORE HISTOPATOLOGI
	A	B	C	D	E	
1	-	-	+	-	+	11
2	-	-	-	-	+	7
3	-	-	+	-	+	11
4	-	-	-	-	+	7
5	-	-	-	-	+	7
6	+	-	+	-	-	5
7	+	-	+	+	-	10
8	-	-	-	-	+	7

SKORE HISTOPATOLOGI 65

KETERANGAN :

- A : Cloudy swelling
 - B : Degenerasi centro lobuler
 - C : Degenerasi melemak
 - D : Necrosis centro lobuler
 - E : Necrosis massive
 - +
 -
- + : Terdapat perubahan
 - : Tidak ada perubahan

TABEL VIII

TINGKATAN PERUBAHAN DAN SKORE HISTOPATOLOGI
SEL HATI PADA KELOMPOK DOSIS 150 mg/kg BB As_2O_3

No	TINGKATAN HISTOPATOLOGI					SKORE HISTOPATOLOGI
	A	B	C	D	E	
1	-	-	+	-	+	11
2	-	-	+	-	+	11
3	-	-	-	-	+	7
4	-	-	+	-	+	11
5	-	-	-	-	+	7
6	-	-	-	-	+	7
7	-	-	+	-	+	11
8	-	-	-	-	+	7

72

KETERANGAN :

A : Cloudy swelling

B : Degenerasi centro lobuler

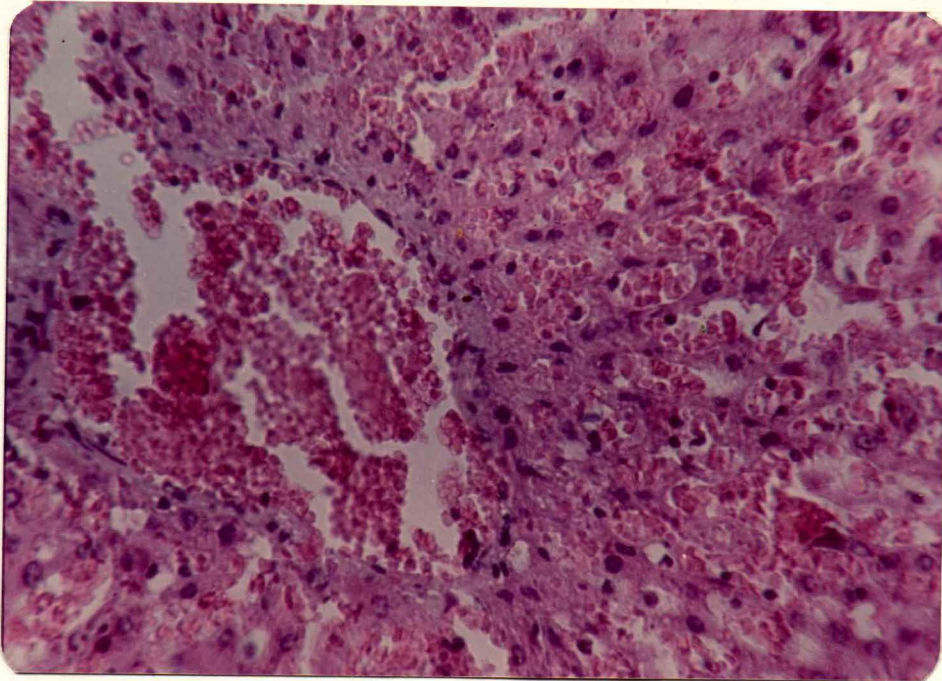
C : Degenerasi melembak

D : Necrosis centro lobuler

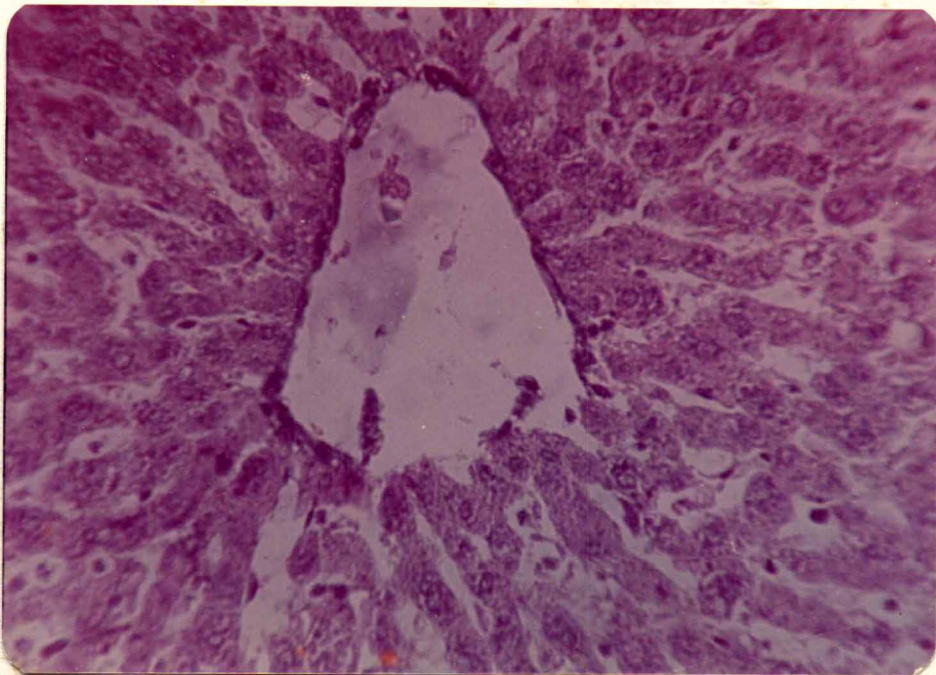
E : Necrosis massive

+ : Terdapat perubahan

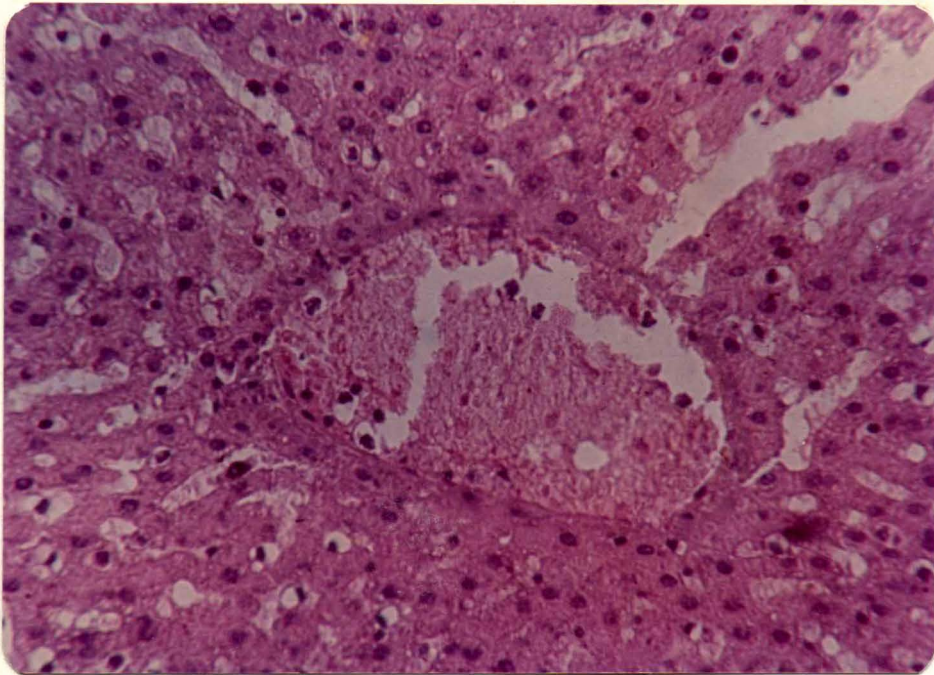
- : Tidak ada perubahan



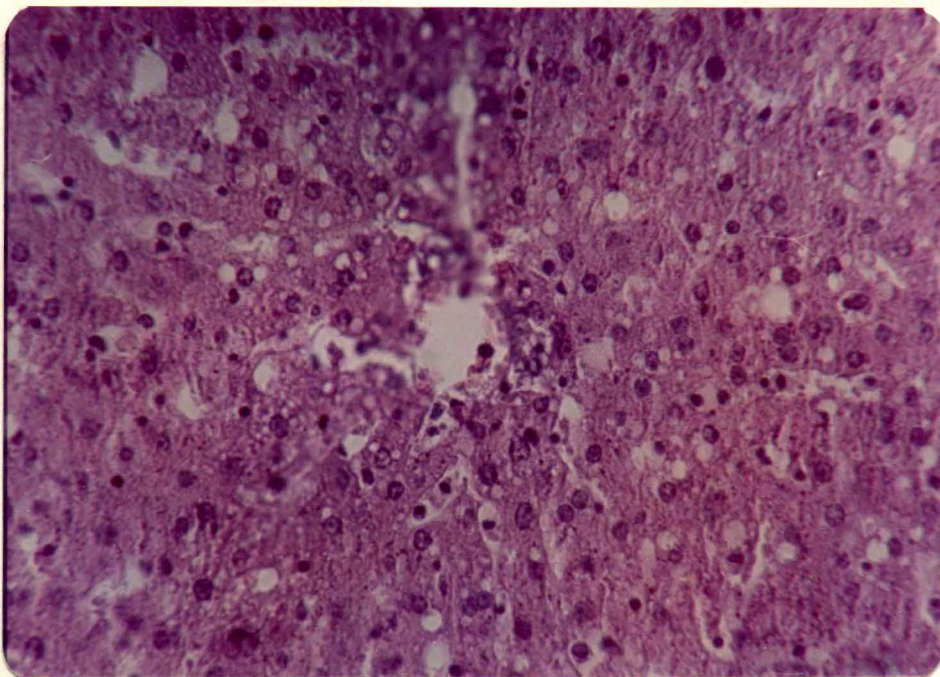
CONGESTI
(HEMATOXYLIN-EOSIN. 260 X)



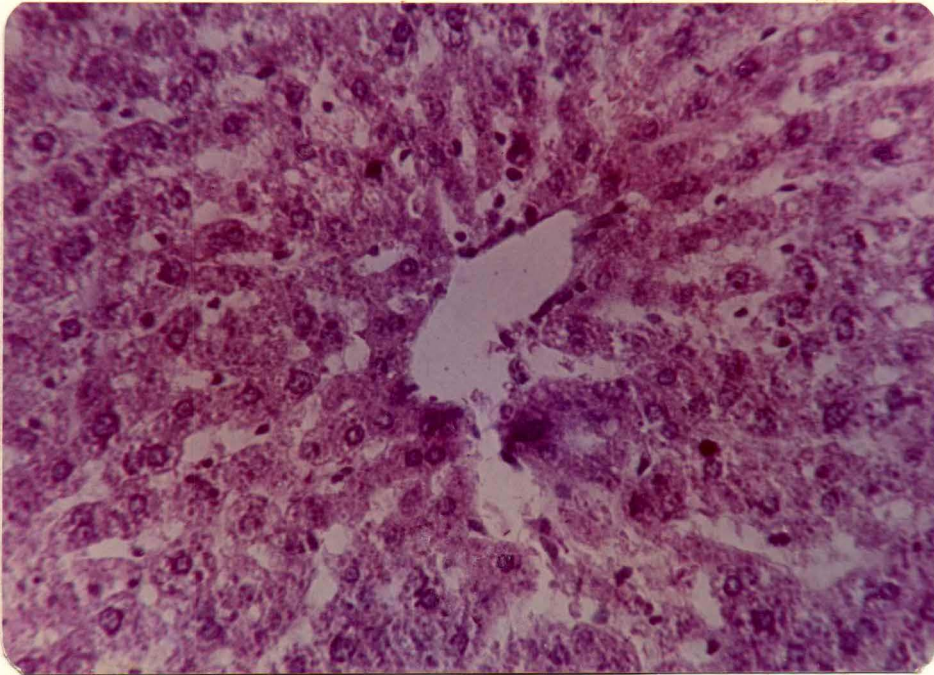
CLOUDY SWELLING
(HEMATOXYLIN-EOSIN. 100 X)



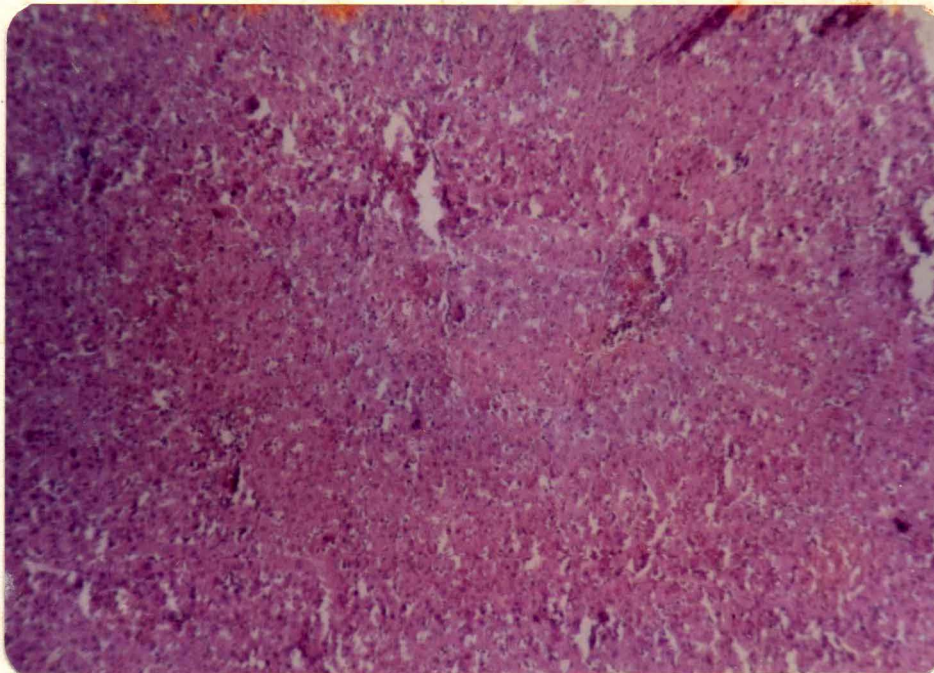
DEGENERASI SENTROLOBULER
(HEMATOXYLIN-EOSIN. 260 X)



DEGENERASI MELEMAK
(HEMATOXYLIN-EOSIN. 100 X)



NEKROSIS SENTROLOBULER
(HEMATOXYLIN-EOSIN. 100 X)



NEKROSIS MASSIVE
(HEMATOXYLIN-EOSIN. 50 X)

LAMPIRAN I : Angka kriterium penurunan laju berat badan se
telah pemberian arsenik trioksida (dalam gram)

No	X_{A1}	X_{A2}	X_{A3}	X_{A4}
1	22,3	27,5	17,4	14,7
2	36,8	19,6	18,8	6,4
3	26,6	26,8	9,5	12,3
4	34,5	20,3	8,5	6,1
5	25,1	25,9	10,8	5,8
6	30,4	27,8	16,8	11,9
7	28,2	18,7	9,2	—
8	32,7	20,2	16,7	—
ΣX_A	236,6	186,8	107,2	57,2

No	X_{A1}^2	X_{A2}^2	X_{A3}^2	X_{A4}^2
1	497,3	756,3	302,8	216,1
2	1354,2	384,2	353,4	40,9
3	707,6	718,2	90,3	151,3
4	1190,3	412,1	72,3	37,2
5	630	670,8	106,1	33,6
6	924,2	772,8	282,2	141,6
7	759,2	349,7	84,6	—
8	1069,3	408	278,9	—
ΣX_A^2	7168,1	4472,1	1570,6	620,7

X_{A1} : Selisih berat badan antara sebelum dan sesudah percobaan pada kontrol

X_{A2} : Selisih berat badan antara sebelum dan sesudah percobaan pada dosis 50 mg/kg BB arsenik trioksida

X_{A3} : Selisih berat badan antara sebelum dan sesudah percobaan pada dosis 100 mg/kg BB arsenik trioksida

X_{A4} : Selisih berat badan antara sesudah dan sebelum percobaan pada dosis 150 mg/kg BB arsenik trioksida

Perlakuan

n_A	!	3	!	8	!	8	!	6	!	$N = 30$
$\sum X_A$!	236,6	!	186,8	!	107,2	!	57,2	!	$\sum X_T = 587,8$
$\sum X_A^2$!	7168,1	!	4472,1	!	1570,6	!	620,7	!	$\sum X_T^2 = 13831,5$
$(\sum X_A)^2$!		!		!		!		!	$(\sum X_T)^2$
$\frac{(\sum X_A)^2}{n_A}$!	6997,4	!	4361,8	!	1436,5	!	545,3	!	$\frac{(\sum X_T)^2}{N} = 11516,9$

$$\sum \frac{(\sum X_A)^2}{n_A} = 13341$$

1. $JK_T = 13831,5 - 11516,9 = 2314,6$

2. $JK_A = 13341 - 11516,9 = 1824,1$

3. $JK_d = 2314,6 - 1824,1 = 490,5$

4. $db_A = a - 1 = 4 - 1 = 3$

5. $db_d = N - a = 30 - 4 = 26$

6. $db_T = N - 1 = 30 - 1 = 29$

7. $MK_A = 1824,1 : 3 = 608,03$

8. $MK_d = 490,5 : 26 = 18,87$

Perbedaan (A) :	3	100,1	608,03	35,2
Perbedaan (B) :	28	100,2	18,87	
Total (T) :	31	200,3		

$t_{hitung} = t_{A} : t_{B} = 608,03 : 18,87 = 32,2$
 $t_{tabel} = t_{(n-1)} = t_{(31-1)} = t_{30} = 2,04$
 $t_{hitung} > t_{tabel}$

Untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan yang signifikan antara
 percobaan pemberian arsenik trioksida dosis 50 mg/kg BB, 100
 mg/kg BB, 150 mg/kg BB dengan kontrol terhadap berat
 pertumbuhan berat badan pada $p < 0,05$.

Di samping hal tersebut diatas maka masih perlu di
 lakukan t-test untuk membandingkan perantara tersebut untuk
 uji terhadap uji pertumbuhan berat badan antara tiap-tiap
 perlakuan.

Rumus :

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{s^2}{n_1} + \frac{s^2}{n_2}}}$$

DAFTAR SIDIK RAGAM (ANAVA)

Sumber Variasi	! derajat ! ! Kebebasan ! ! (db) !	Jumlah Kwadrat ! (JK) !	Mean Kwadrat ! (MK) !	F Hitung !	F Tabel
Perlakuan (A)	3	1824,1	608,03	32,2	4,64
dalam (d)	26	490,5	18,87		
Total (T)	29	2314,6			

$$F(A)_{\text{hitung}} = MK_A : MK_d = 608,03 : 18,87 = 32,2$$

H_0 : Perlakuan $A_1 =$ Perlakuan $A_2 =$ Perlakuan $A_3 =$ Perlakuan A_4

H_1 : Perlakuan $A_1 \neq$ Perlakuan $A_2 \neq$ Perlakuan $A_3 \neq$ Perlakuan A_4

$F(A)_{\text{hitung}} (32,2) > F_{\text{tabel}} (4,64)$ $\begin{cases} \rightarrow H_0 : \text{ditolak} \\ \rightarrow H_1 : \text{diterima} \end{cases}$

Ini berarti bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara - percobaan pemberian arsenik trioksida dosis 50 mg/kg BB, do sis 100 mg/kg BB, 150 mg/kg BB dengan kontrol terhadap laju pertumbuhan berat badan, pada $p < 0,01$.

Disamping hal tersebut diatas maka masih perlu di - lanjutkan t-test untuk membandingkan pengaruh arsenik triok sida terhadap laju pertumbuhan berat badan antara tiap-tiap perlakuan.

Rumus :

$$t_0 = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{MK_d \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)}}$$

...
 ...
 ...

$$t_0(A_1 : A_2) = \frac{252,678 - 107,278}{\sqrt{18,87 \left(\frac{1}{8} + \frac{1}{8} \right)}} = 3,707$$

$3,707 > 3,707 \rightarrow$ ditolak $p < 0,001$

$$t_0(A_1 : A_2) = \frac{252,678 - 107,278}{\sqrt{18,87 \left(\frac{1}{8} + \frac{1}{8} \right)}} = 3,707$$

$3,707 > 3,707 \rightarrow$ ditolak $p < 0,001$

$$t_0(A_1 : A_2) = \frac{252,678 - 27,278}{\sqrt{18,87 \left(\frac{1}{8} + \frac{1}{8} \right)}} = 3,707$$

$3,707 > 3,707 \rightarrow$ ditolak $p < 0,001$

$$t_0(A_1 : A_2) = \frac{182,878 - 107,278}{\sqrt{18,87 \left(\frac{1}{8} + \frac{1}{8} \right)}} = 3,707$$

$3,707 > 3,707 \rightarrow$ ditolak $p < 0,001$

LAMPIRAN II : Membandingkan pengaruh arsenik trioksida terhadap laju pertumbuhan berat badan antara tiap-tiap perlakuan.

1. A_1 dibandingkan dengan A_2

$$t_0 (A_1 : A_2) = \frac{236,6/8 - 186,8/8}{\sqrt{18,87 \left(\frac{1}{8} + \frac{1}{8} \right)}} = 3,87$$

$$db = 26 \quad t_{0,1\%} = 3,707$$

$3,87 > 3,707 \longrightarrow$ diterima pada $p < 0,001$

2. A_1 dibandingkan dengan A_3

$$t_0 (A_1 : A_3) = \frac{236,6/8 - 107,2/8}{\sqrt{18,87 \left(\frac{1}{8} + \frac{1}{8} \right)}} = 7,45$$

$$db = 26 \quad t_{0,1\%} = 3,707$$

$7,45 > 3,707 \longrightarrow$ diterima pada $p < 0,001$

3. A_1 dibandingkan dengan A_4

$$t_0 (A_1 : A_4) = \frac{236,6/8 - 57,2/6}{\sqrt{18,87 \left(\frac{1}{8} + \frac{1}{6} \right)}} = 8,53$$

$$db = 26 \quad t_{0,1\%} = 3,707$$

$8,53 > 3,707 \longrightarrow$ diterima pada $p < 0,001$

4. A_2 dibandingkan dengan A_3

$$t_0 (A_2 : A_3) = \frac{186,8/8 - 107,2/8}{\sqrt{18,87 \left(\frac{1}{8} + \frac{1}{8} \right)}} = 4,59$$

$$db = 26 \quad t_{0,1\%} = 3,707$$

$4,59 > 3,707 \longrightarrow$ diterima pada $p < 0,001$

$$t_0(A_2 : A_1) = \frac{104,878 - 87,276}{\sqrt{18,87 \left(\frac{1}{8} + \frac{1}{5} \right)}} = 1,62$$

$t_{0,1,0} = 3,707$
 $1,62 < 3,707 \rightarrow$ ditolak $H_0 > 0,001$
 A_2 dibandingkan dengan A_1

$$t_0(A_4 : A_1) = \frac{106,878 - 87,276}{\sqrt{18,87 \left(\frac{1}{8} + \frac{1}{8} \right)}} = 2,10$$

$t_{0,1,0} = 3,707$
 $2,10 < 3,707 \rightarrow$ diterima $H_0 > 0,001$

5. A_2 dibandingkan dengan A_4

$$t_0 (A_2 : A_4) = \frac{186,8/8 - 57,2/6}{\sqrt{18,87 \left(\frac{1}{8} + \frac{1}{6}\right)}} = 5,88$$

$$db = 26 \quad t_{0,1\%} = 3,707$$

$5,88 > 3,707 \longrightarrow$ diterima pada $p < 0,001$

6. A_3 dibandingkan dengan A_4

$$t_0 (A_3 : A_4) = \frac{107,2/8 - 57,2/6}{\sqrt{18,87 \left(\frac{1}{8} + \frac{1}{6}\right)}} = 1,65$$

$$db = 26 \quad t_{0,1\%} = 3,707$$

$1,65 < 3,707 \longrightarrow$ ditolak pada $p < 0,001$

- Laporan hasil penelitian tentang pengaruh pemberian arsenik trioksida terhadap berat badan dan histopatologi sel hati pada tikus

IA ^X	SA ^X	SA ^X	IA ^X
11	11	3	3
11	2	2	0
2	11	2	1
11	2	3	1
2	2	4	1
2	2	3	0
11	10	10	1
2	2	2	1
22	22	32	2

SA ^X	SA ^X	SA ^X	IA ^X
11	11	2	2
11	0	22	0
11	11	22	1
11	0	2	1
0	0	11	1
11	0	2	0
11	001	001	1
0	0	22	1
080	201	111	1

LAMPIRAN III : Evaluasi statistik perubahan histopatologi -
pada hati akibat pemberian arsenik trioksida

No	!	X_{A1}	!	X_{A2}	!	X_{A3}	!	X_{A4}
1	!	3	!	3	!	11	!	11
2	!	0	!	5	!	7	!	11
3	!	1	!	5	!	11	!	7
4	!	1	!	3	!	7	!	11
5	!	1	!	4	!	7	!	7
6	!	0	!	3	!	5	!	7
7	!	1	!	10	!	10	!	11
8	!	1	!	5	!	7	!	7
ΣX_A	!	8	!	38	!	65	!	72

No	!	X_{A1}^2	!	X_{A2}^2	!	X_{A3}^2	!	X_{A4}^2
1	!	9	!	9	!	121	!	121
2	!	0	!	25	!	49	!	121
3	!	1	!	25	!	121	!	49
4	!	1	!	9	!	49	!	121
5	!	1	!	16	!	49	!	49
6	!	0	!	9	!	25	!	49
7	!	1	!	100	!	100	!	121
8	!	1	!	25	!	49	!	49
ΣX_A^2	!	14	!	218	!	563	!	680

- A1 : Penilaian dari perubahan histopatologi hati tanpa pemberian arsenik trioksida
- A2 : Penilaian dari perubahan histopatologi hati akibat pemberian 50 mg/kg BB arsenik trioksida
- A3 : Penilaian dari perubahan histopatologi hati akibat pemberian 100 mg/kg BB arsenik trioksida
- A4 : Penilaian dari perubahan histopatologi hati akibat pemberian 150 mg/kg BB arsenik trioksida

perlakuan

n_A	!	8	!	8	!	8	!	8	!	$N = 32$
$\sum X_A$!	8	!	38	!	65	!	72	!	$\sum X_T = 183$
$\sum X_A^2$!	14	!	218	!	563	!	680	!	$\sum X_T^2 = 1475$
$\frac{(\sum X_A)^2}{n_A}$!	8	!	180,5	!	528,1	!	648	!	$\frac{(\sum X_T)^2}{N} = 1046,5$

$$\sum \frac{(\sum X_A)^2}{n_A} = 1364,6$$

- . $JK_T = 1475 - 1046,5 = 428,5$
- . $JK_A = 1364,6 - 1046,5 = 318,1$
- . $JK_d = 428,5 - 318,1 = 110,4$
- . $db_A = 4 - 1 = 3$
- . $db_d = 32 - 4 = 28$
- . $db_T = 32 - 1 = 31$
- . $MK_A = 318,1 : 3 = 106,03$
- . $MK_d = 110,4 : 28 = 3,94$

DAFTAR SIDIK RAGAM (ANAVA)

Sumber Variasi	derajat Kebebasan (db)	Jumlah Kwadrat (JK)	Mean Kwadrat (MK)	F Hitung	F Tabel
Perlakuan (A) dalam (d)	3 28	318,1 110,4	106,03 3,94	26,9	4,57
Total (T)	31	284			

$$F(A)_{\text{hitung}} = MK_A : MK_d = 106,03 : 3,94 = 26,9$$

H_0 : Perlakuan $A_1 =$ Perlakuan $A_2 =$ Perlakuan $A_3 =$ Perlakuan A_4

H_1 : Perlakuan $A_1 \neq$ Perlakuan $A_2 \neq$ Perlakuan $A_3 \neq$ Perlakuan A_4

$$F(A)_{\text{hitung}} (30,1) > F_{\text{tabel}} (4,57) \begin{cases} \rightarrow H_0 : \text{ditolak} \\ \rightarrow H_1 : \text{diterima} \end{cases}$$

Ini berarti bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara - pengaruh pemberian arsenik trioksida dosis 50 mg/kg BB, do - sis 100 mg/kg BB, 150 mg/kg BB dengan kontrol terhadap ting - katan perubahan histopatologi sel hati, pada $p < 0,01$.

Untuk membandingkan pengaruh arsenik trioksida ter - hadap tingkatan perubahan histopatologi sel hati antar per - lakuan, maka dilanjutkan dengan t-test.

Rumus :

$$t_0 = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{\frac{2MK_d}{n}}}$$

5. A_2 dibandingkan dengan A_4

$$t_0 (A_2 : A_4) = \frac{38/8 - 72/8}{\sqrt{\frac{2 \times 3,9}{8}}} = 4,36$$

$$db = 28 \quad t_{0,1\%} = 3,674$$

$4,36 > 3,674 \longrightarrow$ diterima pada $p < 0,001$

6. A_3 dibandingkan dengan A_4

$$t_0 (A_3 : A_4) = \frac{65/8 - 72/8}{\sqrt{\frac{2 \times 3,9}{8}}} = 0,897$$

$$db = 28 \quad t_{0,1\%} = 3,674$$

$0,897 < 3,674$ ditolak pada $p < 0,001$