

**Efek Bererapa Senyawa Kimia Terhadap Indeks Mitosis dan
Aberasi Kromosom mamalia**

Riyanto*

Abstrak

Tulisan ini membahas bagaimana efek beberapa senyawa kimia seperti siklofosfamid (CPA), trikloroetilen (TCE), klorfromazin, mikotoksin, 2-metoksietanol (2-ME), metoksiasetaldehid (MALD), 5-bromo-2-deoxyuridine (BrdU), akrilamid, butadiene diepoksida (DEB), hormon gonadotropin (hCG dan PMSG), mitomisin C, metilmetan sulfonat, trenimon, dan metilmetan terhadap indeks mitosis dan aberasi kromosom mamalia. Manusia dan mamalia sehari-hari selalu berinteraksi dengan alam sekitar baik secara langsung ataupun secara tidak langsung. Manusia secara tidak sadar telah berhubungan dengan bahan-bahan kimia dari lingkungannya. Sumber bahan kimia tersebut dapat berasal dari alam, buatan dan makhluk hidup. Bahan kimia yang masuk ke dalam tubuh manusia atau hewan dengan dosis, waktu dan cara pemberian tertentu telah banyak dilaporkan menyebabkan terjadinya penurunan dan menaikkan indeks mitosis pada sel tubuh, kultur sel limfosit ataupun sel embrio (blastomer) dan menyebabkan terjadinya aberasi kromosom. Dapat disimpulkan bahwa efek beberapa senyawa kimia yang diberikan pada induk mencit secara intraperitoneal dan subkutan serta pada kultur sel limfosit manusia dapat meningkatkan dan menurunkan indeks mitosis. Efek beberapa senyawa kimia yang diberikan pada induk mencit secara intraperitoneal dan subkutan serta pada kultur sel limfosit manusia dapat menyebabkan terjadinya aberasi kromosom. Senyawa kimia yang dapat menyebabkan terjadinya aberasi kromosom tergolong pada senyawa kimia klastogenik.

Kata kunci : Indeks mitosis, aberasi kromosom dan teratogen

Pendahuluan.

Latar Belakang

Manusia dalam kehidupan sehari-hari tidak terlepas dari lingkungan, selalu berinteraksi dengan alam sekitar baik secara langsung ataupun secara tidak langsung. Interaksi secara langsung atau tidak langsung inilah yang menyebabkan manusia secara tidak sadar telah berhubungan dengan bahan-bahan kimia dari lingkungannya. Sumber bahan kimia tersebut dapat berasal dari alam, industri, obat-obatan dan makhluk hidup.

Selain itu, beberapa bahan kimia dilaporkan terjadi penyalahgunaannya. Bahan kimia yang seharusnya digunakan untuk pestisida, pengawet kayu dan lainnya juga digunakan untuk pengawet makanan misalnya boraks. Walaupun bahan kimia ini tidak bersifat karsinogen,

mutagenik namun dapat menyebabkan iritasi pada mata, kulit, dan pendedahan berlebihan dapat menyebabkan kelainan reproduksi serta infertil (Brooks, 2005).

Bahan kimia yang masuk ke dalam tubuh manusia atau hewan dengan dosis, waktu dan cara pemberian tertentu telah banyak dilaporkan menyebabkan kelambatan perkembangan dan embrio abnormal. Selain efek tersebut bahan-bahan kimia dapat menyebabkan terjadinya penurunan indeks mitosis pada sel, baik sel tubuh ataupun sel embrio (blastomer) serta menyebabkan terjadinya aberasi kromosom. Penurunan indeks mitosis berarti telah terjadi kelambatan pembelahan sel, jika waktu pembelahan sel lambat maka akan menyebabkan kelambatan perkembangan suatu organisme.

Menurut Albanese (1987) bahwa mencit betina bunting yang diberi sejumlah klastogen senyawa kimia pada berbagai tahap perkembangan embrio dapat menyebabkan terjadinya aberasi kromosom. Aberasi kromosom pada organisme dapat menyebabkan kerugian misalnya terjadi mutasi, kematian, kelainan perkembangan dan lain-lain. Jadi ditemukannya kasus yang mengalami kelambatan perkembangan dan embrio abnormal mungkinkah disebabkan oleh menurunnya indeks mitosis dan aberasi kromosom.

Kola *et al.*, 1992 melaporkan senyawa kimia yang menyebabkan terjadinya aberasi kromosom dapat pula menyebabkan terjadinya hambatan atau penahanan mitosis. Pada umumnya hambatan atau penahanan mitosis terjadi pada tahap metafase. Hambatan ini menyebabkan penurunan jumlah blastomer embrio mencit tetapi meningkatkan terjadinya indeks mitosis.

Kelainan kromosom dapat menyebabkan terjadinya hambatan mitosis pada blastomer. Hambatan mitosis pada blastomer menyebabkan terjadinya hambatan perkembangan embrio tahap praimpalantasi. Almeida dan Bolton (1998) melaporkan fertilisasi *in vitro* (IVF) pada embrio manusia antara 42 % sampai 83 % mengalami hambatan perkembangan selama tahap pembelahan (*cleavage*). Penyebab hambatan perkembangan itu adalah kombinasi dari berbagai faktor termasuk kondisi kultur suboptimal, kegagalan menjalani aktivasi genom embrio serta intrik atau diinduksi oleh abnormalitas kromosom. Analisis sitogenetik embrio manusia menunjukkan perkembangan normal ditentukan oleh insiden kromosom embrio. Hal ini diyakini bahwa embrio yang memiliki kromosom abnormal akan mengalami hambatan perkembangan dari pada embrio yang memiliki kariotipe kromosom normal.

Dari uraian di atas, karena senyawa kimia dapat menyebabkan aberasi kromosom, mempengaruhi indeks mitosis serta dapat menghambat perkembangan embrio mamalia. Hal ini yang mendorong penulis membahas bagaimana efek beberapa senyawa kimia terhadap indeks mitosis dan aberasi kromosom mamalia.

Efek beberapa senyawa kimia terhadap indeks mitosis

Efek beberapa senyawa kimia terhadap indeks mitosis dapat dilihat pada tabel berikut ini. Dari tabel dapat dilihat senyawa, cara pemberian, dosis dan objek atau hewan uji dapat memberikan tanggapan yang berbeda.

Tabel 1. Beberapa senyawa kimia yang dapat mempengaruhi indeks mitosis

Senyawa	Cara pemberian	Dosis	Objek/hewan uji	Indeks mitosis
CPA	Subkutan	20 dan 40 mg/kg bb	Embrio mencit CBA	Meningkat
TCE	Intraperitoneal	2000 atau 4000 mg/kg bb	Embrio mencit Swiss Webster	Meningkat
klorpromazin	Intraperitoneal	15 mg/kg bb	Embrio mencit CBA	Menurun
Mikotoksin	Intraperitoneal	-	Embrio mencit Swiss Webster	Menurun
2-ME	-	150 atau 300 mM	Kultur sel limfosit manusia	Cenderung menurun
MALD	-	40 mM	Kultur sel limfosit manusia	Menurun

Kola dan Fold (1986) melaporkan, bahwa pemberian klorpromazin dengan dosis 10 atau 15 mg/kg bb secara subkutan pada mencit CBA 56 jam setelah kopulasi, secara nyata dapat menurunkan indeks mitosis dan jumlah sel penyusun blastokista. Peneliti lain juga melaporkan, bahwa pemberian mikotoksin berupa T-2 toksin, rubratoksin B dan zearalenon pada induk mencit Swiss Webster bunting tahap praimplantasi secara intraperitoneal dapat menurunkan jumlah sel penyusun blastokista (Haryono, 1996; Sumarmin, 1998; Sukaryana, 1998).

MALD merupakan turunan Dimetoksietil ftalat (DMEP) yang paling toksik dan dapat menginduksi terjadinya aberasi kromosom serta menurunkan indeks mitosis. Dari penelitian Chiewchanwit dan Au (1994) didapatkan, bahwa pemberian 2-ME pada kultur sel limfosit manusia dengan dosis 150 atau 300 mM selama 24 jam, secara nyata dapat meningkatkan aberasi kromosom, tetapi tidak menurunkan indeks mitosis. Sebaliknya pemberian MALD dengan dosis

40 mM pada kultur limfosit selama 1 jam atau 2,5 mM selama 24 jam, dapat meningkatkan aberasi kromosom dan menurunkan indeks mitosis secara nyata.

Efek beberapa senyawa kimia terhadap aberasi kromosom mamalia

Berikut ini beberapa senyawa kimia yang dapat menyebabkan terjadinya suatu aberasi kromosom. Untuk lebih jelasnya dapat dilihat pada tabel 2 di bawah ini.

Tabel 2. Beberapa senyawa kimia yang dapat mempengaruhi terjadinya aberasi kromosom

Senyawa	Cara pemberian	Dosis	Objek/hewan uji	Jenis aberasi kromosom
CPA	Subkutan	20 dan 40 mg/kg bb	Embrio mencit CBA	Patah, menyusun kembali dan cincin
5-bromo-2-deoxyuridine (BrdU)	Intraperitoneal	500, 1000 dan 2000 mg/kg bb	Embrio mencit ICR	Patah
TCE	Intraperitoneal	2000 atau 4000 mg/kg bb	Sum-sum tulang mencit Swiss Webster	Patah
Akrilamid	Intraperitoneal	50, 75 atau 125 mg/kg bb	Embrio mencit B6CF1	Patah, disentrik, cincin, translokasi
DEB	-	26,34,43, dan 52 mg/kg bb	Embrio mencit B6C3F1	Patah
MALD	-	40 mM	Kultur sel limfosit manusia	Patah
MALD	-	10 mM	Kultur ovarium hamster China (CHO-AS52)	Patah
Hormon gonadotropin (hCG dan PMSG)	Intraperitoneal	-	Ovum hamster	Aneuploidi, hiperploidi, hipoloid dan triploid
Mitomisin C	Intraperitoneal	5 mg/kg bb	Embrio mencit persilangan galur Alpk:APfSD	Patah, fragmen
Metilmetan sulfonat	Intraperitoneal	50,70 dan 100 mg/kg bb	Embrio mencit persilangan galur Alpk:APfSD	Patah, fragmen
Metilmetan	Intraperitoneal	75 mg/kg bb	Embrio mencit CCBF1	Patah, fragmen
Trenimon	Intraperitoneal	0,02, 0,2 mg/kg bb	Embrio mencit persilangan galur Alpk:APfSD	Patah, fragmen
5-Fluorouracil	Intraperitoneal	75 mg/kg bb	Embrio mencit	Patah,

			persilangan galur Alpk:APfSD	fragmen
Dietilstilboesterol	intraperitoneal	100, 2000 mg/kg bb	Embrio mencit persilangan galur Alpk:APfSD	Patah, fragmen

Beberapa senyawa kimia klastogenik yang diberikan pada mencit bunting dapat menyebabkan terjadinya aberasi kromosom. Albanese (1987) melaporkan beberapa senyawa klastogenik seperti mitomisin C, metilmetan sulfonat, trenimon, 5-fluorouracil dan dietilstilboestrol dapat menyebabkan terjadinya aberasi kromosom terutama patah, fragmen dan beranekaragam kelainan kromosom.

Menurut Skalko *et al.*, (1979) pemberian BrdU dengan dosis 500, 1000 dan 2000 mg/kg secara intraperitoneal pada mencit ICR bunting 10 hari dan pada pengamatan umur kebuntingan 10 atau 11 hari terbukti cenderung meningkatkan terjadinya patah kromosom (*chromosomal breaks*) per metafase pada kultur sel embrio.

Pacchierotti *et al.*, (1994) melaporkan, bahwa mencit jantan B6CF1 yang diberi perlakuan akrilamid secara intraperitoneal dengan dosis 50 mg/kg bb yang diberikan setiap hari selama lima hari dan dosis tunggal 75 atau 125 mg/kg bb, kemudian tujuh hari setelah pemberian mencit tersebut dikawinkan dengan mencit betina dari galur yang sama, hasilnya menunjukkan bahwa aberasi kromosom meningkat secara nyata pada metafase pembelahan pertama zigot. Penelitian Tiveron (1977) menunjukkan, bahwa pemberian DEB 1,5 hari sebelum ovulasi pada mencit B6C3F1 dengan dosis 26,34,43 atau 52 mg/kg bb, pada pengamatan metafase pembelahan pertama embrio satu sel dijumpai aberasi kromosom yang meningkat seiring dengan meningkatnya dosis yang diberikan.

MALD merupakan turunan Dimetoksietil ftalat (DMEP) yang paling toksik dan dapat menginduksi terjadinya aberasi kromosom serta menurunkan indeks mitosis. Dari penelitian Chiewchanwit dan Au (1994) didapatkan, bahwa pemberian 2-ME pada kultur sel limfosit manusia dengan dosis 150 atau 300 mM selama 24 jam, secara nyata dapat meningkatkan aberasi kromosom, tetapi tidak menurunkan indeks mitosis. Sebaliknya pemberian MALD dengan dosis 40 mM pada kultur limfosit selama 1 jam atau 2,5 mM selama 24 jam, dapat meningkatkan aberasi kromosom dan menurunkan indeks mitosis secara nyata. Menurut Ma *et al.*, (1993) yang memberikan 2-ME dosis 50-1000 mM, MALD dosis 1-20 mM atau MAA 5-200 mM pada kultur sel KI-BH (*Chinese hamster*) memperlihatkan bahwa MALD adalah senyawa yang paling toksik dan mutagenik. Ratanavalachai and Au (1996) melaporkan bahwa pemberian MALD pada kultur

ovari hamster China (CHO-AS52) dengan konsentrasi 10 mM selama 15 jam dan 27 jam dapat menyebabkan kromosom patah.

Efek superovulasi dengan hormon gonadotropin pada hamster (*Mesocricetus auratus*) telah dilaporkan cenderung meningkatkan abnormalitas kromosom. Induk hamster dewasa yang disuperovulasi atau hamster yang belum dewasa disuperovulasi dengan PMS dan hCG secara intraperitoneal dan dilanjutkan dengan inseminasi buatan, terbukti tidak nyata meningkatkan kejadian aneuploidi (hiperploid dan hipoploid) dan poliploidi (triploid), bila dibandingkan dengan ovulasi secara alami (Sengoku dan Dukelow, 1988).

Kelainan kromosom meliputi kelainan struktur dan kelainan jumlah kromosom. Kelainan struktur terjadi karena perubahan struktur kromosom misalnya delesi, duplikasi dan inversi. Kelainan jumlah kromosom terdiri atas aneuploidi dan euploidi. Kelainan aneuploidi (hiperploid dan hipoploid) terjadi karena bertambah atau berkurangnya jumlah kromosom disebabkan gagal berpisahya (*nondisjunction*) kromosom selama pembelahan mitosis (Russell, 1996). Kelainan aneuploidi misalnya trisomi 16 yang terjadi pada fetus atau embrio mencit dapat menyebabkan terjadinya kematian atau kelainan perkembangan (Epstein, 1985 *dalam* Kola dan Wilton, 1991). Menurut Tarkowski (1966), salah satu faktor yang menyebabkan kematian embrio tahap praimplantasi adalah terjadinya eneuploidi dan poliploidi sehingga embrio tidak dapat berkembang ke tahap selanjutnya.

Zat yang bersifat antikanker dilaporkan dapat menyebabkan munculnya aberasi kromosom dan mempengaruhi indeks mitosis. CPA dengan dosis 20 dan 40 mg/kg bb secara subkutan pada induk mencit CBA 60 jam setelah kopulasi, terbukti dapat menyebabkan terjadi penurunan jumlah sel penyusun blastokista, peningkatan jumlah sel yang mengalami kelainan kromosom dan jumlah aberasi kromosom per 100 metafase yang sejalan dengan meningkatnya dosis yang diberikan, serta cenderung meningkatkan indeks mitosis (Kola dan Folb, 1985; Kola *et al.*, 1986).

Penelitian dengan menggunakan zat yang bersifat karsinogenik pada mencit dan tikus dilaporkan dapat menyebabkan kemunculan aberasi kromosom dan meningkatkan indeks mitosis. Sujatha dan Hegde (1998) membuktikan efek dari TCE terhadap indeks mitosis dan kemunculan aberasi kromosom mencit. Pemberian TCE dengan dosis 2000 atau 4000 mg/kg bb secara intraperitoneal pada mencit Swiss Webster albino dewasa umur 8-10 minggu dan pada pengamatan 12 dan 48 jam setelah perlakuan terbukti dapat meningkatkan indeks mitosis dan cenderung meningkatkan aberasi kromosom sel sumsum tulang.

Penutup

Dari pembahasan dapat disimpulkan bahwa:

1. Efek beberapa senyawa kimia yang diberikan pada induk mencit secara intraperitoneal dan subkutan serta pada kultur sel limfosit manusia dapat meningkatkan dan menurunkan indeks mitosis.
2. Efek beberapa senyawa kimia yang diberikan pada induk mencit secara intraperitoneal dan subkutan serta pada kultur sel limfosit manusia dapat menyebabkan terjadinya aberasi kromosom.
3. Senyawa kimia seperti Siklofosfamid (CPA), Trikloroetilen (TCE), klorfromazin, mikotoksin, 2-metoksietanol (2-ME), metoksiasetaldehid (MALD), 5-bromo-2-deoxyuridine (BrdU), akrilamid, Butadiene diekspoksida (DEB), Hormon gonadotropin (hCG dan PMSG), mitomisin C, Metilmetan sulfonat, trenimon, dan Metilmetan yang dapat menyebabkan terjadinya aberasi kromosom tergolong pada senyawa kimia klastogenik.

Daftar Pustaka

- Albanese, R., 1987. Induction and transmission of chemically induced chromosome aberrations in female germ cells. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 10:231-243.
- Almeida, P. A., and Bolton, V.N., 1998. Cytogenetic analysis of human preimplantation embryos following developmental arrest *in vitro*. *Reprod. Fertil. Dev* 10: 505-513.
- Brooks, H.L., 2005. *Insecticides*. <http://infoventures.com/e-hlth/>
- Chiewchanwit, T. and Au, W.W. 1994. Cytogenetic effects of 2-methoxyethanol and its metabolite, methoxyacetaldehyde, in mammalian cells *in vitro*. *Mutation Res.* 320: 125-132.
- Haryono, A. 1996. Pengaruh T-2 toksin yang diberikan pada tahap praimplantasi terhadap perkembangan embrio praimplantasi dan fetus hidup mencit Swiss Webster. *Tesis*. Pascasarjana Biologi ITB.
- Kola, I and Folb, P.I. 1985. The effects of cycliphosphamide on alkaline phosphatase activity and on *in vitro* post-implantation murine blastocyst development. *Develop. Growth & Differ.* 27: 645-651.
- Kola, I and Folb, P.I. 1986 Chlorpromazine inhibites the mitotic index, cell number, and formation of mouse blastocyst, and delays implantation of CBA mouse embryos. *J. Reprod. Fert.* 76: 527-536.

- Kola, I., Folb, P.I. and Parker, M.I. 1986. Maternal administration of cyclophosphamide induces chromosomal aberrations and inhibits cell number, histone synthesis, and DNA synthesis in preimplantation mouse embryos. *Teratog. Carcinog. and Mutagen.* 6: 115-127.
- Kola, I. and Wilton, L. 1991. Preimplantation embryo biopsy: detection of trisomy in a single cell biopsied from a four-cell mouse embryo. *Mol. Reprod. and Develop.* P. 29: 16-21.
- MA, H., An, J., Hsie, A.W. and Au, W.W. 1993. Mutagenicity and cytogenicity of 2-methoxyethanol and its metabolites in Chinese hamster cells (the CHO/HRPT and AS52/GTP assays). *Mutation. Res.* 298: 219-225.
- Pacchierotti, F., Tiveron, C., Archivio, M.D., Bassani, B., Cordelli, E., Leter, G., and Spano, M. 1994. Acrylamide-induced chromosomal damage in male mouse germ cell detected by cytogenetic analysis of one-cell zygotes. *Mutation. Res.* 309: 273-284.
- Ratanavalachai, T.C. and Au, W.W., 1996. Effects of reactive oxygen species (ROS) modulators, TEMPOL and catalase, on methoxyacetaldehyde (MALD)-induced chromosome aberrations in Chinese hamster ovary (CHO)-AS52 cells. *Mutation Research* 357 : 25-33.
- Russel, P.J., 1996. *Genetics*. 4th ed. Harper Collins College Publishers. New York. P. 213.
- Sengoku, K and Dukelow, W.R. 1988. Gonadotropin effects on chromosomal normality of hamster preimplantation embryos. *Biol. Reprod.* 38: 150-155.
- Skalko, R.G., Tucci, S.M. and Dropkin, R.H. 1979. The influence of teratogens on mouse embryo chromosome structure. *Advances in Teratology*. N.V. Persaud. 3: 15-27.
- Sukaryana, 1998. Pengaruh zearalenon terhadap perkembangan embrio praimplantasi dan fetus mencit (*Mus musculus*) Swiss Webster. *Tesis*. Pascasarjana Biologi ITB.
- Sumarmin, R. 1998. Pengaruh rubratoksin B terhadap perkembangan embrio tahap praimplantasi dan fetus mencit (*Mus musculus*) Swiss Webster albino. *Tesis*. Pascasarjana Biologi ITB.
- Tarkowski, A.K. 1966. An air-drying method for chromosome preparations from mouse eggs. *Cytogenetics* 3 : 394 – 400.
- Tiveron, C., Ranaldi, R., Bassani, B. and Pacchierotti, F. 1997. Induction and transmission of chromosome aberrations in mouse oocytes after treatment with butadiene diepoxide. *Environ. and Mol. Mutagen.* 30: 403-409.