

1 CADMIUM
2 LIVER
3 KIDNEY

IR - PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

KK
TKD 16/01
Her
P

TESIS

PENGARUH PEMBERIAN CADMIUM NITRAT TERHADAP PERUBAHAN HISTOPATOLOGIS HATI DAN GINJAL MENCIT (*Mus musculus*)

PENELITIAN EKSPERIMENTAL LABORATORIS



JAJUK HERAWATI

PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2001

TESIS

PENGARUH PEMBERIAN CADMIUM NITRAT TERHADAP PERUBAHAN HISTOPATOLOGIS HATI DAN GINJAL MENCIT (*Mus musculus*)

PENELITIAN EKSPERIMENTAL LABORATORIS



JAJUK HERAWATI

**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2001**

**PENGARUH PEMBERIAN CADMIUM NITRAT
TERHADAP PERUBAHAN HISTOPATOLOGIS
HATI DAN GINJAL MENCIT (*Mus musculus*)**

PENELITIAN EKSPERIMENTAL LABORATORIS

USULAN PENELITIAN

Untuk Memperoleh Gelar Magister
dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar
pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga

Oleh :

JAJUK HERAWATI
NIM. 099813031 M

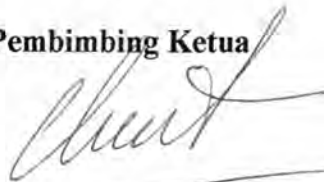
**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2001**

Lembar Pengesahan

**TESIS INI TELAH DISETUJUI
PADA TANGGAL : 14 Februari 2001**

Oleh

Pembimbing Ketua



Prof. drh. I.G.B. Amitaba
NIP. 130 078 266


Pembimbing



Prof. dr. Bambang Rahino Setokoesoemo
NIP. 130 162 016

Mengetahui

**Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar
Program Pascasarjana Universitas Airlangga**



dr. Soetjipto, MS, PhD.
NIP. 130 687 606

PENETAPAN PANITIA PENGUJI TESIS

Telah diuji pada
Tanggal Pebruari 2001
PANITIA PENGUJI TESIS

Ketua : Dr. dr. FM Judayana, SpPK (K)
Anggota : 1. Prof. drh. I.G.B. Amitaba
2. Prof. dr. H. Bambang Rahino Setokoesoemo
3. dr. Kuntoro MPH. PhD.
4. Dr. dr. Rina Yudiwati MS

UCAPAN TERIMA KASIH

Pertama-tama saya panjatkan puji syukur kehadirat Allah Yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang atas segala limpahan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulisan tesis ini dapat diselesaikan. Saya menyadari bahwa dalam tesis ini masih banyak kekurangan, namun demikian saya berharap semoga tesis ini dengan segala kekurangannya ada manfaatnya.

Saya juga sangat berterima kasih kepada berbagai pihak yang banyak membantu baik dalam studi maupun dalam pembuatan tesis. Untuk itu pada kesempatan ini, saya sampaikan terima kasih tak terhingga dengan segala ketulusan hati kepada :

Pemerintah Republik Indonesia Cq Menteri Pendidikan dan Kebudayaan melalui Tim Managemen Program Doktor (TMPD) yang telah memberikan dana pendidikan selama mengikuti kuliah di Program Pascasarjana Universitas Airlangga Surabaya.

Prof. drh. I.G.B. Amitaba selaku Pembimbing Ketua dan Prof. dr. Bambang Rahino Setokoesoemo selaku Pembimbing, yang dengan penuh perhatian dan kesabaran telah mendorong, membimbing, mengarahkan serta mendidik dengan penuh disiplin baik dari segi praktis maupun teoritis.

Rektor dan Ketua Program Pascasarjana Universitas Airlangga, saya sampaikan ucapan terima kasih atas kesempatan yang telah diberikan untuk mengikuti Program Magister di Universitas Airlangga.

Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar, saya ucapkan terima kasih atas kesempatan dan kemudahan yang diberikan untuk menyelesaikan studi S2 ini.

Rektor dan Dekan Fakultas Pertanian Universitas Wijaya Kusuma Surabaya, yang telah memberikan ijin membebaskan dari tugas akademis selama mengikuti pendidikan Program Pascasarjana di Universitas Airlangga.

Dr. dr. FM Judayana, Sp PK(K) ; dr. Kuntoro MPH, PhD. dan Dr. dr.. Rina Yudiwati MS. yang telah memberikan masukan, koreksi dan arahan selama penyusunan tesis ini.

Kepada yang terhormat ayahanda Soedja'i dan ibunda Choiriyah yang telah membesarkan dan mendidik dengan penuh kasih sayang, memberi semangat, dorongan dan doa restunya sehingga saya dapat menyelesaikan program S2.

Suamiku Suharjo dan anak-anakku tercinta Yhogga dan Sophie, yang telah memberikan semangat dan motivasi untuk cepat menyelesaikan Program Magister di Universitas Airlangga.

Semua pihak yang telah banyak membantu baik moral maupun spiritual yang tidak saya sebutkan satu persatu. Semoga amal baik yang telah diberikan mendapat pahala yang berlimpah dari-Nya.

RINGKASAN

Masalah lingkungan dan pencemaran lingkungan pada hakekatnya bukan masalah yang baru. Ternyata dengan adanya perkembangan ilmu dan teknologi tidak hanya membawa keuntungan, keduanya juga menimbulkan biaya sosial, ekologis dan ekonomis.

Munculnya masalah sebagai akibat pembangunan, pada dasarnya terletak pada esensi kegiatan manusia yang mengakibatkan terjadinya pencemaran serta bentuk kerugian lain yang dihasilkan oleh peristiwa pencemaran tersebut. Perubahan kualitas lingkungan yang dapat mengakibatkan pengaruh kepada kesehatan, biasanya diukur dari ada atau tidaknya bahan-bahan berbahaya dalam lingkungan tersebut. Bahan-bahan lingkungan yang berbahaya ini dapat bersifat fisik, kimia dan biologis.

Salah satu bahan lingkungan yang bersifat kimia adalah logam berat Cadmium (Cd) yang tidak mempunyai fungsi biologik sama sekali, bahkan sangat berbahaya dan dapat menyebabkan keracunan pada makhluk hidup. Pencemaran lingkungan oleh Cd semakin bertambah karena hanya kurang dari 5% Cd yang mengalami daur ulang. Batu bara dan bahan bakar fosil lainnya mengandung Cd dan pembakaran benda ini melepaskan unsur Cd ke dalam lingkungan. Pekerja tempat peleburan dan pabrik pengolahan logam lainnya dapat keracunan logam akibat Cd kadar tinggi di udara, namun bagi penduduk pada umumnya yang paling utama adalah kontaminasi makanan. Cadmium terdapat pada makanan dari jenis molusca, crustaceae dan makanan yang disimpan dalam tempat-tempat yang

dilapisi Cd dan bahkan dalam daging, ikan, sayuran dan hasil pertanian lainnya akibat penggunaan pupuk TSP yang ternyata mengandung Cd.

Penelitian jenis eksperimental laboratoris dengan *analisis kruskal wallis* ini menggunakan pendekatan histopatologis organ hati dan ginjal. Data diperoleh dengan cara skoring, apabila dari hasil analisis terdapat perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$), maka dilanjutkan dengan *uji Mann-Whitney U*.

Dari hasil pengamatan organ hati dan ginjal diperoleh perubahan histopatologis : kongesti hati dan ginjal ; perdarahan hati ; peradangan hati dan ginjal ; degenerasi hati dan tubulus ginjal ; glomerulonefritis (GN) ginjal serta nekrosis hati dan nekrosis tubuler akut (ATN) pada ginjal. Perlakuan Cd dengan variasi dosis (0 ; 75 ; 100 ; 125 dan 150 mg/kg BB) memberikan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) pada perubahan histopatologis hati dan ginjal, perdarahan hati, peradangan ginjal, serta degenerasi hati dan tubulus ginjal mulai lamanya paparan 2 minggu sampai 4 minggu. Sedang perlakuan Cd dengan variasi dosis memberikan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) pada perubahan histopatologis peradangan hati, GN ginjal, nekrosis hati dan ATN ginjal setelah pemberian 3 minggu dan 4 minggu.

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan, bahwa terjadi perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) terhadap semua perubahan histopatologis hati dan ginjal akibat pemberian Cd dengan variasi dosis (0 ; 75 ; 100 ; 125 dan 150 mg/kg BB). Perlakuan lamanya pemberian Cd (2 ; 3 dan 4 minggu) memberikan perbedaan yang signifikan pada perubahan histopatologis kongesti hati dan ginjal, perdarahan hati, peradangan ginjal, degenerasi hati dan tubulus ginjal. Sedangkan

peradangan dan nekrosis hati serta GN dan ATN ginjal, terjadi perbedaan signifikan setelah pemberian Cd selama 3 dan 4 minggu.

Dari hasil penelitian ini dapat dibuktikan bahwa Cd merupakan logam berat yang sangat membahayakan manusia/binatang yang mengkonsumsi bahan atau makanan yang mengandung Cd. Himbauan kepada masyarakat agar berhati-hati dalam mengkonsumsi makanan atau minuman yang mengandung Cd.

ABSTRACT

The coming up of problems due to development effects, in principle placed on human activities that effected the occurring of pollution and another loss that resulted by this pollution. The environment quality changes which could effected the health usually measure from there were hazardous substances or not in the environment. Hazardous substances of environment could characterize in physical, chemist or biologic.

One of environment substance in chemist is high metal *Cadmium* (Cd) which have not biological function et all, even extremely dangerous and could effected poisoning in organism. Environment pollution by Cd more piled because it just about 5% of Cd that performed of recycling. *Batu bara* and other fossil fuel containing Cd and the burning of substances will be eliminate Cd element to the environment. The worker of metal molten and manufacturing factory could poisoned by metal cause of Cd high concentration in the air, for inhabitant, however, in commonly the main of the problem is food contamination. Cd in foods that made of mollusk, crustacean, and another food which stored in the places that plated by Cd and also could be found in meat, fish, vegetables and another farm products because of TSP manure that containing with Cd.

The data were analyzed by mean of Kruskal Wallis test since had ordinal scales further analysis by mean of Mann-Whitney U test were done where p-value when less then 0,05.

From liver and kidneys organs observation were obtained the histopatological changes of liver and kidneys congestion, liver bleeding, liver and kidneys inflammation, liver and kidneys tubular degeneration, glumerulonefritis (GN), kidneys and liver necrosis and acute tubular necroses (ATN) in kidneys. Cadmium administration with doses variation ($p < 0,05$) in histopatological change of liver and kidneys congestion, liver bleeding, kidneys inflamation, and liver and kidneys tubular degeneration started the exposure length abaou 2 weeks to 4 weeks. Whereas Cd administration with doses variation showed a significant difference ($p < 0,05$) in histopatological changes of liver inflamation, GN kidneys, liver necroses, and kidneys ATN after 3 weeks and 4 weeks administration.

Based on observation results, the histopatological changes of liver and kidneys could be proved thad Cd as unessential high metal was very dangerous for human/ animals health whose consumed substances or foods which had polluted by Cd. It was just because Cd is not essential nutrient for both of human and another organism, is was not found in the body when was born as well, but piled of Cd occurred because of Cd exposure from environment.

Keywords : Cadmium, liver, kidneys

DAFTAR ISI

	Halaman
Sampul Dalam	i
Prasyarat Gelar	ii
Persetujuan	iii
Penetapan Panitia	iv
Ucapan Terima Kasih	v
Ringkasan	vii
Abstrak	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	6
1.3 Tujuan Penelitian	6
1.4 Manfaat Penelitian	6
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1 Tinjauan Umum tentang Logam Berat	8
2.2 Tinjauan tentang Cadmium	10
2.2.1 Sifat Fisik dan Kimia Cadmium	11
2.2.2 Sumber Cadmium	13
2.2.2.1 Pencemaran Logam Berat Cadmium	17
2.2.2.2 Daerah Pencemaran	18
2.2.3 Kegunaan Cadmium dalam Bidang Industri	22
2.2.4 Toksisitas Logam Berat Cadmium	25
2.2.4.1 Pengaruh Cadmium terhadap Kesehatan	30
2.2.4.2 Uji Toksikitas terhadap Cadmium	34
2.3 Tinjauan tentang Hati	38
2.4 Tinjauan tentang Ginjal	41
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN	46
3.1 Kerangka Konseptual Penelitian	46
3.2 Hipotesis Penelitian	48
BAB 4 METODE PENELITIAN	50
4.1 Rancangan Penelitian	50
4.2 Populasi, Sampel dan Besar Sampel	51
4.3 Variabel Penelitian	52
4.3.1 Klasifikasi Variabel	52
4.3.2 Definisi Operasional Variabel	53
4.4 Bahan Penelitian	55
4.5 Instrumen Penelitian	56
4.6 Lokasi dan Waktu Penelitian	57
4.7 Prosedur Pengumpulan Data	57
4.8 Cara Analisa Data	68

	Halaman
BAB 5 ANALISIS HASIL PENELITIAN	59
5.1 Hasil Pengamatan Mikroskopis terhadap Perubahan Histopatologis Hati	59
5.1.1 Kongesti Hati	60
5.1.2 Perdarahan Hati	61
5.1.3 Peradangan Hati	63
5.1.4 Degenerasi Hati	64
5.1.5 Nekrosis Hati	65
5.2 Hasil Pengamatan Mikroskopis terhadap Perubahan Histopatologis Ginjal	79
5.2.1 Kongesti Ginjal	70
5.2.2 Peradangan Ginjal	71
5.2.3 Degenerasi Tubuler Ginjal (DTG).....	72
5.2.4 Glomerulonefritis (GN)	73
5.2.5 Nekrosis Tubuler Akur	74
BAB 6 PEMBAHASAN	79
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	108
7.1 Kesimpulan	108
7.2 Saran	108
DAFTAR PUSTAKA	110
LAMPIRAN	117

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1	Kadar Logam Berat Cadmium (Cd) Bahan Makanan Orang Amerika dan Inggris ($\mu\text{g/g}$ Berat Basah) 15
Tabel 2.2	Kandungan Cd dalam Beberapa Jenis Air Buangan 16
Tabel 4.1	Kombinasi Perlakuan 50
Tabel 5.1	Uji Kruskal Wallis Perubahan Histopatologis Hati Pemberian Cadmium 2 Minggu, 3 Minggu dan 4 Minggu (Test Statistics ^{a,b}) 59
Tabel 5.2	Uji Mann-Whitney U Perubahan Histopatologis Kongesti Hati Pemberian Cadmium 2 minggu, 3 Minggu dan 4 minggu 61
Tabel 5.3	Uji Mann-Whitney U Perubahan Histopatologis Perdarahan Hati Pemberian Cadmium 2 minggu, 3 Minggu dan 4 minggu 62
Tabel 5.4	Uji Mann-Whitney U Perubahan Histopatologis Peradangan Hati Pemberian Cadmium 3 Minggu dan 4 minggu 63
Tabel 5.5	Uji Mann-Whitney U Perubahan Histopatologis Degenerasi Hati Pemberian Cadmium 2 minggu, 3 Minggu dan 4 minggu 64
Tabel 5.6	Uji Mann-Whitney U Perubahan Histopatologis Nekrosis Hati Pemberian Cadmium 3 Minggu dan 4 minggu 65
Tabel 5.7	Uji Kruskal Wallis Perubahan Histopatologis Ginjal Pemberian Cadmium 2 Minggu, 3 Minggu dan 4 Minggu (Test Statistics ^{a,b}) 69
Tabel 5.8	Uji Mann-Whitney U Perubahan Histopatologis Nekrosis Ginjal Pemberian Cadmium 2 minggu, 3 Minggu dan 4 minggu 71
Tabel 5.9	Uji Mann-Whitney U Perubahan Histopatologis Peradangan Ginjal Pemberian Cadmium 2 minggu, 3 Minggu dan 4 minggu 72
Tabel 5.10	Uji Mann-Whitney U Perubahan Histopatologis Degenerasi Tubuler Ginjal Pemberian Cadmium 2 minggu, 3 Minggu dan 4 minggu 73
Tabel 5.11	Uji Mann-Whitney U Perubahan Histopatologis Glomerulo-nefritis Pemberian Cadmium 3 Minggu dan 4 minggu 74
Tabel 5.12	Uji Mann-Whitney U Perubahan Histopatologis Nekrosis Tubuler Akut (ATN) Pemberian Cadmium 3 Minggu dan 4 minggu 75

DAFTAR GAMBAR

		Halaman
Gambar 2.1	Proses Pencemaran Udara dari Beberapa Sumber Pencemar (Darmono, 1995)	19
Gambar 2.2	Hubungan Anatomik Sistem Urinaria (Price dan Wilson, 1993)	41
Gambar 2.3	Nefron (Price dan Wilson, 1993)	43
Gambar 3.1	Kerangka Konseptual Penelitian	47
Gambar 3.2	Kerangka Operasional Penelitian	49
Gambar 5.1	Fotomikroskopik Jaringan Hati Normal pada Pembesaran 100x	66
Gambar 5.2	Fotomikroskopik Jaringan Hati yang Mengalami Kongesti Berat pada Pembesaran 100x	66
Gambar 5.3	Fotomikroskopik Jaringan Hati yang Mengalami Perdarahan (panah putih) dan Kongesti Ringan (panah Kuning) pada Pembesaran 100x	67
Gambar 5.4	Fotomikroskopik Jaringan Hati yang Mengalami Peradangan pada Pembesaran 100x	67
Gambar 5.5	Fotomikroskopik Jaringan Hati yang Mengalami Degenerasi (Panah putih) dan Nekrosis Ringan (Panah Kuning) pada Pembesaran 100 x	68
Gambar 5.6	Fotomikroskopik Jaringan Hati yang Mengalami Nekrosis Berat pada Pembesaran 100x	68
Gambar 5.7	Fotomikroskopik Jaringan Ginjal Normal pada Pembesaran 100x	76
Gambar 5.8	Fotomikroskopik Jaringan Ginjal yang Mengalami Kongesti pada Pembesaran 100x	76
Gambar 5.9	Fotomikroskopik Jaringan Ginjal yang Mengalami Peradangan pada Pembesaran 100x	77
Gambar 5.10	Fotomikroskopik Jaringan Ginjal yang Mengalami Degenerasi Tubuler pada Pembesaran 100x	77
Gambar 5.11	Fotomikroskopik Jaringan Ginjal yang Mengalami Glomerulonefritis pada Pembesaran 400x	78
Gambar 5.12	Fotomikroskopik Jaringan Ginjal yang Mengalami Nekrosis Tubuler Akut pada Pembesaran 400x	78
Gambar 6.1	Pertukaran Cairan Melewati Mikrovaskuler Normal pada Perubahan Aliran selama Radang (Wright, GP, 1958)	85
Gambar 6.2	Degenerasi Bengkak Keruh (Kiri) ; Hidropik (Kanan) (Thomas, 1988)	91
Gambar 6.3	Diagram Berbagai Manifestasi Destruksi Inti pada Nekrosis (Thomas, 1988)	97
Gambar 6.4	Makroskopik Hati dengan Variasi Dosis Cadmium (D ₀ ; D ₁ ; D ₂ ; D ₃ dan D ₄) selama Pemberian 4 Minggu.....	99

	Halaman
Gambar 6.5 Makroskopis Ginjal dengan Variasi Dosis Cadmium selama Pemberian Dosis 4 Minggu	99
Gambar 6.6 Perubahan Ultrastruktur pada Sel Normal (A), Jejas Reversibel (B) dan Irreversibel (C) (Robbins dan Kumar, 1992)	102

DAFTAR LAMPIRAN

		Halaman
Lampiran 1	Konversi Perhitungan Dosis untuk Berbagai Jenis Hewan dan Manusia (Laurence & Bacharach, 1964) ...	118
Lampiran 2	Cara Pembuatan Preparat Histologis untuk Pengamatan Kelainan Hati dan Ginjal	119
Lampiran 3	Cara Pemeriksaan Preparat Histologis untuk Pengamatan Kelainan Hati dan Ginjal	122
Lampiran 4	Mean Rank Hasil Perubahan Histopatologis Hati	123
Lampiran 5	Ranking Hasil Perubahan Kongesti Hati	124
Lampiran 6	Ranking Hasil Perubahan Perdarahan Hati	125
Lampiran 7	Ranking Hasil Perubahan Peradangan Hati	126
Lampiran 8	Ranking Hasil Perubahan Degenerasi Hati	127
Lampiran 9	Ranking Hasil Perubahan Nekrosis Hati	128
Lampiran 10	Mean Rank Hasil Perubahan Histopatologis Ginjal	129
Lampiran 11	Ranking Hasil Perubahan Kongesti Ginjal	130
Lampiran 12	Ranking Hasil Perubahan Peradangan Ginjal	131
Lampiran 13	Ranking Hasil Perubahan Degenerasi Tubuler Ginjal .	132
Lampiran 14	Ranking Hasil Perubahan Glomerulonefritis Ginjal ...	133
Lampiran 15	Ranking Hasil Perubahan Nekrosis Tubuler Akut Ginjal	134

BAB 1

PENDAHULUAN



1.1 Latar Belakang

Di Indonesia dewasa ini sedang digalakkan pembangunan di segala bidang. Pembangunan pada hakekatnya merupakan suatu upaya manusia yang berkaitan dengan kemajuan ilmu pengetahuan, teknologi dan industri untuk mendapatkan suatu perikehidupan yang lebih baik.

Perkembangan pesat ilmu pengetahuan, teknologi dan pembangunan industri disamping pembangunan lain di segala bidang, tidak lepas dari tujuan utamanya yaitu untuk meningkatkan kualitas hidup manusia. Namun demikian jika masalah ekologi yaitu masalah yang menyangkut kelangsungan hidup manusia tidak diperhatikan dengan baik, maka hasilnya justru dapat sebaliknya (Wardhana, 1996). Sehingga peningkatan tersebut akan menjadi kurang berarti, karena adanya dampak negatif yang ditimbulkan cukup besar, bahkan mungkin lebih besar dari dampak positif yang diperoleh. Dampak negatif tersebut dapat berupa menurunnya kualitas lingkungan karena pencemaran lingkungan baik tanah, air maupun udara ; perusakan lingkungan dan sebagainya.

Masalah lingkungan dan pencemaran lingkungan pada hakekatnya bukan masalah yang baru. Ternyata dengan adanya perkembangan teknologi dan ilmu tidak hanya membawa keuntungan, keduanya juga menimbulkan biaya sosial, ekologis dan ekonomis (Shiva, 1994).

Munculnya masalah sebagai akibat pembangunan, pada dasarnya terletak pada esensi kegiatan manusia yang mengakibatkan terjadinya pencemaran serta

bentuk kerugian lain yang dihasilkan oleh peristiwa pencemaran tersebut. Masalah lingkungan menjadi penting karena pada dasarnya lingkungan memberikan pengaruh kepada kehidupan manusia (Amsyari, 1996).

Semua yang terjadi itu karena adanya pencemaran zat-zat kimia yang jumlahnya sudah melampaui ambang batas yang diperbolehkan. Pencemaran lingkungan diartikan sebagai perubahan kualitas lingkungan sebagai akibat peningkatan kadar suatu "bahan" ke dalam lingkungan sehingga merugikan kehidupan manusia. Pada hakekatnya masalah kehidupan manusia tersebut erat kaitannya dengan keadaan kesehatan manusia, bahkan ukuran akhir dari masalah lingkungan adalah sehat/tidaknya suatu masyarakat yang hidup di dalam suatu lingkungan tertentu (Amsyari, 1995). Oleh karena itu, saat ini perlu adanya kontrol yang lebih baik terhadap pembuangan limbah industri, tambang, rumah tangga, serta aktivitas pembangunan yang lain. Hal tersebut dapat berlangsung apabila manusia sadar akan akibat yang ditimbulkan oleh pencemaran zat-zat kimia pada lingkungan (Ratih dkk., 1997).

Mengingat besarnya dampak yang mungkin terjadi, walaupun dampak tersebut tidak terasakan dengan segera melainkan baru kemudian, tetapi tetap harus dilakukan suatu upaya untuk menekan serendah mungkin dampak negatif akibat suatu pembangunan. Yang harus diupayakan adalah agar pemecahan masalah itu tidak mengorbankan pembangunan, sehingga dampak positifnya menjadi lebih terasa manfaatnya (Soemarwoto, 1995).

Perubahan kualitas lingkungan yang dapat mengakibatkan pengaruh kepada kesehatan biasanya diukur dari ada/tidaknya bahan-bahan berbahaya dalam lingkungan tersebut. Bahan-bahan lingkungan yang berbahaya ini dapat

bersifat fisik, kimia dan biologis. Salah satu bahan lingkungan yang bersifat kimia adalah logam berat (Amsyari, 1996). Logam berat adalah jenis logam yang dapat menyebabkan keracunan.

Cadmium (Cd) merupakan salah satu logam berat yang tidak mempunyai fungsi biologik sama sekali. Cadmium bahkan sangat berbahaya dan dapat menyebabkan keracunan (toksisitas) pada makhluk hidup. Oleh karena itu Cd di sini merupakan logam toksik yang cukup penting ditinjau dari segi toksikologi lingkungan.

Cadmium merupakan logam berat yang bersifat racun dan kini semakin luas penggunaannya. Resistensi yang tinggi terhadap korosi, sifat elektrokimiawi yang berharga dan sifat kimiawi yang bermanfaat lainnya menyebabkan Cd digunakan secara luas dalam electroplating dalam pembuatan plastik ; warna cat (kuning) dan baterai nikel Cd (Ganiswara dkk., 1987).

Pencemaran lingkungan oleh Cd akan semakin bertambah karena hanya kurang dari 5 % Cd yang mengalami daur ulang. Batu bara dan bahan bakar fosil lainnya mengandung Cd dan pembakaran benda ini melepaskan unsur Cd ke dalam lingkungan. Pekerja tempat peleburan dan pabrik pengolahan logam lainnya dapat keracunan akibat Cd kadar tinggi di udara, namun bagi penduduk pada umumnya yang paling utama adalah kontaminasi makanan (Ganiswara dkk., 1987). Logam berat ini banyak terdapat pada makanan yang berasal dari jenis hewan molusca, crustaceae dan makanan yang disimpan dalam tempat-tempat yang dilapisi Cd dan bahkan dalam daging, sayuran dan hasil pertanian lainnya akibat penggunaan pupuk TSP.

Hasil penelitian Sunarto, T. (1992), menunjukkan bahwa beras di desa Tambak Rejo kecamatan Gumukmas kabupaten Jember mengandung Cd rata-rata 0,2476 ppm. Hal ini menunjukkan bahwa daerah tersebut sudah terpapar Cd sebab nilainya sudah di atas tingkat ketentuan WHO yaitu maksimum 0,1 ppm. Tingginya tingkat Cd dalam beras disebabkan karena desa Tambak Rejo merupakan daerah pertanian yang maju yang terkena program supra insus di mana pemakaian pupuk TSP relatif tinggi.

Pada tahun 1955 telah terjadi keracunan pada penduduk Jepang Utara yang disebabkan oleh akumulasi Cd dalam padi dan kedelai. Palar (1994) mengemukakan bahwa logam Cd dapat menimbulkan kerusakan pada sistem ginjal.

Dalam proses pembuatan pupuk TSP ini biasanya tidak dihasilkan unsur P murni, tetapi selalu terkontaminasi dengan Cd. Jumlah Cd yang terdapat dalam pupuk TSP bervariasi tergantung pada tempat atau lokasi sumber tambang P, serta proses pembuatan pupuk itu sendiri (Forsener dan Wittman, 1981). Penggunaan pupuk TSP dapat menaikkan kadar Cd dalam tanah yang akan mengakibatkan naiknya kadar Cd pada hasil panen, sehingga pada makanan atau hasil olahannya biasanya sudah mengandung Cd dengan kadar yang cukup tinggi (Bruwaene dkk., 1984).

Cadmium dalam air minum biasanya tidak memberikan tambahan yang berarti, tetapi pada rokok sebaliknya. Setiap batang rokok mengandung 1 - 2 μg Cd. Walaupun absorpsi Cd melalui paru $\pm 10 - 40 \%$, menghisap 1 bungkus rokok per hari berarti mengonsumsi $\pm 1 \text{ mg}$ Cd per tahun. Sedang kerang, hati dan ginjal hewan mengandung Cd melebihi 0,05 $\mu\text{g/g}$ (Ganiswara dkk., 1987).

Cadmium masuk ke dalam tubuh hewan melalui dua jalan yaitu saluran pencernaan (pakan) dan saluran pernafasan (udara). Beberapa hasil penelitian melaporkan bahwa absorpsi Cd lewat saluran pencernaan sangat sedikit yaitu sekitar 3 – 8 % dari total Cd yang dimakan. Dalam usus, Cd menempel pada dinding usus sehingga diduga sel epitel usus mengatur absorpsi Cd. Pada orang yang keracunan Cd menunjukkan bahwa pada waktu Cd menempel pada dinding usus konsentrasi tinggi akan merusak usus dan mengganggu transportasi Cd.

Inhalasi Cd biasanya relatif kecil pada hewan atau manusia, kecuali pada perokok berat. Absorpsi Cd melalui paru-paru jauh lebih besar daripada absorpsi melalui saluran pencernaan yang hanya sekitar 25 – 50 % nya. Setelah Cd diabsorpsi dalam tubuh kemudian didistribusikan oleh darah ke berbagai jaringan, terutama terakumulasi dalam hati dan ginjal. Dua organ penting tersebut merupakan deposit Cd dalam tubuh yang jumlahnya 50 % dari total Cd. Organ lain seperti paru, pankreas, usus, testis, otak, limpa, jantung, otot dan jaringan lemak juga mengandung jumlah tertentu Cd. Sekali Cd tertimbun dalam jaringan biasanya sangat lambat untuk dilepas kembali, beberapa peneliti melaporkan bahwa waktu paruh (*biological half life*) Cd dalam jaringan sekitar 5-10 tahun dalam hati dan 16–33 tahun dalam ginjal (Darmono, 1995).

Grisson dan Somer (1989) menyatakan minimal Cd dapat menumpuk sedikit demi sedikit dalam jaringan tubuh, seumur hidup sampai tingkat yang bersifat racun. Hal ini terjadi karena ekskresinya sangat lambat dan cenderung menetap dalam tubuh. Akibatnya sekali tubuh kemasukan Cd dalam konsentrasi yang tinggi, maka unsur ini akan menetap bertahun-tahun.

Oleh karena itu berdasarkan pertimbangan-pertimbangan di atas, perlu dilakukan suatu penelitian yang terencana dan terarah terhadap beberapa hewan coba. Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai acuan untuk memperkirakan dampak negatif logam berat Cd terhadap efek kesehatan manusia.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan pada latar belakang permasalahan di atas, dapat dibuat rumusan masalah sebagai berikut :

1. Apakah pemberian Cadmium dengan variasi dosis tertentu berpengaruh terhadap kerusakan hati dan ginjal mencit dengan melihat gambaran histopatologisnya.
2. Apakah lamanya pemberian Cadmium berpengaruh terhadap kerusakan organ hati dan ginjal mencit dengan melihat gambaran histopatologisnya.

1.3 Tujuan Penelitian

1. Ingin mengetahui kerusakan hati dan ginjal mencit dengan melihat gambaran histopatologisnya akibat pemberian Cadmium dengan variasi dosis tertentu.
2. Ingin mengetahui kerusakan organ hati dan ginjal mencit dengan melihat gambaran histopatologisnya akibat lamanya pemberian Cadmium.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat untuk :

1. Memberikan informasi tentang terjadinya kerusakan hati dan ginjal mencit dengan melihat gambaran histopatologisnya akibat paparan Cadmium, yang mungkin juga dialami oleh manusia.

2. Menambah informasi tentang keberadaan Cd di lingkungan serta dampak negatifnya terhadap manusia, sehingga dapat diantisipasi sedini mungkin.
3. Sebagai acuan/informasi ilmiah yang berguna bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian lebih lanjut, serta masyarakat pada umumnya.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Umum tentang Logam Berat

Dalam sistem berkala periodik, ada 94 dari 106 unsur tergolong dalam unsur logam. Logam itu sendiri digolongkan ke dalam dua katagori, yaitu logam berat dan logam ringan (Darmono, 1995). Menurut Wijadi (1984), logam berat dapat didefinisikan sebagai unsur-unsur yang terletak pada periodik 4–7 pada susunan berkala. Selain itu logam berat adalah logam yang mempunyai berat minimal 5 gram/cm^3 , dan bobot ini beratnya lima kali dari berat air, sedang logam lain yang beratnya kurang dari 5 gram/cm^3 termasuk logam ringan (Hamida, 1980).

Logam berat termasuk *trace element* (logam trace), yaitu logam yang dalam keadaan alami berjumlah sangat sedikit. Biasanya logam ini ditemukan hanya 0,1% atau kurang di dalam kerak bumi, sedangkan di dalam jaringan makhluk hidup, ketentuan tersebut hanya sedikit berbeda mengenai jenis logamnya (Darmono, 1995). Bila logam berat masuk ke dalam tubuh organisme hidup dalam jumlah yang cukup besar dan melewati ambang batas, maka akan dapat menimbulkan keracunan dan mempengaruhi pertumbuhan setiap organisme (Palar, 1994).

Dalam hal ini logam dibagi menjadi dua bagian, yaitu logam esensial dan logam nonesensial. Logam esensial adalah logam yang sangat diperlukan karena membantu dalam proses fisiologis makhluk hidup dengan jalan membantu kerja enzim atau pembentukan organ dari makhluk yang bersangkutan, seperti Cu, Zn

dan Se. Logam dalam kelompok ini merupakan unsur nutrisi yang jika kekurangan dapat menyebabkan kelainan proses fisiologik. Sedangkan logam nonesensial adalah logam yang peranannya dalam tubuh makhluk hidup belum diketahui, kandungan dalam jaringan hewan sangat kecil dan apabila kandungannya tinggi akan dapat merusak organ-organ tubuh makhluk hidup yang bersangkutan, seperti Hg, Pb, Cd dan As (Darmono, 1995).

Logam yang dapat menyebabkan keracunan adalah jenis logam berat saja, baik yang esensial maupun nonesensial. Terjadinya keracunan logam paling sering disebabkan pengaruh pencemaran lingkungan oleh logam berat. Kebanyakan logam berat ini terdapat di alam, tersebar dalam batu-batuan, bijih tambang, tanah, air dan udara. Tetapi distribusinya nyata sekali tidak merata. Umumnya, kadarnya dalam tanah, air dan udara relatif rendah (Lu, 1995). Kadar ini dapat meningkat apabila ada aktivitas manusia. Di sini aktivitas manusia juga merupakan suatu sumber utama pemasukan logam ke dalam lingkungan. Aktivitas manusia tersebut antara lain : kegiatan pertambangan, cairan limbah rumah tangga dan aliran air badai perkotaan, limbah dan buangan industri serta aliran pertanian (Connel dan Miller, 1995).

Aktivitas manusia yang berkaitan dengan penggunaan logam, ternyata telah menaikkan tingkat paparan bukan saja terhadap para pekerja pabrik tetapi juga para konsumen yang menggunakan produk-produk dari suatu pabrik. Selain itu toksisitas suatu logam berat dapat banyak berubah bila bentuk kimianya berubah. Logam memperlihatkan rentang toksisitas yang lebar. Beberapa logam bersifat sangat toksik, sedang logam yang lain misalnya titanium, hampir tidak beracun. Logam-logam tersebut juga memiliki berbagai jenis sifat toksik.

Namun, ada sejumlah ciri toksikologi yang sampai tingkat tertentu sama pada sebagian besar logam (Lu, 1995).

Salah satu logam berat yang sangat toksik, dan sering mencemari lingkungan adalah Cadmium (Cd), yang dapat mengumpul di dalam tubuh organisme dan tetap tinggal dalam tubuh dalam jangka waktu yang lama sebagai racun yang terakumulasi (Fardias, 1992). Pada umumnya reaksi racun dari logam berat mempengaruhi kerja enzim dalam tubuh (Martopo, 1992).

2.2 Tinjauan tentang Cadmium

Cadmium pertama kali ditemukan oleh Stronmeyer pada tahun 1817 dalam bentuk oksidasi. Pemberian nama "Cadmium" (Cd) diambil dari nama "Cadmia" yaitu nama lama dari bijih/logam zink/Zn (Holtzclaw dan Robinson, 1984). Cadmium terdapat di alam selain dalam bijih zink, terutama dalam bijih timbal (Lu, 1995).

Cadmium tergolong sebagai logam yang lunak (soft metal), "perak putih" sebagai elektroda positif yang baik/kuat. Mudah terjadi rekristalisasi dalam temperatur kamar (Patty, 1965). Cadmium merupakan logam yang mudah menguap (volatile) daripada Zn (Glinka dan Partington, 1961).

Di alam Cd selalu dijumpai dalam bentuk senyawa. Hampir semua Cd yang diproduksi diperoleh dari hasil peleburan dan pemurnian logam Zn yang biasanya mengandung $\pm 0,2 - 0,4$ % Cd (Kirk-Othmer, 1978). Logam Cd lebih lunak dan mudah dibentuk daripada Zn, serta lebih keras daripada timah. Cadmium dapat ditempa dan liat, serta dapat larut secara lambat dengan asam encer dan melepaskan hidrogen (Chang, 1991).



Cadmium mempunyai tekanan uap relatif tinggi dan uap Cd mudah sekali bereaksi dengan senyawa-senyawa lain. Hal ini menyebabkan Cd jarang dijumpai sebagai logam murni, tetapi hampir selalu dijumpai dalam bentuk campuran seperti cadmium clorida, cadmium asetat, cadmium hidroksida, cadmium sulfat dan cadmium sulfid (WHO, 1992 a).

Ada fenomena yang menunjukkan berdasarkan kenyataan yang ada di alam, bahwa Cd tidak esensial untuk tubuh karena sukar untuk dikeluarkan dari tubuh. Hal ini menunjukkan bahwa tidak ada jalan/mekanisme ekskresinya. Walaupun konsumsi Cd sangat rendah dalam jaringan hewan liar dan orang Afrika serta Amerika dibandingkan dengan Zn (Schroeder, 1973). Diperkirakan bahwa rata-rata orang Amerika mengkonsumsi sekitar 25 - 60 $\mu\text{g}/\text{hari}$; dibawah konsumsi maksimum yang dianjurkan oleh WHO/FAO (57-71 $\mu\text{g}/\text{hari}$) (Spivey-Fox, 1983).

2.2.1 Sifat Fisik dan Kimia Cadmium

Dalam sistem periodik unsur Cd merupakan logam dengan nomor atom 48, dengan jari-jari ion ($2 + 0,99$) A°C . Cadmium mempunyai berat atom 112,40, titik bekunya 321°C , titik leburnya 765°C , jari-jari atom 0,154 nm, gravitasi spesifik pada suhu 20°C adalah 8,65. Dalam sistem periodik Cd ada digolongkan II B, masuk golongan logam transisi dan termasuk logam berat karena berat jenisnya 8,64 sehingga bersifat racun (Wiley dkk., 1970). Cadmium mempunyai 8 isotop stabil di alam serta 11 radio isotop tak stabil. Viskositas Cd pada suhu 340°C adalah 2,57 MPa dan pada suhu 400°C adalah 2,16 MPa. Penghantaran

panas pada suhu 273°K adalah 98 W/mK . Kepadatan pada suhu 26°C adalah 8642 kg/m^3 dan pada suhu 330°C adalah 8020 kg/m^3 . Rasio keracunannya adalah 0,33 dan daya larut Cd adalah 75.10^{-3} untuk tiap 1 liter air (Brakhnova dan Slep, 1975).

Cadmium dalam bentuk metalik mudah menguap dan bila dipanaskan di udara mudah terbakar dan nyalanya yang terang menimbulkan kabut atau asap warna kuning karena terbentuknya CdO (Adiwisastra, 1985). Cadmium membentuk ion bivalen yang tidak berwarna. Beberapa senyawa Cd, yaitu CdCl_2 ; $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2$ dan CdSO_4 dapat larut dalam air, sedang sulfidanya tidak dapat larut dalam air dan berwarna kuning khas (Svehla, 1985).

Logam ini akan kehilangan kilauanya bila berada pada udara yang basah/lembab, serta akan mengalami kerusakan karena sangat mudah berkarat kalau diberikan uap amonik (NH_3) dan sulfur dioksida (SO_2) (Palar, 1994). Sebagian besar akan melarutkan Cd, tetapi tidak secepat seperti pada zink (Kirk-Othmer, 1987).

Cadmium mempunyai keasaman dalam sifat kimia dengan Zn. Cadmium dalam air laut berbentuk senyawa klorida (CdCl_2), sedang dalam air tawar berbentuk karbonat (CdCO_3). Pada air payau kedua senyawa tersebut jumlahnya berimbang (Darmono, 1995).

Persenyawaan yang dibentuk logam Cd di alam pada umumnya mempunyai bilangan valensi 2^+ , sangat sedikit yang mempunyai bilangan valensi 1^+ (Gould, 1961). Bilamana dimasukkan ke dalam larutan yang mengandung ion OH, maka ion-ion Cd^{2+} ini akan mengalami proses pengendapan. Endapan yang



terbentuk dari ion-ion Cd^{2+} dalam larutan berion OH^- , biasanya dalam bentuk senyawa terhidrasi yang berwarna putih (Palar, 1994 dan Patty, 1967).

2.2.2 Sumber Cadmium

Logam Cadmium mempunyai penyebaran yang sangat luas di alam. Hanya ada satu jenis mineral Cd di alam yaitu greenochite, yang mengandung Cadmium sulfida (CdS) sebanyak 77,8 % yang ditemukan sebagai lapisan luar mineral Zn-S Sphalerite (Patty, 1967). Tetapi CdS dengan warna kuning yang merupakan batuan greenochite jarang ditemukan di alam, sehingga dalam eksploitasi logam Cd biasanya merupakan produksi sampingan dari peristiwa peleburan bijih-bijih zink. Karena logam ini banyak dilepaskan di daerah dekat tambang dan tempat peleburan logam-logam ini, misalnya Zn, Pb dan Cu (Palar, 1994).

Boleh dikatakan bahwa semua jenis bijih Zn selalu mengandung Cd. Cadmium dalam bijih Zn berada dalam bentuk CdO , di mana CdO ini mudah direduksi daripada ZnO . Maka debu pertama yang keluar dari cerobong dapur peleburan Zink (Zink-furnace) banyak mengandung Cd (Glinka dan Partington, 1961).

Logam Cd berasal dari kerak bumi dalam konsentrasi yang amat rendah, dan tergolong dalam kelompok mikro yang jumlahnya 0,2 mg/kg. Logam tersebut dapat berupa bahan-bahan murni, organik maupun anorganik (Darmono, 1995).

Cadmium dapat berasal dari sumber alami antropogenik. Secara alami Cd di atmosfer banyak berasal dari aktivitas gunung berapi yaitu sebesar 10 - 15%,

dan kebakaran hutan, serta pelepasan asap yang bersumber dari pembakaran vegetasi-vegetasi terestrial. Di laut selain berasal dari hempasan/percikan air laut yang mengandung Cd, juga berasal dari pelarutan Cd yang ada di dalam tanah (WHO, 1992 b).

Di dalam tanah Cd terdapat dalam batuan P (phosphat rock). Batuan ini dipakai sebagai bahan baku pembuatan pupuk TSP (Triple Super Phosphat). Cadmium yang terkandung dalam bahan baku batuan fosfat tersebut sebagian ikut pupuk TSP, sedang yang lain terikut limbahnya. Di dalam pupuk TSP ditemukan kadar Cd sebanyak 15 - 21 $\mu\text{g/g}$ berat kering. Air limbah dan pupuknya sendiri bisa menyebarkan logam Cd masuk ke dalam hasil pertanian (Forsener dan Wittman, 1981; Anderson, 1977). Menurut Sunarto (1992) menemukan kandungan Cd dalam pupuk TSP sebesar 20,5735 ppm. Sedang Hartono (1985) menemukan kadar Cd dalam TSP padat sebesar 22 ppm dan TSP cair 0,13 ppm.

Pupuk TSP dibuat dari bahan tambang phosphat rock, di mana dalam bahan tambang ini phosphat selalu terikat dengan logam/unsur lain seperti Cd (Anwar, 1993). Dalam proses pembuatannya pupuk TSP biasanya tidak pernah dihasilkan unsur phosphat murni tetapi selalu terkontaminasi Cd. Jumlah Cd yang terdapat dalam pupuk phosphat bervariasi tergantung pada tempat dan lokasi sumber tambang phosphat serta proses pembuatan pupuk itu sendiri (Hartono, 1985). Karena kandungan Cd pada pupuk TSP, akibatnya tanah pertanian yang dipupuk dengan pupuk akan tercemar oleh Cd (Bruwaene *et al.*, 1984).

Keberadaan Cd di dalam hasil pertanian hingga dewasa ini belum dipelajari secara mendalam. Sebagian besar makanan mengandung sejumlah kecil Cd. Daging, unggas dan ikan mempunyai kadar Cd yang relatif rendah,

sedangkan kadar dalam hati, ginjal dan kerang-kerangan jauh lebih tinggi (Lu, 1995).

Tabel 2.1 Kadar Logam Berat Cadmium (Cd) Bahan Makanan Orang Amerika dan Inggris ($\mu\text{g/g}$ berat basah).

Bahan Makanan	Kadar Cadmium (Cd)
Air susu	0,017 – 0,030
Gandum	0,050 – 0,10 (0,26 a)
Tepung Biasa	0,033 – 0,05 (0,38 a)
Dedak	0,88 a
Beras	3,2 a
Jagung	0,035 – 0,15 a
Kentang	0,046
Buah-buahan/Sayuran	0,016 – 0,08
Daging	0,08 – 0,24 (2 – 3,5 a)
Minuman Kaleng	0,015

Sumber : Linder, M. C., 1992

a : Bahan kering

Suatu sumber lain adalah penggunaan sisa lumpur kotor sebagai pupuk tanaman pangan. Selain dari sumber-sumber lingkungan ini manusia dapat terpapar terhadap Cd melalui asap rokok. Mangkok piring keramik dengan banyak dekorasi dan mangkok piring yang pembakarannya tidak tepat merupakan sumber Cd yang lain (Lu, 1995). Selain itu Cd banyak dijumpai pada hasil pembakaran batu bara, debu dan asap pada pabrik, terutama pabrik baterai, keramik, solder dan pembuatan patri serta makanan asam yang disimpan di tempat berlapis Cd (Thiene dan Haley, 1964).

Jenis Industri yang menghasilkan Cd adalah industri pelapisan logam (metal plating), pertambangan, pencucian logam, cat kimia, tekstil dan sebagainya (Martopo, 1992). Kandungan Cd juga dapat dijumpai di daerah-daerah

penimbunan sampah dan aliran air hujan, selain dalam air buangan. Berikut ini adalah beberapa industri yang berperan besar dalam mencemari perairan dengan limbah Cd.

Tabel 2.2. Kandungan Cd dalam Beberapa Jenis Air Buangan

Jenis Industri	Konsentrasi Cd ($\mu\text{g} / \text{l}$)
Pengolahan roti	11
Pengolahan Ikan	14
Minuman ringan	3
Pencelupan tekstil	30
Pengolahan Lemak	6
Bahan Kimia	27
Bakery	2
Es krim	31
Pengolahan dan pencelupan bulu hewan	115
Penatu / laundry	134

Sumber : Klein dkk., (1974)

Di udara daerah kota besar selalu ditemukan kandungan Cd yang tinggi misalnya, Tokyo ($0,01 \mu\text{g}/\text{m}^3$) dan Los Angeles ($0,004 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Selain dari udara pencemaran logam berat Cd dapat berasal dari air (air tanah dan air sungai) dan tanah daratan. Kandungan rata-rata logam berat Cd dalam tanah secara alamiah adalah $0,06 \mu\text{g}/\text{g}$ (Peterson dan Alloway, 1979).

Secara garis besar sumber Cd lingkungan yang dikaitkan dengan aktivitas manusia (anthropogenik) dapat dibagi menjadi beberapa kategori, antara lain :

1. Semua aktivitas manusia yang meliputi penambangan, industri peleburan, penyulingan logam dan sebagainya.

2. Industri-industri yang dalam limbahnya mengandung Cd seperti industri elektrokimia, baterai, fotografi dan pelapisan logam.
3. Akibat kurang hati-hatian dalam menggunakan dan memproses material-material alami yang mengandung Cd, seperti pembakaran batu bara, industri besi dan baja. Termasuk dalam kategori ini adalah memanfaatkan/menggunakan produk-produk atau hasil industri yang masih mengandung Cd, seperti pupuk TSP (WHO, 1992 a).

2.2.2.1 Pencemaran Logam Berat Cadmium

Pencemaran logam berat terhadap kehidupan manusia dan lingkungan merupakan suatu proses yang erat hubungannya dengan penggunaan logam tersebut oleh manusia itu sendiri. Suatu proses produksi dalam industri yang memerlukan suhu tinggi, seperti pertambangan batu bara, pemurnian minyak, pembangkit tenaga listrik dengan energi minyak dan pengecoran logam, banyak mengeluarkan limbah pencemaran, terutama pada logam-logam yang relatif mudah menguap dan larut dalam air (bentuk ion), seperti Cd. Peristiwa yang menonjol dan dipublikasikan secara meluas adalah peristiwa pencemaran Cd yang menyebabkan *itai-itai disease* pada orang di sekitar daerah pencemaran. Walaupun logam berbahaya tersebut kandungannya sangat kecil dalam bahan bakar minyak dan batu bara, tetapi kekuatan untuk menyebabkan keracunan sangat besar.

Limbah yang mengandung Cd selain berasal dari limbah penggunaan batu bara dan minyak, juga berasal dari limbah pabrik peleburan besi dan baja, pengabuan sampah, pabrik produksi semen dan limbah dari penggunaan logam

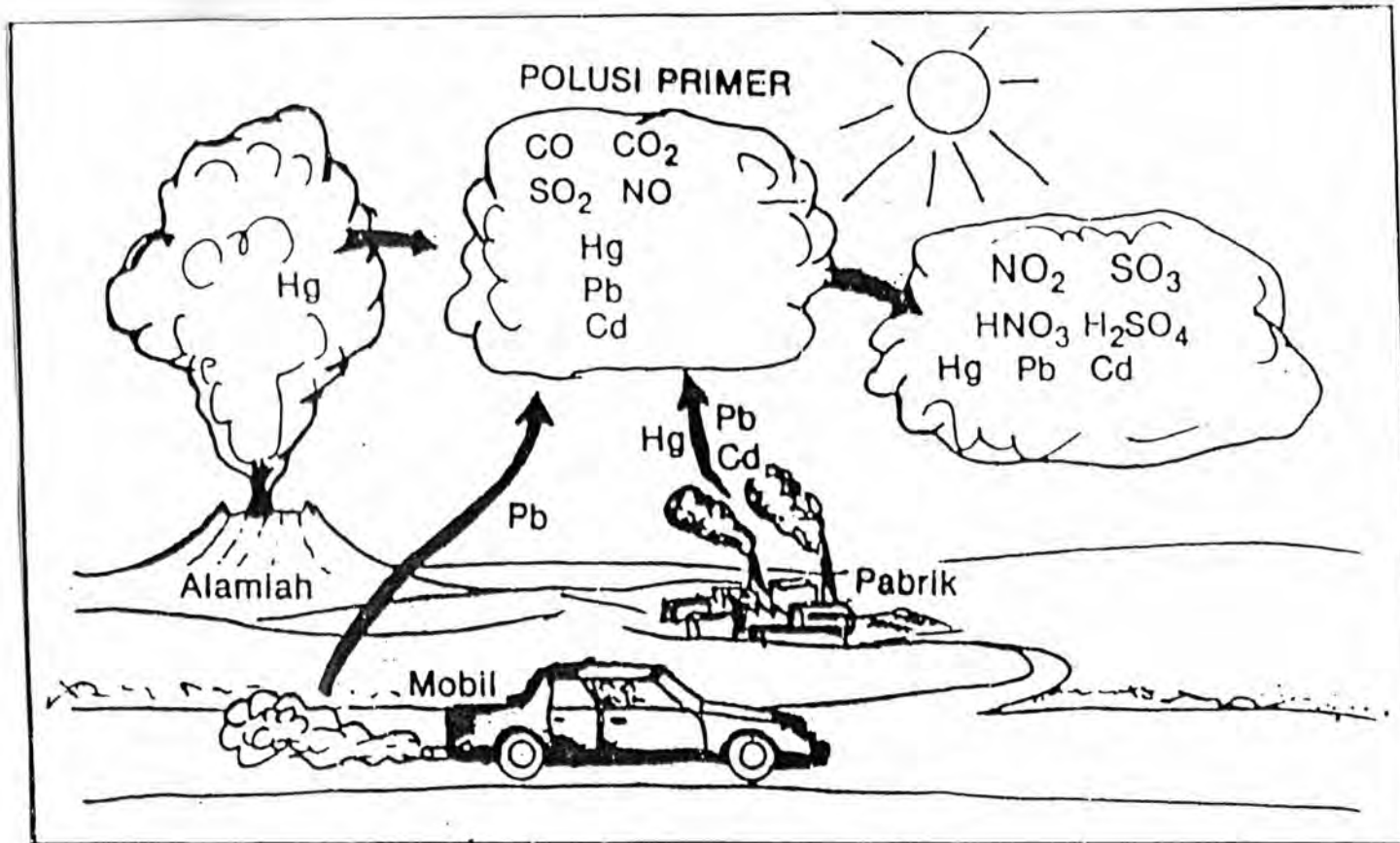
yang bersangkutan untuk hasil produksinya (pabrik baterai/aki, listrik, pigmen/cat warna/tekstil, pestisida, pupuk, gelas, keramik dan lain-lain).

Pencemaran logam berat dapat terjadi pada daerah lingkungan yang bermacam-macam, yaitu udara, tanah/daratan dan air/lautan. Pencemaran udara oleh logam berat sangat erat hubungannya dengan sifat-sifat logam itu sendiri. Sedangkan pencemaran tanah atau air erat hubungannya dengan penggunaan logam itu sendiri. Pencemaran udara biasanya terjadi pada proses-proses industri yang menggunakan suhu tinggi, sedangkan logam Cd adalah logam yang relatif mudah menguap. Pencemaran tanah dan air biasanya terjadi karena pembuangan limbah dari industri penggunaan logam yang bersangkutan secara tidak terkontrol (pabrik aki/baterai) atau bahan yang mengandung logam itu sendiri, misalnya pupuk yang mengandung fosfat, insektisida dan pestisida (Darmono, 1995).

2.2.2.2 Daerah Pencemaran

Pencemaran Udara

Udara yang bersih adalah udara yang terhisap segar dan nyaman bagi makhluk hidup, cukup kandungan oksigennya, tidak berwarna dan tidak berbau, serta tidak mengandung uap atau gas dari bahan-bahan kimia yang beracun. Sebaliknya, jika



Gambar 2.1 Proses pencemaran udara dari beberapa sumber pencemar. (Darmono, 1995)

terjadi perubahan warna dan berbau aneh, dapat dipastikan bahwa telah terjadi suatu pencemaran. Adanya kabut tipis di daerah perkotaan dan di daerah industri, menunjukkan adanya tanda-tanda suatu pencemaran udara, baik uap sisa pembakaran minyak kendaraan atau asap pabrik.

Logam seperti Cd selalu dikeluarkan dalam suatu proses peleburan dan pemurnian logam timah, besi, dan tembaga maupun emas. Suatu pabrik yang memproduksi logam sulfida selalu menimbulkan pencemaran Cadmium di lingkungannya. Daya penguapan Cd di daerah industri logam dapat menaikkan pencemaran logam yang bersangkutan, tidak hanya udara bahkan tanah dan tanamanpun dapat tercemar.

Seorang peneliti melaporkan bahwa sumber pencemaran udara terbesar di daerah urban disebabkan oleh asap kendaraan dan paling kecil oleh sisa pembakaran sampah kota dan asap penghangat ruangan (batu bara/ kayu bakar).

Pencemaran Tanah/Daratan

Pencemaran logam berat pada tanah sangat erat hubungannya dengan pencemaran udara dan air. Partikel logam berat yang beterbangan di udara akan terbawa oleh air hujan yang membasahi tanah sehingga timbul pencemaran tanah. Pada umumnya kandungan logam berat secara alamiah sangat rendah di dalam tanah, kecuali tanah tersebut merupakan daerah pertambangan atau tanah tersebut sudah tercemar.

Kandungan logam dalam tanah sangat berpengaruh terhadap kandungan logam dalam tanaman yang tumbuh di atasnya, sehingga kandungan logam yang kurang atau berlebihan dalam jaringan tanaman akan mencerminkan kandungan

logam dalam tanah. Naiknya ketersediaan logam dalam tanah dapat meningkatkan kandungan logam dalam tanaman. Akumulasi logam dalam tanaman tidak hanya tergantung pada kandungannya dalam tanah, tetapi juga tergantung pada unsur kimia tanah, jenis logam dan spesies tanaman.

Tanaman memerlukan unsur mineral dari dalam tanah sebagai unsur nutrisi dalam jumlah yang sedikit, tetapi peka terhadap kandungan logam berat yang tinggi. Pembebasan logam berat dalam jumlah yang besar sebagai akibat dari ulah manusia mengakibatkan rusaknya lingkungan alamiah termasuk tanaman.

Pada tanah asam di sekitar hutan, Cu dan Pb hadir dalam bentuk asam kompleks, yang bentuk kation bebasnya didominasi oleh Zn dan Cd. Logam berat yang terikat dengan asam kompleks dan garam kompleks dalam tanah, kurang dapat digunakan oleh akar tanaman daripada ion logam yang bebas. Sedangkan ion logam yang terikat tersebut kurang toksik terhadap tanaman. Toksisitas logam berat, seperti Zn, Cu, Cd dan Pb dalam pertumbuhan tanaman tergantung pada kondisi lingkungan luar dari tanaman tersebut, terutama pada tanaman bibit dan sistem akarnya. Selain itu lamanya waktu terjadinya toksisitas, derajat toksisitas logam juga dipengaruhi oleh ketersediaan logam serta interaksi dengan logam lain dalam tanah, status nutrisi, umur dan adanya infeksi *Mycorrhiza* pada tanaman. Walaupun beberapa species tanaman termasuk rumput, tanaman perdu dan pohon dapat mentolerir toksisitas logam, spesies tertentu yang peka serta genotipenya akan menderita keracunan meskipun dalam konsistensi yang rendah.

Pencemaran Air

Air merupakan zat yang penting dalam kehidupan makhluk hidup di dunia ini, dari hewan yang berspesies terendah sampai yang tertinggi, juga manusia dan tanaman. Apabila air sudah tercemar logam-logam yang berbahaya akan mengakibatkan hal-hal yang buruk bagi kehidupan.

Logam di dalam air, baik logam ringan maupun logam berat, jarang sekali berbentuk atom tersendiri, tetapi biasanya terikat oleh senyawa lain sehingga berbentuk molekul. Ikatan tersebut dapat berupa garam organik maupun anorganik. Bentuk ion dan garam tersebut biasanya banyak ditemukan dalam air. Logam-logam berat yang bersifat racun, seperti Cd yang terdapat kebanyakan juga berbentuk ion. Cadmium dalam air laut berbentuk senyawa klorida, sedangkan dalam air tawar berbentuk karbonat. Pada air payau, yang biasanya terdapat di muara sungai, kedua senyawa tersebut jumlahnya berimbang. Karena sifatnya yang toksik, logam ini dapat mematikan. Jika hewan air tersebut tahan terhadap kandungan logam yang tinggi, maka logam itu dapat tertimbun di dalam jaringannya, terutama hati dan ginjal. Logam itu juga berikatan dengan protein sehingga disebut *metaloionein* yang bersifat agak permanen dan mempunyai waktu paruh cukup lama (*Biological half life*).

2.2.3 Kegunaan Cadmium dalam Bidang Industri

Secara teknis dan ekonomis, senyawa Cd yang penting meliputi oksida, sulfida, selenida, klorida, sulfat, nitrat, hidroksida serta bermacam-macam garam kadmium, seperti Cd-CN, Cd-stearat dan Cd-benzoat. Logam kadmium banyak digunakan dalam kehidupan manusia sehari-hari dalam bentuk alloy.

Pemanfaatan persenyawaan Cd ini dapat dilihat sebagai berikut :

1. Cadmium Sulfida (Cd-S) dan Sulfoselenida (Cd-SeS)

Setelah dicampur dengan pigmen *lithopone* dapat digunakan sebagai zat warna (pewarna), sehingga banyak digunakan untuk industri cat, enamel dan plastik, juga karena sifatnya yang tahan panas. Biasanya dapat memberi warna kuning sampai coklat sawo matang. Selain itu Cd-S juga digunakan sebagai bagian utama dari sel-sel energi surya.

2. Cadmium Sianida (Cd-CN) dan Cadmium Sulfat (Cd-SO₄)

Sebagai elektrode positif, logam Cd ini sering dipakai untuk melapisi logam-logam lain seperti pelat, besi, baja dan Zn. Penggunaan terbesar ($\pm 50\%$) dari logam Cd ini adalah untuk melapisi alat-alat elektronik (electroplating), yang digunakan dalam mesin mobil, pesawat udara, bagian-bagian radio, televisi serta sebagai skrup dan baut. Walaupun harganya mahal, tetapi kualitasnya menjadi lebih baik, karena sifatnya yang sangat tahan terhadap korosi.

3. Cadmium Hidroksida (Cd-OH)

Digunakan sebagai anoda aktif dalam Cd-Ni baterai (perbandingan = 98,65% : 1,35%) ; Cd-Ag-Cu (perbandingan = Ag $\pm 0,20 - 2,25\%$; Cu $\pm 0,25 - 2,0\%$; sedang sisanya adalah Cd). Alloy Cd-Ni selain digunakan untuk industri baterai dan aki, juga digunakan untuk industri pesawat terbang baik sipil maupun militer, industri persenjataan berat terutama digunakan sebagai pemandu peluru-peluru kendali serta gerbong kereta api berpendingin.

4. Cadmium organik (Cd-Stearat)

Garam Cd dari asam lemah ini sangat banyak digunakan dalam industri sebagai bahan yang berfungsi untuk stabilizer panas (stabilisator) dan kilau



baik pada plastik maupun PVC (polyvinil khlorida) untuk mencegah terjadinya radiasi dan oksidasi.

5. Cadmium Bromida (Cd-Br₂), Cadmium Yodida (Cd-I₂) dan Cadmium Khlorida (Cd-Cl₂)

Senyawa Cd-Br₂ dan Cd-I₂ secara terbatas digunakan dalam dunia fotografi.

Sedang Cd-Cl₂ sendiri selain digunakan sebagai bahan fotografi dan fungisida, juga digunakan sebagai bahan untuk pengecatan dan pewarnaan kain.

6. Diethyl Cadmium [(C₂H₅)₂-Cd]

Digunakan dalam proses pembuatan Tetraethyl-Pb yang merupakan bahan pencampur bahan bakar.

7. Cadmium Oksida (Cd-O) dan Cadmium kaledonida

Banyak digunakan sebagai penerang listrik, fotokonduktif dan semikonduktor.

8. Dialkil Cadmium (R₂-Cd) dan Cadmium anorganik

Telah digunakan secara luas sebagai katalis, terutama dalam proses reaksi polimerase organik.

9. Cadmium Nitrat [Cd(NO₃)₂]

Logam ini sangat berguna dalam proses pengembangan reaktor nuklir yaitu berfungsi sebagai bahan untuk mengontrol kecepatan pemecahan inti atom dan reaksi berantai.

10. Alloy Cd yang dibentuk dengan logam-logam Cu, Pb, Sn dan Ag banyak digunakan sebagai bahan solder, sedang Cd-Au selain digunakan sebagai bahan solder juga untuk perhiasan (Brookes dan Jacob, 1985 ; Budivari, 1989 ; Darmono, 1995 ; Friberg dan Elinder, 1983 ; Ganiswara dkk., 1987 ; Kirt-Othmer, 1978 ; Patty *et al.*, 1967).

Selain kegunaan di atas, Cd juga banyak digunakan dalam industri-industri ringan seperti pada proses pengolahan roti, pengolahan ikan, pengolahan minuman, industri tekstil dan lain-lain (Palar, 1994).

Antara biaya dan limbah Cd masih mengalami kendala dalam suatu produk, karena terkait dengan toksisitasnya, meskipun penggunaan Cd dalam electroplating telah dikurangi sampai setengah dari kebutuhan konsumsi masyarakat (Kirt-Othmer, 1978). Namun masalah ini masih belum teratasi. Bahkan penggunaan Cd pada elektropositif zink besar sekali dan penggunaan Cd sebagai Cd-Ni baterai menempati urutan kedua, sedang penggunaan Cd sebagai pewarna dan bahan-bahan kimia menempati urutan ketiga.

Permintaan kebutuhan Cd di Amerika serikat mencapai 6.000 - 7.000 ton per tahun. Hal ini mengalami kenaikan sekitar 4 % tiap tahunnya dan mencapai 9.650 ton pada tahun 1985 (Kirk-Othmer, 1978).

2.2.4 Toksisitas Logam Berat Cadmium

Toksisitas merupakan suatu sifat relatif dari zat kimia yang selalu menunjuk ke suatu efek berbahaya atas mekanisme biologi tertentu (Loomis, 1978). Sedangkan logam merupakan kelompok bahan toksikan yang memperhatikan rentang toksisitas yang lebar (Lu, 1995).

Istilah logam secara khas adalah suatu unsur yang merupakan konduktor listrik yang baik dan mempunyai konduktivitas panas, rapatan, kemudahan ditempa, kekerasan dan keelektropositifan yang tinggi. Sedang istilah logam berat digunakan secara luas untuk logam beracun (Connell dan Miller, 1995).

Toksisitas logam pada manusia kebanyakan terjadi karena logam berat non esensial saja, walaupun tidak menutup kemungkinan adanya keracunan logam esensial yang melebihi dosis. Toksisitas logam pada manusia menyebabkan beberapa akibat negatif, yaitu efek terhadap fungsi imun, susunan saraf, karsinogenisitas, sistem pernafasan, tetapi yang terutama adalah timbulnya kerusakan jaringan, terutama jaringan detoksikasi dan ekskresi yaitu hati dan ginjal.

Daya toksisitas logam ini dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain : tingkat dan lamanya paparan, bentuk kimia, kompleks protein-logam, faktor pejamu (Lu, 1995), yaitu umur, spesies, jenis kelamin, kondisi fisik dan kemampuan jaringan tubuh untuk mengakumulasi logam (Darmono, 1995).

Telah dilakukan penelitian tingkat toksisitas dari beberapa logam oksida (CdO, ZnO dan PbO). Ternyata tingkat toksisitasnya dalam beras : CdO>ZnO>PbO. Walaupun ZnO dan PbO dengan konsentrasi yang lebih tinggi tetapi tingkat toksisitas masih lebih rendah daripada CdO (Muramoto, 1984).

Cadmium adalah logam yang mendapat perhatian utama dalam segi kesehatan selain timbal dan merkuri, karena dampaknya pada sejumlah besar orang akibat pencemaran lingkungan selain sifat toksiknya yang berbahaya. Cadmium sangat membahayakan kesehatan manusia/binatang yang memakan tanaman yang tercemar unsur tersebut (Yuita dkk., 1982).

Cadmium bukanlah nutrien pokok/penting bagi manusia maupun organisme lain. Juga tidak terdapat di dalam tubuh sewaktu lahir, tetapi sedikit demi sedikit terjadi penumpukan kandungan Cd, karena terpapar oleh kandungan Cd yang ada di lingkungannya, padahal Cd mempunyai waktu paruh biologi yang

sangat panjang (WHO, 1972). Di sini ada hubungan antar proses absorpsi, ekskresi dan waktu paruh biologi (biological half time) dari logam berat Cd dalam jaringan atau logam tertentu dari suatu organisme. Semakin lama waktu paruh biologi suatu logam berat, maka semakin besar logam tersebut diakumulasikan dalam jaringan.

Menurut Bower serta Chin dan Huang (1981) bahwa akhir-akhir ini logam berat Cd banyak mendapatkan perhatian, karena sangat beracun dan mempunyai waktu paruh yang panjang. Menurut Waldichuk (1974) waktu paruh biologi yang sangat panjang ini disebabkan oleh kemampuan Cd untuk membentuk senyawa kompleks dengan zat organik dan jaringan. Sehingga cenderung untuk tetap berada dalam jaringan yang tidak diekskresikan.

Cadmium dapat masuk tubuh diabsorpsi di lambung/usus setelah makan/minum, atau diabsorpsi lewat paru-paru. Sangat sedikit Cd yang masuk lewat kulit. Umumnya hanya sekitar 1 - 5 % dari yang termakan atau diabsorpsi lewat darah, namun sekitar 30 - 50 % yang terserap akan terabsorpsi lewat paru-paru. Namun sekali Cd masuk dalam tubuh akan ditahan sangat kuat, maka meski hanya dosis yang rendah dapat mencapai kadar yang bermakna dalam tubuh bila paparan secara teratur dalam jangka waktu yang panjang (Anonymous, 1996 a).

Logam Cd mengalami biotransformasi dan bioakumulasi dalam organisme hidup. Logam ini biasa masuk dalam tubuh makhluk hidup melalui makanan yang sudah terkontaminasi oleh logam Cd atau persenyawaannya. Keracunan yang disebabkan oleh Cd dapat bersifat akut, yang sering terjadi pada pekerja di industri-industri yang terkait dengan logam ini. Gejala yang timbul adalah rasa sakit dan panas pada bagian dada. Gejala keracunan akut ini muncul

setelah 4 - 10 jam sejak terpapar uap logam Cd. Bila melebihi 24 jam akan menimbulkan penyakit paru-paru akut yang akan diikuti kematian si penderita bila konsentrasi kandungan logam Cd mencapai 2.500 - 2.900 mg/m³ (Palar, 1994).

Selain masuk ke dalam tubuh, Cd akan berakumulasi terutama dalam ginjal, tetapi juga dalam hati dan sedikit dalam hampir semua jaringan yang lain termasuk tulang dan gigi. Penting diperhatikan bahwa halflive Cd-ginjal = 18 - 30 tahun (Spivey-Fox, 1983), dan menurut pengalaman sukar untuk menghilangkannya setelah masuk ke dalam tubuh. Jadi Cd secara umum dikatakan berakumulasi bersama umur, terutama dalam ginjal dan dimana banyak kerusakan yang disebabkan. Kalau konsentrasi mencapai 200 µg/g atau lebih, kerusakan tubuli ginjal rupanya tidak dapat kembali normal. Seseorang yang mengkonsumsi 200 - 300 µg Cd/hari (sekitar 5-8 kali konsumsi normal) akan mencapai titik kritis, kerusakan ginjal mungkin pada umur 50 tahun (Linder, 1992).

Hal ini diperkuat oleh Darmono (1995), bahwa setelah Cd diabsorbsi dalam tubuh kemudian didistribusikan oleh darah ke berbagai jaringan terutama terakumulasi dalam hati dan ginjal. Dua organ penting tersebut merupakan deposit Cd dalam tubuh yang jumlahnya 50 % dari total Cd. Sekali Cd tertimbun dalam jaringan biasanya sangat lambat untuk lepas kembali. Keracunan akut Cd terjadi jika ternak termakan/terminum bahan yang tercemar Cd dengan dosis 350 mg Cd dengan gejala : mual, muntah, diare, kejang perut, pusing dan hipersalivasi. Gejala yang timbul terlihat setelah keracunan sedikit, tetapi dalam waktu yang lama.

Hutagalung (1990) menyatakan bahwa toksisitas logam berat disebabkan oleh terbentuknya persenyawaan antara logam berat dengan gugus-SH yang terdapat dalam makhluk hidup, sehingga aktivitas enzim tidak berlangsung. Kerja utama logam adalah menghambat enzim. Selain interaksi antara logam dengan gugus-SH pada enzim, suatu enzim dapat juga dihambat oleh logam toksik melalui pengusuran kofaktor logam yang penting dari enzim. Mekanisme lain dalam mengganggu fungsi enzim adalah menghambat sintesisnya. Enzim-enzim berbeda kerentanannya terhadap logam.

Umumnya efek toksik logam merupakan akibat dari reaksi antara logam dan komponen intrasel. Untuk dapat menimbulkan efek toksik pada suatu sel, logam dapat mempengaruhi berbagai organel. Contohnya retikulum endoplasma (RE) mengandung berbagai jenis enzim. Enzim mikrosom ini dihambat oleh banyak logam, antara lain Cd. Logam toksik Cd ini juga mengacaukan struktur RE. Lisosom merupakan tempat lain untuk kerja logam Cd. Cadmium terkumpul dalam lisosom sel tubulus proksimal ginjal. Dalam lisosom, kompleks Cd berdegenerasi dan melepaskan Cd^{2+} . Ion Cd menghambat enzim proteolitik dalam lisosom dan menyebabkan cedera sel.

Eksposisi dengan suatu zat yang terjadi sebelumnya, yang terakumulasi di dalam tubuh (misal Pb, Hg, insektisida tertentu) tentu saja akan mempertinggi resiko pada kontak berikutnya dengan zat tersebut. Semakin besar jumlah yang tersimpan dalam tubuh bahaya yang diakibatkan juga semakin tinggi (Ariens dkk., 1986).

Toksisitas pada jaringan yang pada pemeriksaan histologis tampak berupa degenerasi sel bersama-sama dengan pembentukan vakuola besar, penimbunan

lemak dan nekrosis patut mendapat perhatian besar. Kerja toksik jenis ini langsung merusak struktur sel, dan sering terlihat dalam jaringan hati dan ginjal, segera setelah senyawa toksik mencapai konsentrasi yang tinggi dalam organ ini. Ini memberikan petunjuk yang jelas bahwa di sini terjadi lesi kimia pada biopolimer organel sel (Ariens dkk., 1986).

2.2.4.1 Pengaruh Cadmium terhadap Kesehatan

Cadmium masuk ke dalam tubuh terutama melalui saluran pencernaan dan pernafasan. Cadmium merupakan logam penyebab toksisitas kronis, di mana keracunan Cd dalam jangka waktu yang lama/panjang ini bersifat toksik terhadap beberapa macam organ, yaitu paru-paru, tulang, hati dan ginjal. Logam ini mungkin tidak menunjukkan gejala pada penderita selama bertahun-tahun. Pemaparan dosis tinggi pada saat ini sudah jarang terjadi, yang perlu diperhatikan adalah efek yang ditimbulkan akibat pemaparan dosis rendah dalam jangka panjang (Anonymous, 1996 a). Penelitian pada orang dan hewan percobaan menunjukkan bahwa logam ini juga bersifat neurotoksin. Orang yang keracunan Cd melalui debu secara kronis dapat menyebabkan kekurangan indra penciuman dan akan kembali normal jika toksik dari debu tersebut dihentikan. Penelitian pada manusia dan hewan percobaan menunjukkan bahwa logam Cd juga bersifat neurotoksin (Darmono, 1995).

Bahan pencemar Cd terutama bersifat toksik apabila masuk ke dalam tubuh. Selanjutnya hati akan mengumpulkan, mengubah dan menimbun metabolit-metabolitnya, serta dinetralkan dan dihilangkan zat toksiknya. Namun kemampuan sel hati dalam proses detoksikasi terbatas, sehingga bahan-bahan

toksik yang memasuki tubuh dalam jangka waktu yang lama dan dosis yang cukup, tidak dapat seluruhnya didetoksifikasi dengan sempurna. Akibat dari ketidakmampuan sel hati, maka bahan pencemar Cd tetap tertimbun dalam darah, hal ini karena setelah diabsorpsi Cd ditranspor bersama-sama dengan aliran darah dan pada gilirannya dapat menimbulkan kerusakan hati.

Efek Cd terhadap kesehatan manusia sudah tercatat dalam sejarah kesehatan, misalnya timbulnya penyakit "itai-itai" di Jepang. Itai adalah bahasa Jepang yang biasanya diucapkan dalam mengekspresikan rasa sakit/mengaduh dengan berteriak itai-itai. Pada tahun enam puluhan Dr. Noburu Nagino dari Jepang menghadapi penyakit yang tidak pernah diajarkan di Universitas. Nagino menemukan ternyata bahwa semua pasien sudah berpuluh-puluh tahun mengairi sawahnya dengan air bekas perusahaan industri-industri "Mitsui" yang mengandung Cd. Nagino menyebutkan penyakit itu "itai-itai" (aduh-aduh) karena memang sakitnya bukan main. Penyakit ini kebanyakan menyerang petani laki-laki Jepang umur sekitar 45 – 70 tahun yang hidup dan tinggal di daerah tersebut lebih dari 30 tahun. Sejak itu dinas lingkungan menyelidiki jumlah Cd dari industri yang masuk dalam makanan manusia (Anonymous, 1996 a).

Penderita penyakit itai-itai biasanya merasa sakit yang sangat pada daerah tulang sehingga penderita biasanya mengeluh aduh-aduh. Penyakit ini dimulai dengan gejala rematik, neuralgia dan neuritis. Kondisi tersebut akan bertambah menjadi parah dengan adanya rasa sakit pada daerah sekitar pinggul. Rasa sakit yang sangat pada tulang karena terjadinya proses dekalsifikasi (osteomalasia dan osteoporosis), pada tulang dan kegagalan ginjal karena proteinuria dan glikosuria (Darmono, 1995).

Penyakit tersebut kemudian diidentifikasi sebagai hiperkalsinuria yang bersama dengan berubahnya metabolisme tulang (Nomiyama, 1980). Penyakit kerapuhan tulang seperti pada penyakit "itai-itai" ditemukan pula pada percobaan dengan tikus jantan yang diberi diet makanan dimana makanan tersebut mengandung Cd serta kadar proteinnya rendah. Berdasarkan percobaan ini orang menduga bahwa makanan yang bergizi rendah menyebabkan orang mudah terkena keracunan Cd.

Cadmium diekskresi sangat lambat dengan waktu paruh yang panjang. Setelah paparan lama, kerusakan ginjal menonjol. Kerusakan ginjal telah ditemukan pada orang yang terpapar Cd secara berlebihan baik melalui udara maupun makanan (Anonymous, 1996 a). Tempat kerja utama adalah tubulus proksimal. Kerusakan terhadap tubulus ini mengakibatkan ketidakmampuan menyerap kembali protein molekul kecil, salah satunya adalah mikroglobulin β . Protein lain diantaranya adalah protein pengikat retinol, lisozim, ribonuklease, dan rantai ringan imunoglobulin. Efek lain yang berhubungan adalah berkurangnya reabsorpsi fosfat dari tubulus (Lauwerys *et al.*, 1979).

Percobaan dengan menyuntikan larutan Cd-Cl₂ ke dalam tubuh kelinci betina menunjukkan bahwa kelinci tersebut turun berat badannya. Urinnya mengandung protein melampaui batas normal dan kadang-kadang disertai keluarnya alkali-phosphatase dan asam phosphat sebagai tanda adanya kerusakan pada tubulus distal. Konsentrasi Cd-Cl₂ setinggi 10,50/300 ppm dalam air minum tikus menyebabkan perubahan dari hampir seluruh pembuluh ginjal apabila diperiksa dengan mikroskop elektron. Tetapi tidak ada tanda-tanda perubahan

yang terlihat dalam waktu 24 minggu apabila kadar Cd dalam air minum tersebut hanya 1 ppm (Cralley dan Cralley, 1975).

Konsumsi air minum dengan konsentrasi Cd yang melebihi standard yang ditetapkan, akan menyebabkan unsur tersebut berakumulasi dalam jaringan tubuh, sehingga dapat menyebabkan batu ginjal, gangguan lambung, kerapuhan tulang, mengurangi haemoglobin darah dan pigmentasi gigi. Konsentrasi standard maksimum yang diperoleh untuk Cd dalam air minum Departemen Kesehatan RI adalah sebesar 0,01 mg/l. Angka ini sama dengan angka yang ditetapkan oleh U.S. Public Health Service maupun WHO Internasional standard, namun lebih kecil daripada yang ditetapkan oleh WHO European Standard yaitu 0,05 mg/l (WHO, 1980).

Efek pada sistem pernafasan disebabkan oleh paparan lewat penghirupan. Bronkitis kronis fibrosis progresif pada saluran nafas bagian bawah, dan pecahnya sekat antara alveoli mengakibatkan emfisema.

Efek lain adalah hipertensi yang dapat merupakan akibat retensi atrium, vasokonstriksi dan hiperenemia (Lu, 1995). Cadmium sebagai penyebab hipertensi/ penyakit jantung pada manusia (arteriosclerotic heart disease) mungkin masih meragukan, tetapi percobaan dengan binatang untuk mengetahui hubungan tersebut telah dilakukan.

Kelinci dibuat hipertensi dengan memberi injeksi intraperitoneal Cd-asetat seminggu sekali sampai beberapa bulan lamanya. Suatu endapan Cd terbentuk beberapa waktu kemudian dalam jaringan hati dan ginjal. (Batu ginjal merupakan salah satu penyebab hipertensi dan hipertensi ini merupakan salah satu penyebab penyakit jantung).

Dengan menggunakan autoradiography sesudah injeksi intravenous ion Cd (isotop 109) pada tikus diketahui bahwa kandungan Cd di dalam rambut dapat dipergunakan untuk menentukan berapa besar akumulasi Cd dalam seluruh tubuh tikus. Tetapi teknik ini tidak diterapkan pada manusia, hal ini disebabkan karena adanya perbedaan tingkat kemampuan penyerapan Cd oleh berbagai jenis rambut yang berbeda, warna rambut, usia serta adanya kontaminasi rambut dari luar (Cralley dan Cralley, 1975).

2.2.4.2 Uji Toksisitas Logam Cadmium

Penelitian toksisitas pada hewan coba sering mengungkapkan serangkaian efek akibat paparan toksikan dalam berbagai dosis untuk berbagai masa paparan (Lu, 1995). Ukuran keracunan suatu zat ditentukan oleh dosis pada waktu terjadi keracunan. Zat yang menyebabkan keracunan dikatakan beracun sekali pada dosis toksik yang akut atau pada keracunan kronik dosis, yang biasanya dinyatakan dalam miligram per kilogram berat badan per hari, di mana terjadi efek tertentu, sangat berbeda antara zat yang satu dengan yang lain. Selain itu pada hewan percobaan per individu juga mengadakan reaksi yang berbeda-beda pada dosis tertentu (Koeman, 1987).

Efek toksikan juga berhubungan dengan masa/lamanya paparan. Untuk meneliti berbagai efek yang berhubungan dengan masa paparan, penelitian toksikologi biasanya dibagi menjadi tiga kategori.

1. Uji toksisitas akut : yaitu pemberian zat kimia sebanyak satu atau beberapa kali dalam jangka waktu 24 jam.

2. Uji toksisitas subakut : (= jangka pendek/subkronik) pemberian bahan secara berulang-ulang, biasanya setiap hari/lima kali seminggu selama $\pm 10\%$ dari masa hidupnya, misal : 3 bulan untuk tikus.
3. Uji toksisitas jangka panjang : pemberian zat kimia berulang-ulang selama masa hidup hewan coba/sebagian besar dari masa hidupnya, misal :18 bulan untuk mencit, 24 bulan untuk tikus.

Sebagian besar penelitian semacam ini dirancang untuk menentukan dosis letal median (LD_{50}) toksikan (Lu, 1995). LD_{50} didefinisikan sebagai “dosis tunggal suatu zat yang secara statistik diharapkan akan membunuh 50 % hewan uji coba” (Loomis, 1978). Pengujian ini juga dapat menunjukkan organ sasaran yang mungkin dirusak.

Akan tetapi dalam beberapa hal, khususnya bila toksisitas akutnya rendah, kadang tidak menentukan LD_{50} secara tepat. Suatu angka perkiraan sudah dapat memberikan manfaat. Adanya informasi bahwa dosis yang cukup besar saja menyebabkan hanya sedikit kematian, bahkan tidak sama sekali, mungkin cukup (EPA, 1988). Prinsip ini sebenarnya telah diterapkan. Misal, sejumlah pewarna makanan diberikan kepada beberapa tikus dengan dosis 2 gram/kg. Karena tidak ada tikus yang mati, dianggap semua toksisitas akut yang berbahaya dapat disingkirkan dan LD_{50} tidak perlu ditentukan (Lu dan Lavalley, 1965). Pandangan ini diterima oleh Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (WHO, 1966).

Bila paparan suatu zat terjadi melalui inhalasi, maka yang harus ditentukan adalah kadar letal median (LC_{50}) dan masa paparan tertentu atau waktu letal median (LT_{50}).

Menurut Aunurohim (1997) dari hasil penelitian toksisitas Cd-Cl₂ terhadap kematian ikan mujair, LC₅₀ nya ternyata terletak antara 30 - 45 ppm. Pada hasil studi eksperimental pengaruh senyawa Cd-Cl₂ terhadap mortalitas cacing tanah dari Purnomo (1996) didapatkan LC₅₀ sebesar 0,0436 gram/ml dan LT₅₀ sebesar 10,88 jam. Sedang menurut Laksmadewi (1992), dengan pemberian kadmium sulfat pada konsentrasi $4,45 \times 10^{-2}$ M, sudah bisa menyebabkan terjadinya bengkak keruh pada sel hati sebesar $\pm 25,10\%$ dan perubahan hidropik $\pm 30,64\%$.

Logam berat Cd-acetate dihydrate mempunyai LD₅₀ oral rat sebesar 225 mg/kg. Cadmium-chloride monohydrate mempunyai LD₅₀ oral rat sebesar 88 mg/kg sedangkan Cd-nitrate tetrahydrate mempunyai LD₅₀ oral rat sebesar 300 mg/kg (Anonymous, 1996 b).

Pengaruh negatif Cd terhadap kesehatan manusia sudah tercatat dalam sejarah kehidupan. Tetapi percobaan langsung terhadap manusia tentu tidak dilakukan karena melanggar kode etik. Usaha manusia untuk mengetahui efek Cd terhadap manusia dapat didekati dari percobaan terhadap binatang (Cralley dan Cralley, 1975).

Penelitian toksisitas secara umum dengan menggunakan hewan terutama dilaksanakan pada mencit dan tikus. Hewan ini dipilih karena murah, mudah didapat dan mudah ditangani serta biaya pemeliharaan yang murah. Selain itu, terdapat banyak data toksisitas zat-zat kimia (Lu, 1995). Percobaan dan pengujian pada hewan berguna untuk mengidentifikasi zat atau bahan yang terdapat pada lingkungan yang dapat merubah atau mengganggu perkembangan morfologi dan fungsional. Ekstrapolasi dari data tersebut kepada manusia merupakan metode

utama untuk membuat prediksi atau perkiraan mengenai resiko kesehatan manusia dalam hubungannya dengan lingkungan hidup (Setokoesoemo, 1986).

Secara umum toksikan harus diberikan melalui jalur yang biasa digunakan pada manusia. Jalur oral paling sering digunakan (Lu, 1995). Jalur oral merupakan salah satu sarana yang paling lazim melalui mana zat kimia masuk ke dalam tubuh. Toksisitas zat kimia yang diberikan melalui oral, mungkin berubah-ubah karena frekuensi pemberiannya dan karena berbagai kondisi yang ada ketika bahan/zat diberikan, yaitu apakah tercampur dengan makanan atau diberikan pada saat lambung dalam keadaan kosong. Berkaitan dengan hal ini, Worder dan Harper (1963), menyebutkan bahwa toksisitas suatu zat/bahan yang diberikan melalui "oral gavage" (pemasukan melalui pipa lambung), mungkin sangat berbeda dengan zat/bahan yang sama yang diberikan sebagai adonan dalam pakannya.

Pemberian zat kimia melalui oral yang secara cepat diabsorpsi oleh saluran cerna, menurut teori akan memapar hati. Hal ini terjadi karena bahan yang tercerna dan terserap dimetabolisme dan disimpan di dalam hati, yang kemudian didetoksifikasikan. Senyawa yang telah diketahui sebagai toksik pada hati akan lebih toksik lewat pemberian oral yang berulang-ulang (Loomis, 1978).

Senyawa yang didetoksifikasikan oleh hati akan dilanjutkan dengan ekskresi renalis. Kecepatan dan besarnya ekskresi melalui ginjal ditentukan oleh filtrasi glomerulus, reabsorpsi tubulus dan sekresi tubulus. Senyawa lipofil sebagian besar direabsorpsi kembali ke dalam tubuh ginjal setelah difiltrasi glomerulus, maka senyawa ini hanya dapat diekskresi dengan lambat melalui ginjal. Oleh karena itu jika senyawa ini tidak diubah secara kimia, mungkin

berbahaya karena bahan-bahan demikian menetap dalam tubuh dan terakumulasi (Mutschler, 1991).

2.3 Tinjauan tentang Hati

Hati merupakan organ penting dalam tubuh. Selain merupakan organ yang ukurannya terbesar, hati juga mempunyai fungsi yang paling banyak dan kompleks. Beratnya 1200-1500 g serta membentuk seperlima puluh berat badan dewasa total. Hati relatif lebih besar pada masa bayi, yang membentuk seperdelapan belas berat lahir. Hal ini terutama karena lobus sinister yang besar (Sherlock S., 1990). Hati penting untuk mempertahankan hidup dan berperanan pada hampir setiap fungsi metabolisme tubuh, mempunyai kapasitas cadangan yang besar dan hanya memerlukan 10-20% fungsi jaringan untuk mempertahankan hidup (Price dan Wilson, 1993 a).

Unit fungsional dasar hati adalah lobulus. Ada dua lobus anatomi, yaitu lobus kiri (sinister) dan lobus kanan (dexter) yang sekitar enam kali ukuran yang sinister. Lobulus hati dibangun sekeliling vena sentralis dan terutama terdiri dari banyak lempengan sel hepatika. Hepatosit (sel parenkim hati) merupakan sebagian besar organ ini. Hepatosit bertanggung jawab terhadap peran sentral hati dalam metabolisme. Sel-sel ini terletak di antara sinusoid yang terisi darah dan saluran empedu. Sinusoid vena dilapisi oleh dua jenis sel yaitu sel endotel dan sel-sel Kupffer yang besar, yang merupakan bagian penting dari sistim retikuloendotelial tubuh yang dapat memfagositosis bakteri dan benda asing lainnya dalam darah (Guyton, 1995).

Hati mempunyai konsistensi lunak dan dalam keadaan segar warnanya merah tua atau merah coklat. Warna tersebut terutama disebabkan oleh adanya darah yang amat banyak (Leeson, 1993). Pada orang dewasa, darah yang mengalir setiap menit melalui hati diperkirakan sekitar 1.200-1.500 ml (Dalimartha, 1997). Hati mempunyai perdarahan dua kali lipat, organ ini tidak hanya menerima perdarahan dari arteri hepatica, tetapi juga menerima perdarahan dari saluran cerna melalui vena porta. Hati menerima semua bahan yang diserap dari usus, yang sebagian besar diangkut oleh sistem limfatik. Selain bahan yang dicerna dan diserap yang diasimilasikan dan disimpan di dalam hati, darah porta juga membawa berbagai bahan toksik ke dalam hati yang kemudian didetoksifikasi dan diekskresi (Leeson, 1993)

Hati mempunyai banyak fungsi yang kompleks, yaitu fungsi metabolisme, fungsi detoksifikasi, fungsi depo (sekresi), fungsi imunologi dan fungsi ekskresi (Ganong, 1983). Hati penting untuk hidup, letaknya di antara vena dalam sistem pencernaan. Hati mudah mengalami cedera karena pengaruh merusak oleh bahan-bahan toksik yang diserap. Namun cadangan fungsi hati yang sangat besar dapat menutupi dampak kerusakan hati pada tahap dini (Robbins dkk., 1999).

Toksikologi hati dipersulit oleh berbagai kerusakan hati dan berbagai metabolisme yang menyebabkan kerusakan itu. Hati sering menjadi organ sasaran karena beberapa hal. Sebagian besar toksikan memasuki tubuh melalui sistem gastrointestinal, dan setelah diserap, toksikan dibawa oleh vena porta hati ke hati. Hati mempunyai banyak tempat pengikat. Kadar enzim yang memetabolisme di dalam hati juga tinggi, terutama sitokrom P-450 (Lu, 1995).

Penyakit hati merupakan salah satu penyakit yang tergolong banyak ditemui di Indonesia. Perubahan patologis pada penyakit hati yang menyebabkan kematian, selain diakibatkan kegagalan hati itu sendiri juga dapat karena perdarahan. Perdarahan dari saluran cerna bagian atas merupakan yang paling sering sebagai penyebab kematian. Pada gagal hati akut atau sirosis bilier adanya tanda-tanda perdarahan ringan harus dianggap serius dan dapat perhatian khusus karena sering diikuti perdarahan. Sedang pada penyakit hati kronis yang ringan atau penyakit obstruksi saluran empedu yang sementara, biasanya terjadi perdarahan ringan dan tidak menimbulkan masalah.

Beberapa respon yang terbatas adalah :

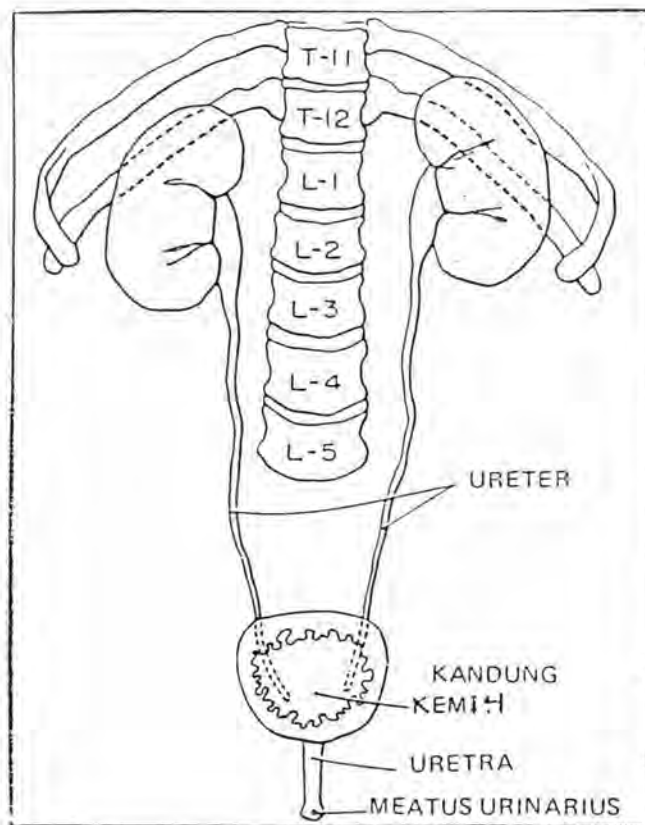
- Nekrosis : yaitu perubahan morfologik yang menyusul kematian sel pada jaringan atau organ hidup, yang disebabkan oleh bahan toksik.
- Degenerasi : pembengkakan akibat penimbunan bahan spesifik, misalnya Cu dan sebagainya.
- Inflamasi (hepatitis) : masuknya sel peradangan akut/kronik. Granuloma dapat dicetuskan oleh benda asing, organisme atau obat-obatan.
- Fibrosis : terjadi sebagai respon terhadap radang atau akibat langsung bahan toksik fibrosis yang berkepanjangan menyebabkan sirosis (Bridges dkk., 1983).

Beberapa kerusakan hati yang diuraikan di atas mempunyai ciri umum, yaitu bahwa kerusakan ini secara relatif dengan mudah dihasilkan pada hewan coba dan banyak jenis toksikan dapat menyebabkan beberapa jenis kerusakan semacam ini. Tingkat bahaya berbagai jenis lesi hati sangat beragam. Beberapa

efek pada hati, seperti nekrosis dapat berbahaya atau tidak bergantung pada banyak faktor, misalnya luasnya efek itu.

2.4. Tinjauan tentang Ginjal

Sistem urinaria terdiri atas 2 buah ginjal dan ureternya, kandung kemih serta uretra. Ginjal esensial untuk kehidupan dan menghasilkan urin yang turun melewati ureter ke kandung kemih untuk disimpan sementara dan akhirnya secara periodik dikeluarkan melalui uretra (Leeson, dkk., 1993).



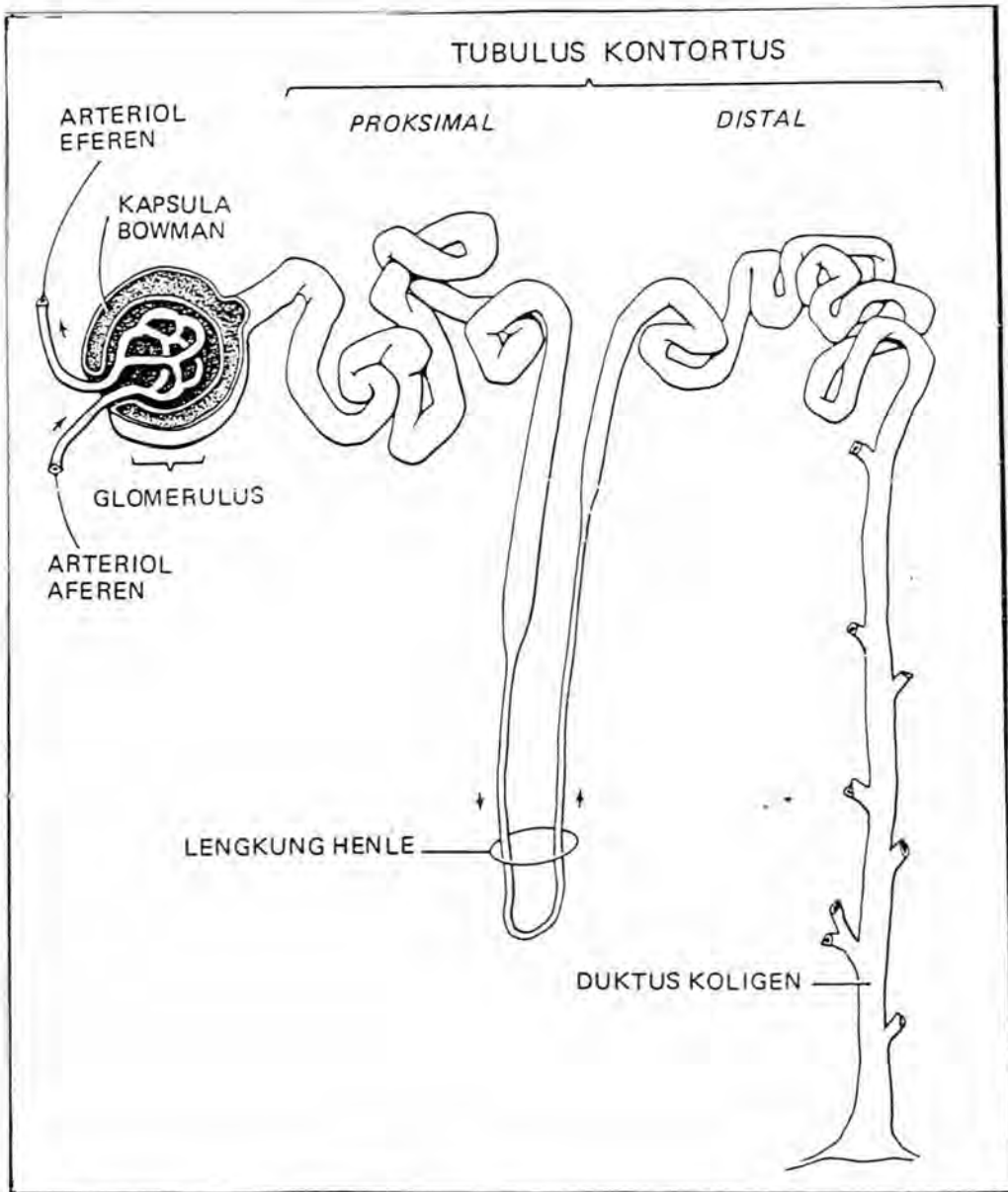
Gambar 2.2. Hubungan Anatomik Sistem Urinaria (Price dan Wilson, 1993)

Ginjal merupakan organ yang berbentuk seperti kacang merah. Ginjal kanan sedikit lebih rendah dibandingkan dengan ginjal kiri, karena tertekan ke bawah oleh hati. Kutub atas kanan terletak setinggi koste ke dua belas, sedang kutub atas kiri terletak setinggi koste ke sebelas. Pada orang dewasa panjang ginjal 12-13 cm, lebar 6 cm dan berat 120-150 g. Ukurannya tak berbeda menurut bentuk dan ukuran tubuh. Sembilan puluh lima persen penduduk dewasa memiliki jarak antar kutub ginjal antara 11-15 cm. Perbedaan panjang lebih dari 1,5 cm (dibandingkan dengan ginjal lainnya) atau perubahan bentuk, merupakan tanda yang penting karena kebanyakan penyakit ginjal dimanifestasikan dengan perubahan struktur organ tersebut (Price dan Wilson, 1993 b).

Struktur yang menonjol dalam ginjal adalah nefron. Kedua ginjal bersama-sama mengandung $\pm 2.400.000$ nefron, dan tiap nefron dapat membentuk urina sendiri. Fungsi dasar nefron adalah untuk membersihkan/"menjernihkan", plasma darah dari zat-zat yang tidak dikehendaki ketika mengalir melalui ginjal. Mekanisme utama nefron adalah (1) menyaring sebagian besar plasma melalui membrana glomerulus ke dalam tubulus, (2) kemudian, ketika cairan yang difiltrasi ini mengalir melalui tubulus tersebut, zat-zat yang tidak dikehendaki tidak direabsorpsi dan keluar bersama urin sedang zat yang dikehendaki, terutama air dan banyak elektrolit, direabsorpsi kembali ke dalam plasma kapiler peritubulus (Guyton, 1995).

Nefron adalah unit fungsional ginjal. Setiap nefron terdiri dari *Kapsula Bowman*, yang mengitari kapiler glomerulus, *tubulus kontortus proksimal*, *lengkung henle* dan *kantortus distal*, *ductus koligen*. Seorang normal masih dapat bertahan walaupun dengan susah payah, dengan jumlah nefron kurang dari

20.000, atau satu persen dari massa nefron total. Dengan demikian masih mungkin menyumbangkan satu ginjal untuk transplantasi tanpa membahayakan kehidupan.



Gambar 2.3. Nefron. (Price dan Wilson, 1993)

Fungsi primer ginjal adalah untuk mempertahankan volume dan komposisi cairan tubuh dalam batas-batas normal. Komposisi dan volume cairan ini dikontrol oleh beberapa fungsi ginjal, yaitu : (1) fungsi filtrasi pada glomerulus, (2) fungsi reabsorpsi dan sekresi di dalam tubulus, (3) dan fungsi ekskresi dalam mengatur konsentrasi unsur cairan tubuh. Fungsi ginjal berkaitan dengan pembuangan bahan sisa hasil metabolisme, bahan asing serta metabolitnya (Guyton, 1995).

Semua bagian nefron secara potensial dapat dirusak oleh adanya bahan-bahan asing yang mempunyai efek toksikan. Salah satu kelompok utama nefrotoksikan adalah logam berat. Beratnya beberapa efek beragam dari satu perubahan atau lebih sampai kematian sel, dan efek ini dapat muncul sebagai perubahan kecil pada fungsi ginjal atau gagal ginjal total. Sebagai organ ekskresi utama dalam tubuh, ginjal sering menjadi organ sasaran. Logam berat Cd dapat mempengaruhi sel tubulus ginjal, khususnya tubulis proksimal (Lu.1995).

Nefrotoksikan dapat menyebabkan efek buruk pada berbagai bagian ginjal, yang meningkatkan berbagai perubahan fungsi. Berdasarkan hal tersebut, sebaiknya dilakukan berbagai jenis pengujian. Pengujian yang paling peka dan dapat dipercaya untuk suatu zat kimia berbeda-beda tergantung pada sifat nefrotoksikan dan juga keadaan percobaan (misalnya = konsentrasi, spesies hewan coba, lamanya paparan, dsb). Dalam suatu artikel, Kluwe (1981) menyimpulkan dari penelitian bahwa akumulasi ion organik *in vitro*, kemampuannya memekatkan urin dan berat ginjal merupakan salah satu indikator nefrotoksikan yang paling peka dan konsisten.

Penyakit ginjal dibagi atas empat golongan, berdasarkan empat bagian anatomik dasar : glomerulus, tubulus, interstisium dan pembuluh darah. Namun karena bagian-bagian ini secara anatomik saling terkait, maka kerusakan pada salah satu secara sekunder juga akan mengenai yang lain. Berdasarkan hal tersebut apapun asalnya ada kecenderungan semua bentuk penyakit ginjal kronik pada akhirnya merusak seluruh bagian ginjal dan memuncak sebagai gagal ginjal kronik dan ginjal tingkat akhir. Cadangan fungsional ginjal adalah besar dan banyak kerusakan dapat terjadi sebelum ada gangguan fungsional yang nyata (Robbins dkk., 1999).

BAB 3

KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konseptual Penelitian

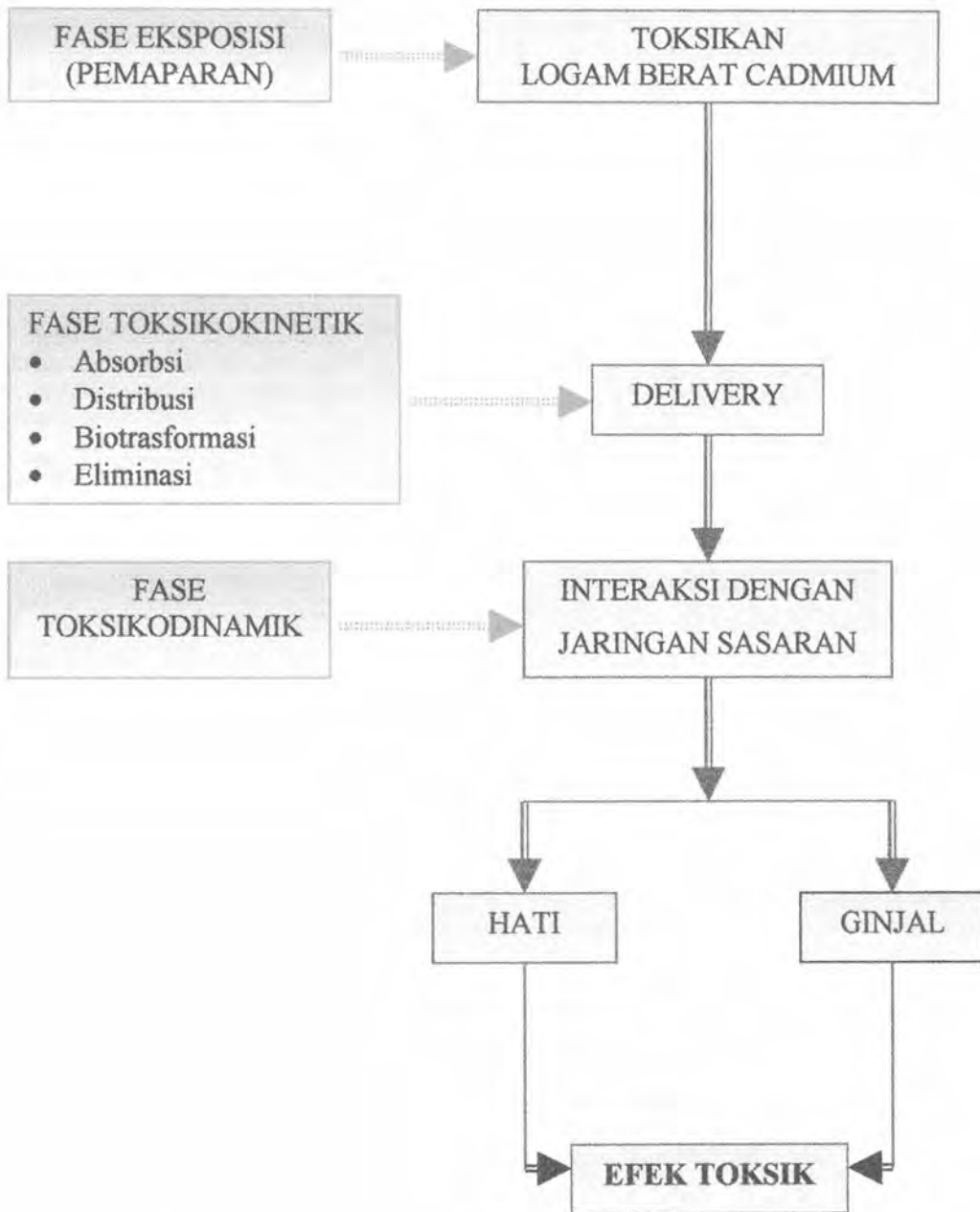
Berdasarkan penjelasan tinjauan pustaka dapat dikatakan bahwa Cadmium merupakan salah satu logam berat nonesensial yang sangat berbahaya dan dapat menyebabkan toksisitas pada makhluk hidup. Toksisitas logam Cadmium pada manusia menyebabkan beberapa akibat negatif, tetapi yang penting adalah timbulnya kerusakan jaringan, terutama jaringan detoksikasi dan ekskresi (hati dan ginjal).

Daya toksisitas logam Cadmium ini dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu kadar/dosis logam yang termakan, lamanya paparan/mengonsumsi, umur, spesies, jenis kelamin, kebiasaan makan makanan tertentu, kondisi fisik dan kemampuan jaringan tubuh untuk mengakumulasi logam.

Berdasarkan hal tersebut di atas dalam penelitian ini Cadmium diberikan pada hewan coba, dengan perlakuan yang digunakan adalah dosis Cadmium dengan variasi tertentu dan lamanya paparan.

Sedang pengamatan yang dilakukan dalam penelitian ini adalah gambaran histopatologis hati dan ginjal mencit, yang meliputi :

- Kongesti Hati
- Pendarahan Hati
- Peradangan Hati
- Degenerasi Hati
- Nekrosis Hati
- Kongesti Ginjal
- Peradangan Ginjal
- Degenerasi Tubulus Ginjal
- Glumerulus Nefritis Ginjal
- Nekrosis Ginjal

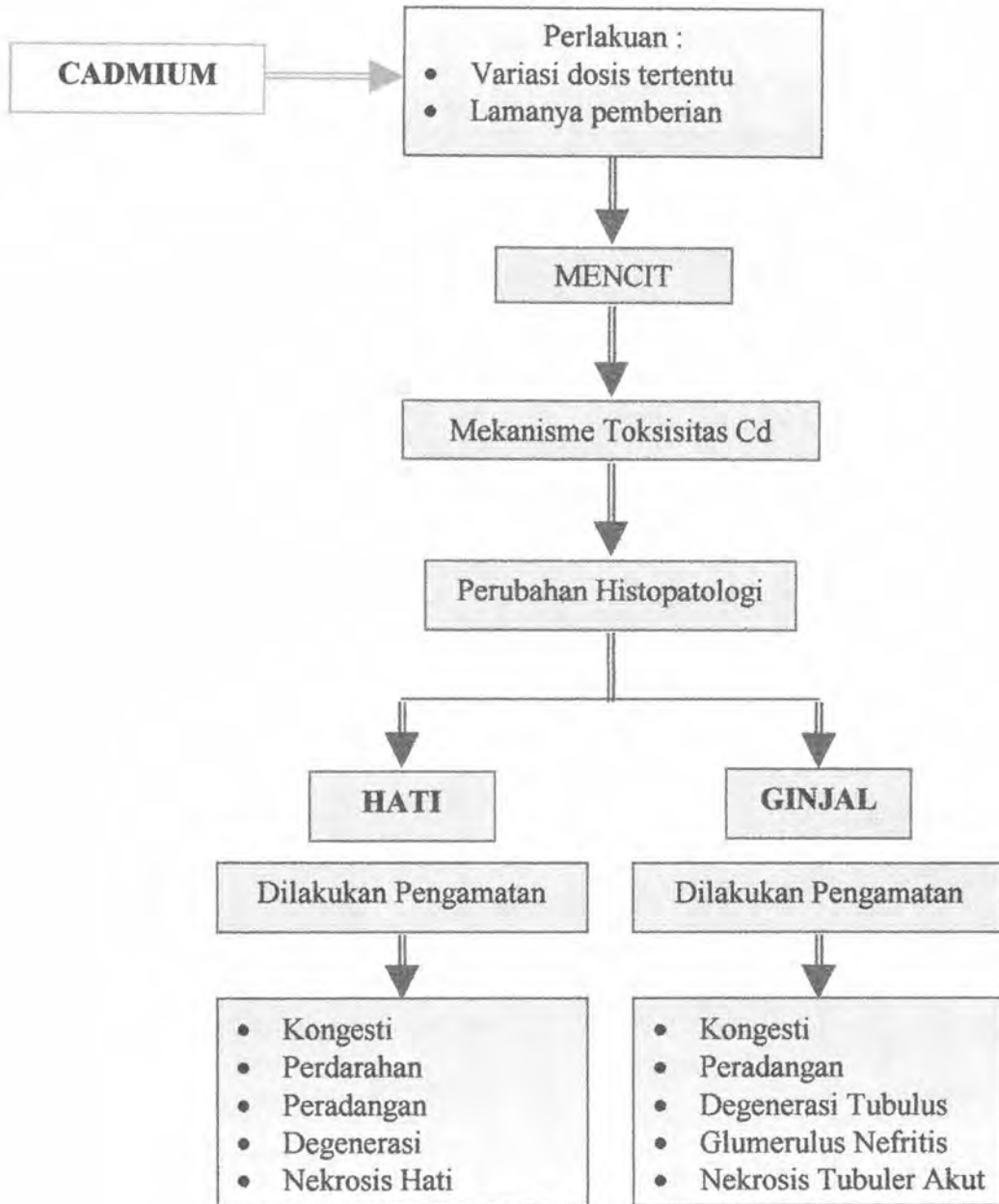


Gambar 3.1. Kerangka Konseptual Penelitian

3.2 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan hal tersebut diatas, maka dapat diajukan hipotesis penelitian sebagai berikut :

1. Pemberian Cadmium dengan variasi dosis tertentu mengakibatkan terjadinya kerusakan hati dan ginjal mencit dengan melihat gambaran histopatologisnya.
2. Perlakuan lamanya pemberian Cadmium mengakibatkan terjadinya kerusakan hati dan ginjal mencit dengan melihat gambaran histopatologisnya.



Gambar 3.2 Kerangka Operasional Penelitian

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Jenis penelitian ini adalah “Eksperimental Laboratoris”. Sedangkan rancangan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Rancangan Acak Lengkap, dengan mempergunakan dua faktor, yaitu :

a). Faktor I : Dosis Cadmium, terdiri atas lima level :

$$D_0 = 0 \quad \text{mg/kg BB}$$

$$D_1 = 75 \quad \text{mg/kg BB}$$

$$D_2 = 100 \quad \text{mg/kg BB}$$

$$D_3 = 125 \quad \text{mg/kg BB}$$

$$D_4 = 150 \quad \text{mg/kg BB}$$

b). Faktor II : Lamanya paparan, terdiri atas tiga level :

$$L_1 = 2 \text{ minggu}$$

$$L_2 = 3 \text{ minggu}$$

$$L_3 = 4 \text{ minggu}$$

Tabel 4.1. Kombinasi Perlakuan

Lamanya Paparan	Dosis				
	D ₀	D ₂	D ₃	D ₄	D ₅
L ₁	D ₀ L ₁	D ₂ L ₁	D ₃ L ₁	D ₄ L ₁	D ₅ L ₁
L ₂	D ₀ L ₂	D ₂ L ₂	D ₃ L ₂	D ₄ L ₂	D ₅ L ₂
L ₃	D ₀ L ₃	D ₂ L ₃	D ₃ L ₃	D ₄ L ₃	D ₅ L ₃

Dengan demikian dari rancangan penelitian ini didapatkan 15 kombinasi perlakuan ($5 \times 3 = 15$). Untuk keperluan tersebut, hewan coba yang akan diberi perlakuan sebanyak 6 ekor mencit untuk masing-masing kombinasi perlakuan.

4.2. Populasi, Sampel dan Besar Sampel

Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit (*Mus musculus*) jantan strain BALB/C. Kemudian dari 150 populasi ini dipilih secara random beberapa ekor mencit yang digunakan sebagai sampel penelitian. Sedang besar sampel untuk masing-masing kombinasi perlakuan adalah 6 ekor mencit (Steel dan Torrie, 1995).

Rumus yang digunakan adalah sebagai berikut :

$$(t-1). (t-1). (r-1) \geq 20$$

$$(5-1). (3-1). (r-1) \geq 20$$

$$(4). (2). (r-1) \geq 20$$

$$8. (r-1) \geq 20$$

$$(r-1) \geq \frac{20}{8}$$

$$(r-1) \geq 2,5$$

$$r \geq 2,5 + 1$$

$$r \geq 3,5$$

Sedang dalam penelitian ini digunakan 6 ulangan.

Jadi secara total populasi yang dibutuhkan dalam penelitian ini adalah sebesar 90 ekor ($5 \times 3 \times 6 = 90$). Populasi dibagi menjadi 15 kelompok sesuai dengan macam kombinasi perlakuan secara acak.

4.3 Variabel Penelitian

4.3.1 Klasifikasi Variabel

1) Variabel Sebab :

a) Variabel Bebas :

- variasi dosis Cadmium
- lamanya paparan Cadmium

b) Variabel Kendali

- strain mencit
- minuman mencit
- makanan mencit
- pemeliharaan mencit
- Kondisi Kandang Mencit
- umur mencit
- berat badan mencit

c) Variabel Moderator

- Sekam

d) Variabel Random

- Pengelompokan tikus
- Warna, jenis tutup botol minum

2) Variabel Penghubung :

- Mekanisme toksisitas logam Cadmium

3) Variabel Terikat :

- Kongesti Hati
- Kongesti Ginjal
- Perdarahan Hati
- Peradangan Ginjal

- Peradangan Hati
- Degenerasi Hati
- Nekrosis Hati
- Degenerasi Tubulus Ginjal
- Glomerulus Nefritis Ginjal
- Nekrosis Ginjal

4.3.2 Definisi Operasional Variabel

Kongesti : merupakan gangguan sirkulasi di mana terjadi peningkatan volume darah dalam jaringan/bagian tubuh yang terinfeksi. Kongesti akut ringan akan mengakibatkan dilatasi vena sentralis dan terisinya darah dalam sinusoid. Akibat obstruksi aliran darah, sehingga keadaan ini merupakan salah satu hiperemia pasif dengan perubahan morfologi yang berhubungan dengan keparahan bendungan darah atau stasis. Bendungan ini dapat berlangsung lama (subakut sampai subkronik).

Perdarahan : adalah kekacauan mekanisme koagulasi, bersama-sama dengan melambatkan aliran darah serta cedera endotel, menyebabkan pembentukan trombus yang dapat terlepas (embolus), diorganisasi, dikalsifikasi, atau melunak di bagian dalam (perlunakan pembusukan), atau melarut (fibrinolisis).

Peradangan : adalah serangkaian reaksi yang kompleks dari suatu jaringan hidup yang mempunyai vaskularisasi terhadap cedera jaringan atau trauma (injury) lokal. Reaksi ini dapat disebabkan oleh bahan-bahan kimia. Peran proses radang adalah menginaktifkan toksin serta untuk mencapai penyembuhan dan perbaikan. Pada fase akut, ada heperemia, eksudasi

cairan, peradangan serosa, peradangan fibrinosa, peradangan hemoragik dan peradangan purulenta.

Degenerasi : macam degenerasi yang berbeda merupakan manifestasi morfologi gangguan metabolik pada sel maupun senyawa intrasel. Degenerasi terjadi akibat gangguan sistem metabolik yang mempertahankan lingkungan ion dari sel (yang disebut pompa ion). Bila mekanisme regulasi ini gagal, maka natrium dan air mengalir ke dalam sel dan kalium meninggalkan sel. Akibatnya mitokondria membengkak dan sitoplasma nampak terisi dengan granula protein yang halus (*bengkak keruh*). Timbulnya kekeruhan disebabkan oleh efek Tyndall. Mitokondria dapat pula berubah menjadi vesikel terisi cairan. Air dapat terkumpul di dalam sitosol atau di dalam sisterna retikulum endoplasma (*degenerasi Hidropik*).

Glomerulonefritis (GN) : merupakan peradangan glomerulus yang sering melibatkan seluruh gelung glomerulus dan jarang hanya beberapa gelung (keterlibatan segmen). Glomerulus yang meradang menunjukkan tanda radang yang biasa; eksudasi terjadi karena kebocoran plasma darah dan migrasi granulosit (GN eksudatif). Sel-sel mesangium dan endotel berproliferasi sendiri (GN mesangial/ proliferasi intrakapiler) maupun berhubungan dengan proliferasi sel epitel glomerulus dan kapsula (GN proliferasi intra/ekstrakapiler). Sedang pada GN membranosa, membrana basalis sangat menebal. Proliferasi sel sangat terbatas.

Nekrosis Hati : merupakan perubahan morfologi yang menyusul kematian sel pada jaringan/organ hidup. Nekrosis (kematian jaringan fokal) secara morfologi dikenal oleh destruksi inti (piknosis = pengerutan inti, kariolisis = penghancuran inti, karioreksis = fragmentasi inti), homogenisasi sitoplasma, dan eosinofilia yang nyata meningkat. Pada stadium dini/akut, terjadi denaturasi protein yang membangkitkan reaksi leukositik. Kemudian jaringan nekrotik diresorpsi oleh jaringan granulasi dan akhirnya terbentuk parut. Pada kasus yang kadang-kadang ditemukan, regenerasi terjadi dengan restitusi sempurna integritas jaringan (misal : hati, terutama orang muda).

Nekrosis Tubuler Akut (ATN) : istilah ATN biasanya digunakan baik untuk lesi nefrotoksik maupun iskemik pada ginjal, meskipun ini tidak memperlihatkan sifat serta beratnya perubahan tubulus. Dua jenis lesi histologis yang sering ditemukan pada ATN adalah (1) nekrosis epitel tubulus : membran dasarnya tetap utuh, biasanya diakibatkan karena makan bahan kimia yang nefrotoksik dan (2) nekrosis epitel tubulus dan membran dasar, yang sering ada kaitannya dengan iskemia ginjal. (Thomas, 1988).

4.4 Bahan Penelitian

Hewan yang paling banyak digunakan dalam penelitian toksisitas hati dan ginjal adalah tikus dan mencit. Dalam penelitian ini dipilih hewan mencit jantan strain BALB/C. Hewan ini digunakan karena mudah didapat, ukurannya kecil,

harganya murah, mudah ditangani dan data toksikologinya relatif lebih banyak serta sistem metabolismenya yang hampir sama dengan manusia (Gray, 1976).

Adapun sistematika mencit adalah sebagai berikut :

Ordo : Rodentia

Sub Ordo : Myomorpha

Famili : Muridae

Spesies : *Mus musculus* (Jasin, 1984)

Jumlah mencit yang dibutuhkan dalam penelitian ini adalah 90 ekor dengan umur 10 minggu dan berat badan 24-26 gram. Hewan percobaan ini diperoleh dari laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Bahan logam Cadmium yang digunakan sebagai perlakuan dalam penelitian ini adalah Cadmiumnitrat-4-hidrat ($\text{Cd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$), yang diperoleh dari PT INDOFA Jl. Jawa No. 10 Surabaya.

Selain dibutuhkan bahan-bahan di atas sebagai bahan utama penelitian, juga dibutuhkan bahan-bahan yang lain, yaitu pellet Par-G sebagai makanan selama penelitian, air aquades serta seperangkat bahan untuk pembuatan sediaan histologis hati maupun ginjal dan sebagainya.

4.5 Instrumen Penelitian

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah kandang mencit yang berukuran ± 40 cm x 30 cm x 15 cm, berupa bak plastik yang ditutup dengan anyaman kawat yang dilengkapi dengan tempat minuman bagi mencit.

Selain itu juga dibutuhkan alat-alat yang lain, misalnya sumbat karet, neraca analitik, alat-alat bedah (pisau, gunting, pinset dan jarum tusuk), pipet tetes, gelas ukur, sonde dan sebagainya.

4.6 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya. Pembuatan preparat histologis hati dan ginjal mencit dilakukan di Laboratorium Patologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Sedang untuk pemeriksaan preparat dan pengamatan kerusakan hati dan ginjal mencit dilakukan di Laboratorium Patologi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga.

Penelitian ini mulai dilaksanakan pada bulan Juli sampai dengan bulan Oktober tahun 2000.

4.7 Prosedur Pengumpulan Data

Semua binatang percobaan yang digunakan dalam penelitian ini, yaitu mencit jantan strain BALB/C pada usia 8 minggu diadaptasikan terlebih dahulu dengan lingkungan penelitian selama \pm 2 minggu. Setelah itu binatang percobaan tersebut ditimbang satu persatu dan dicatat beratnya. Binatang percobaan ini kemudian dimasukkan dalam kandang masing-masing. Tiap kandang berisi 6 ekor. Kandang-kandang ini kemudian diletakkan dalam rak khusus yang tersusun dalam ruangan. Semua hewan percobaan ini diberi makanan berupa pellet Par-G.

Selama 2 minggu, masa adaptasi dianggap selesai dan diharapkan tercapai keseragaman binatang percobaan tersebut, serta dianggap siap untuk dikenai perlakuan. Hewan pada usia 10 minggu ini yang beratnya lebih atau kurang dari 24-26 gram dianggap tidak memenuhi syarat, sehingga tidak dipakai dalam penelitian.

Sebelum diberi perlakuan, hewan percobaan yang memenuhi syarat, diambil secara acak sebanyak 90 ekor dari 150 populasi dan secara acak pula 90 ekor mencit ini dibagi 15 kelompok sesuai dengan kombinasi perlakuan. Masing-masing kombinasi perlakuan terdiri atas 6 ekor. Perlakuan berupa dosis Cadmium dengan variasi tertentu, yaitu : 0 ; 75 ; 100 ; 125 ; 150 mg/kg berat badan, serta lamanya paparan, yaitu : 2 ; 3 dan 4 minggu.

Hewan percobaan diberi perlakuan satu kali sehari sebanyak 0,5 ml larutan Cadmium sesuai dengan dosis perlakuan dengan menggunakan sonde. Pada hari terakhir sesuai dengan perlakuan lamanya paparan, hewan percobaan dikorbankan untuk diambil hati dan ginjalnya bagian kiri. Data dikumpulkan dengan cara mengamati sediaan histologis hati dan ginjal mencit di bawah mikroskop dengan pembesaran 10 x 10 dan 40 x 40.

4.8 Cara Analisis Data

Untuk mengetahui pengaruh perlakuan terhadap hewan percobaan, data yang diperoleh dengan kriteria skor selanjutnya dianalisis secara statistik dengan menggunakan Uji Kruskal - Wallis dengan Rancangan Acak Lengkap. Apabila ada perbedaan yang bermakna di antara perlakuan ($p < 0,05$) maka dilanjutkan dengan memakai Uji Mann - Whitney U (Daniel, 1989 dan Sudjana, 1992).

BAB 5

ANALISIS HASIL PENELITIAN

Penelitian tentang pengaruh Cadmium dengan variasi dosis tertentu dan lamanya pemberian terhadap histopatologis hati dan ginjal, telah dilakukan terhadap 90 ekor mencit jantan yang dibagi menjadi 15 kelompok masing-masing terdiri 6 ekor mencit. Hasil yang diperoleh adalah sebagai berikut :

5.1 Hasil Pengamatan Mikroskopis terhadap Perubahan Histopatologis Hati

Pengujian statistik dengan menggunakan Uji Kruskal Wallis dengan taraf signifikan 5%, diperoleh hasil di mana terjadi perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$), untuk pemberian Cadmium pada variasi dosis tertentu dan lamanya pemberian terhadap terjadinya perubahan histopatologis hati. Hasil Kruskal Wallis Test tersaji dalam tabel 5.1.

Tabel 5.1 Uji Kruskal Wallis Perubahan Histopatologis Hati Pemberian Cadmium 2 Minggu, 3 Minggu dan 4 Minggu (Test Statistics ^{a,b})

Perubahan Jaringan Hati	Kruakal Wallis			df	p		
	L ₁	L ₂	L ₃		L ₁	L ₂	L ₃
Kongesti	16.324	19.568	13.165	4	0.003	0.001	0.010
Pendarahan	14.431	13.464	22.409	4	0.006	0.009	0.000
Peradangan	6.176	22.409	23.626	4	0.186	0.000	0.000
Degenerasi	13.709	25.834	25987	4	0.008	0.000	0.000
Nekrosis	7.636	22.518	29.000	4	0.106	0.000	0.000

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable = Dosis

Ho = Tidak ada perbedaan antara dosis 0,75; 100; 125; dan 150 mg/kg BB

Hi = Minimal ada satu pasang dosis yang berbeda.

Dari hasil perhitungan statistik dengan Kruskal Wallis Test berdasarkan rangking kerusakan (lampiran 4 - 9), ternyata pemberian Cadmium pada pemaparan selama 2 minggu (L_1) memberikan perbedaan yang bermakna terhadap perubahan histopatologis : kongesti, perdarahan dan degenerasi hati pada $P = 0,003 ; 0,006$ dan $0,008$ yang lebih kecil dari $\alpha = 0,05$. Hal ini menunjukkan H_0 ditolak dan H_1 diterima pada ketiga perubahan tersebut, yang berarti minimal ada satu pasang dosis yang berbeda di antara perlakuan variasi dosis yang diberikan.

Sedangkan pada pemaparan selama 3 minggu (L_2) dan 4 minggu (L_3), memberikan perbedaan yang bermakna terhadap semua perubahan histopatologi = kongesti, perdarahan, peradangan, degenerasi dan nekrosis hati, karena semua $p < \alpha = 0,05$. Hal ini menunjukkan H_0 ditolak dan H_1 diterima pada semua perubahan histopatologis hati, yang berarti minimal ada satu pasang dosis yang berbeda di antara perlakuan variasi dosis yang diberikan.

Uji lanjutan pengaruh Cadmium dengan variasi dosis tertentu dan lamanya pemberian terhadap terjadinya perubahan histopatologis, dilakukan dengan Uji Mann - Whitney U taraf signifikan 5%. Hasil yang diperoleh adalah sebagai berikut :

5.1.1 Kongesti Hati

Hasil analisis penelitian menunjukkan bahwa terjadi perubahan yang bermakna ($p < 0,05$) antara dosis kontrol (D_0) dengan dosis Cadmium 100 (D_2); 125 (D_3); dan 150 (D_4) mg/kg BB, terhadap terjadinya kongesti hati pada pemberian selama 2 minggu (L_1).

Pada pemberian Cadmium selama 3 minggu (L_2), juga terjadi perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) antara dosis kontrol (D_0) dengan dosis Cadmium 75 (D_1); 100 (D_2); 125 (D_3) dan 150 (D_4) mg/kg BB, dan antara dosis Cadmium 75 mg/kg BB (D_1) dengan 150 mg/kg BB (D_4), serta antara dosis 100 mg/kg BB (D_2) dengan 150 mg/kg BB (D_4) terdapat terjadinya kongesti hati.

Sedang pada pemberian Cadmium selama 4 minggu (L_3), perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) terjadi antara dosis kontrol (D_0) dengan dosis Cadmium 125 mg/kg BB (D_3) dan 150 mg/kg BB (D_4), juga antara dosis Cadmium 75 mg/kg BB dengan 125 mg/kg BB (D_3) dan 150 mg/kg BB (D_4), terhadap kongesti hati. Data tersaji pada tabel 5.2.

Tabel 5.2 Uji Mann - Whitney U Perubahan Histopatologis Kongesti Hati Pemberian Cadmium 2 Minggu , 3 Minggu dan 4 Minggu

PERLAKUAN	L_1		L_2		L_3	
	U	p	U	p	U	p
$D_0 - D_1$	9.0	0.0926	3.0	0.0051	12.0	0.1380
$D_0 - D_2$	3.0	0.0051	3.0	0.0051	8.0	0.0555
$D_0 - D_3$	2.0	0.0056	2.0	0.0056	4.0	0.0144
$D_0 - D_4$	2.0	0.0056	1.0	0.0037	4.0	0.0144
$D_1 - D_2$	12.0	0.1380	18.0	1.0000	12.0	0.1380
$D_1 - D_3$	8.0	0.0555	12.0	0.1380	6.0	0.0190
$D_1 - D_4$	8.0	0.0555	6.0	0.0190	6.0	0.0190
$D_2 - D_3$	12.0	0.1380	12.0	0.1380	12.0	0.1380
$D_2 - D_4$	12.0	0.1380	6.0	0.0190	12.0	0.2689
$D_3 - D_4$	18.0	1.0000	12.0	0.2689	18.0	1.0000

Keterangan : $p < 0.05$ menunjukkan perbedaan yang signifikan
 $p > 0.05$ menunjukkan perbedaan tidak signifikan

5.1.2 Perdarahan Hati

Hasil analisis penelitian menunjukkan bahwa terjadi perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) antara dosis kontrol (D_0) dengan dosis Cadmium 125 mg/kg

BB (D_3) dan 150 mg/kg BB (D_4) serta antara dosis Cadmium 75 mg/kg BB (D_1) dengan dosis 125 mg/kg BB (D_3) dan 150 mg/kg BB (D_4), terhadap terjadinya perdarahan hati pada pemberian Cadmium selama dua minggu (L_1).

Pada pemberian Cadmium selama 3 minggu (L_2), juga terjadi perbedaan yang bermakna ($p < 0.05$) antara dosis kontrol (D_0) dengan dosis Cadmium 100 (D_2); 125 (D_3) dan 150 (D_4) mg/kg BB, serta antara dosis Cadmium 75 mg/kg BB (D_1) dengan 150 mg/kg BB (D_4) terhadap perdarahan hati.

Sedangkan pada pemberian Cadmium selama 4 minggu (L_3), perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) terjadi antara dosis kontrol (D_0) dengan dosis cadmium 75 ; 100 ; 125 dan 150 mg/kg BB, terhadap perdarahan hati. Data tersaji pada tabel 5.3.

Tabel 5.3 Uji Mann - Whitney U Perubahan Histopatologis Perdarahan Hati Pemberian Cadmium 2 Minggu , 3 Minggu dan 4 Minggu

PERLAKUAN	L_1		L_2		L_3	
	U	p	U	p	U	p
$D_0 - D_1$	18.0	1.0000	12.0	0.1380	6.0	0.0190
$D_0 - D_2$	12.0	0.1380	6.0	0.0190	0.0	0.0009
$D_0 - D_3$	6.0	0.0190	6.0	0.0190	0.0	0.0009
$D_0 - D_4$	3.0	0.0051	0.0	0.0009	0.0	0.0009
$D_1 - D_2$	12.0	0.1380	12.0	0.2689	12.0	0.1380
$D_1 - D_3$	6.0	0.0190	12.0	0.2689	12.0	0.1380
$D_1 - D_4$	3.0	0.0051	6.0	0.0190	12.0	0.1380
$D_2 - D_3$	12.0	0.2689	18.0	1.0000	18.0	1.0000
$D_2 - D_4$	9.0	0.0926	12.0	0.1380	18.0	1.0000
$D_3 - D_4$	15.0	0.5233	12.0	0.1380	18.0	1.0000

Keterangan : $p < 0.05$ menunjukkan perbedaan yang signifikan
 $p > 0.05$ menunjukkan perbedaan tidak signifikan

5.1.3 Peradangan Hati

Hasil analisis penelitian menunjukkan bahwa terjadi perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) antara dosis kontrol (D_0) dengan dosis Cadmium 75 mg/kg BB (D_1); 100 (D_2); 125 (D_3) dan 150 (D_4) mg/kg BB terhadap terjadinya perdarahan hati pada pemberian Cadmium selama 3 minggu (L_2).

Pada pemberian Cadmium selama 4 minggu (L_3), juga terjadi perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) antara perlakuan dosis kontrol (D_0) dengan dosis Cadmium 75 ; 100 ; 125 ; dan 150 mg/kg BB, dan antara dosis Cadmium 75 mg/kg BB dengan 150 mg/kg BB, serta antara dosis 100 mg/kg BB (D_2) dengan 150 mg/kg BB (D_4) terhadap terjadinya peradangan hati (tabel 5.4).

Sedangkan pada pemberian Cadmium selama 2 minggu (L_2), perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$) antara dosis yang satu dengan dosis lainnya terhadap peradangan hati.

Tabel 5.4 Uji Mann - Whitney U Perubahan Histopatologis Peradangan Hati Pemberian Cadmium 3 Minggu dan 4 Minggu

PERLAKUAN	L_2		L_3	
	U	p	U	p
$D_0 - D_1$	6.0	0.0190	0.0	0.0009
$D_0 - D_2$	0.0	0.0009	0.0	0.0009
$D_0 - D_3$	0.0	0.0009	0.0	0.0013
$D_0 - D_4$	0.0	0.0009	0.0	0.0020
$D_1 - D_2$	12.0	0.1380	18.0	1.0000
$D_1 - D_3$	12.0	0.1380	15.0	0.3173
$D_1 - D_4$	12.0	0.1380	6.0	0.0216
$D_2 - D_3$	18.0	1.0000	15.0	0.3173
$D_2 - D_4$	18.0	1.0000	6.0	0.0216
$D_3 - D_4$	18.0	1.0000	8.0	0.0710

Keterangan : $p < 0.05$ menunjukkan perbedaan yang signifikan
 $p > 0.05$ menunjukkan perbedaan tidak signifikan

5.1.4 Degenerasi Hati

Hasil analisis penelitian menunjukkan bahwa terjadi perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) antara dosis kontrol (D_0) dengan dosis Cadmium : 100 ; 125 dan 150 mg/kg BB, serta antara dosis 75 mg/kg BB (D_1) dengan 125 mg/kg BB (D_3), terhadap degenerasi hati pada pemberian Cadmium selama 2 minggu (L_1).

Pada pemberian Cadmium selama 3 minggu (L_2), juga terjadi perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) antara dosis kontrol (D_0) dengan dosis Cadmium 100 ; 125 dan 150 mg/kg BB, serta antara dosis Cadmium 75 mg/kg BB (D_1) dengan dosis 100 ; 125 dan 150 mg/kg BB, terhadap terjadinya degenerasi hati .

Sedangkan pada pemberian Cadmium selama 4 minggu (L_3), perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) terjadi antara dosis kontrol (D_0) dengan dosis Cadmium 75 ; 100; 125 dan 150 mg/kg BB, serta antara dosis Cadmium 75 mg/kg BB (D_1) dengan dosis 100 ; 125 dan 150 mg/kg BB terhadap degenerasi hati. Data tersaji pada tabel 5.5.

Tabel 5.5 Uji Mann - Whitney U Perubahan Histopatologis Degenerasi Hati Pemberian Cadmium 2 Minggu , 3 Minggu dan 4 Minggu

PERLAKUAN	L_1		L_2		L_3	
	U	p	U	p	U	p
$D_0 - D_1$	12.0	0.1380	12.0	0.1380	0.0	0.0009
$D_0 - D_2$	6.0	0.0190	0.0	0.0017	0.0	0.0017
$D_0 - D_3$	0.0	0.0017	0.0	0.0009	0.0	0.0009
$D_0 - D_4$	6.0	0.0216	0.0	0.0009	0.0	0.0009
$D_1 - D_2$	12.0	0.2689	2.0	0.0068	6.0	0.0190
$D_1 - D_3$	4.0	0.0144	0.0	0.0017	0.0	0.0009
$D_1 - D_4$	8.0	0.0855	0.0	0.0017	0.0	0.0009
$D_2 - D_3$	8.0	0.0555	12.0	0.1380	12.0	1.1380
$D_2 - D_4$	10.0	0.1824	12.0	0.1380	12.0	1.1380
$D_3 - D_4$	14.0	0.5050	18.0	1.0000	18.0	1.0000

Keterangan : $p < 0.05$ menunjukkan perbedaan yang signifikan
 $p > 0.05$ menunjukkan perbedaan tidak signifikan

5.1.5 Nekrosis Hati

Hasil analisis penelitian menunjukkan bahwa terjadi perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) antara dosis kontrol (D_0) dengan dosis Cadmium 100 ; 125 dan 150 mg/kg BB, juga antara dosis Cadmium 75 (D_1) mg/kg BB dengan dosis 125 (D_3) dan 150 mg/kg BB (D_4), antara dosis 100 mg/kg BB (D_2) dengan 150 mg/kg BB, serta dosis 125 mg/kg BB (D_3) dengan dosis 150 mg/kg BB (D_4), terhadap nekrosis hati selama pemberian 3 minggu (L_2).

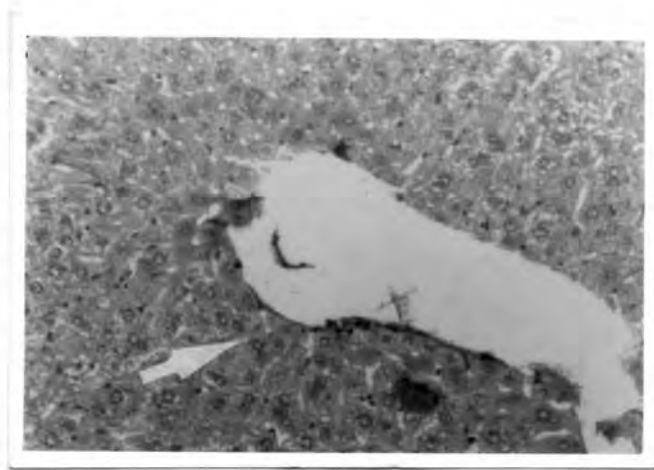
Pada pemberian Cadmium selama 4 minggu (L_3), juga terjadi perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) antara dosis kontrol (D_0) dengan dosis Cadmium 75 ; 100 ; 125 dan 150 mg/kg BB, serta antara dosis 75 mg/kg BB (D_1) dengan dosis 100 ; 125 dan 150 mg/kg BB terhadap nekrosis hati. Data tersaji dalam tabel 5.6.

Sedang pada pemberian 2 minggu (L_1) tidak terjadi perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$) diantara dosis yang satu dengan dosis lainnya.

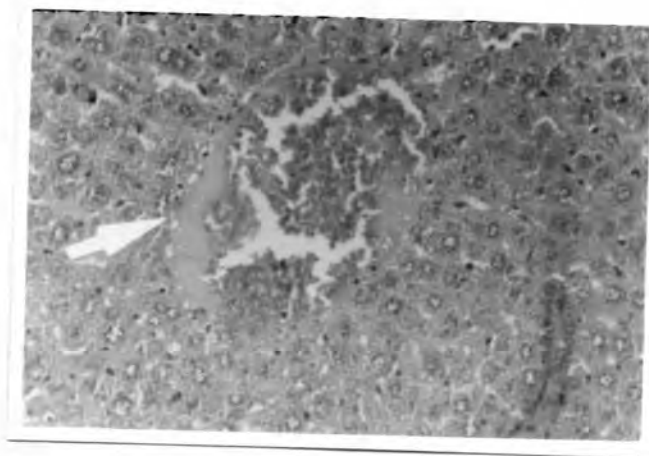
Tabel 5.6 Uji Mann - Whitney U Perubahan Histopatologis Nekrosis Hati Pemberian Cadmium 3 Minggu dan 4 Minggu

PERLAKUAN	L_2		L_3	
	U	p	U	p
$D_0 - D_1$	12.0	0.1380	0.0	0.0009
$D_0 - D_2$	6.0	0.0190	0.0	0.0009
$D_0 - D_3$	0.0	0.0020	0.0	0.0009
$D_0 - D_4$	0.0	0.0009	0.0	0.0009
$D_1 - D_2$	8.0	0.0805	0.0	0.0009
$D_1 - D_3$	2.0	0.0077	0.0	0.0009
$D_1 - D_4$	0.0	0.0017	0.0	0.0009
$D_2 - D_3$	12.0	1.3022	18.0	1.0000
$D_2 - D_4$	0.0	1.0017	18.0	1.0000
$D_3 - D_4$	6.0	1.0216	18.0	1.0000

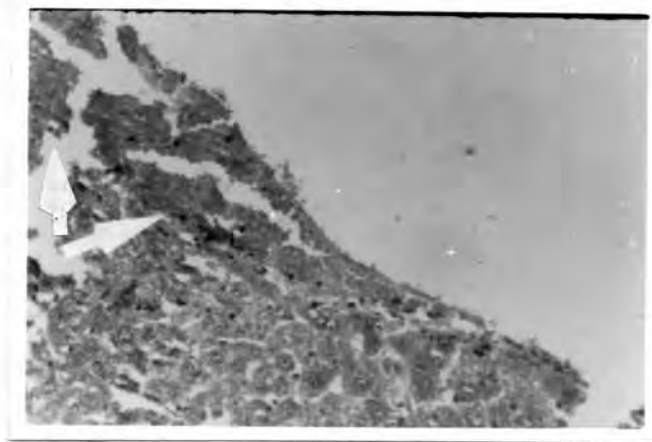
Keterangan : $p < 0.05$ menunjukkan perbedaan yang signifikan
 $p > 0.05$ menunjukkan perbedaan tidak signifikan



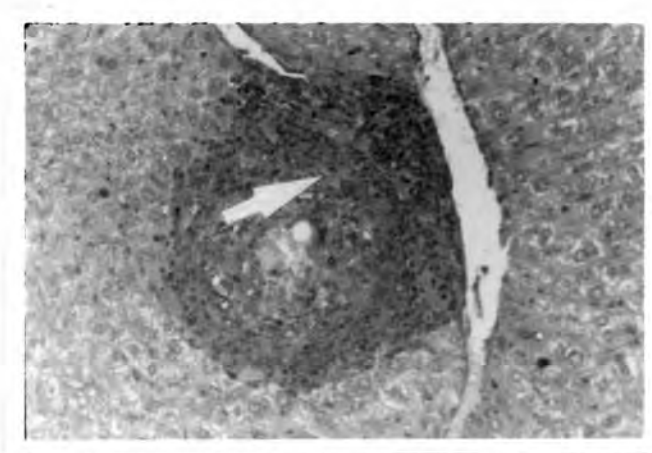
Gambar 5.1 Fotomikroskopik Jaringan Hati Normal pada Pembesaran 100 x



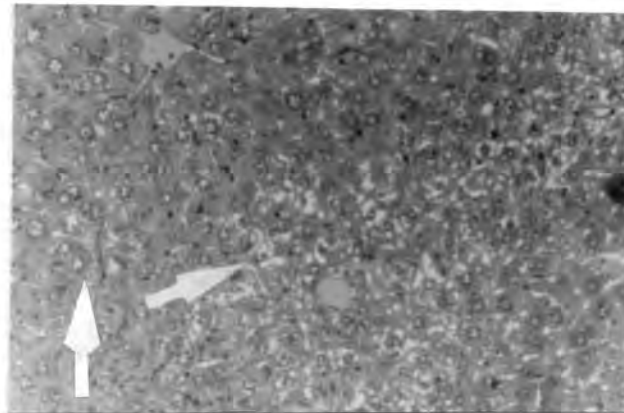
Gambar 5.2 Fotomikroskopik Jaringan Hati yang Mengalami Kongesti Berat pada Pembesaran 100 x



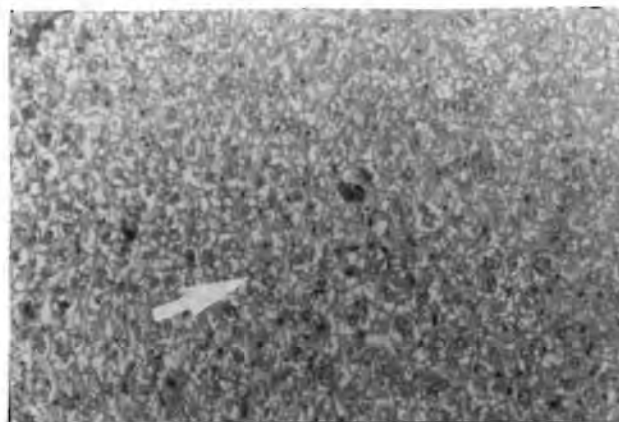
Gambar 5.3 Fotomikroskopik Jaringan Hati yang Mengalami Perdarahan (Panah putih) dan Kongesti Ringan (Panah Kuning) pada Pembesaran 100 x



Gambar 5.4 Fotomikroskopik Jaringan Hati yang Mengalami Peradangan pada Pembesaran 100 x



Gambar 5.5 Fotomikroskopik Jaringan Hati yang Mengalami Degenerasi (Panah putih) dan Nekrosis Ringan (Panah Kuning) pada Pembesaran 100 x



Gambar 5.6 Fotomikroskopik Jaringan Hati yang Mengalami Nekrosis Berat pada Pembesaran 100 x

5.2 Hasil Pengamatan Mikroskopis terhadap Perubahan Histopatologis Ginjal

Pengujian statistik dengan menggunakan Uji Kruskal Wallis dengan taraf signifikan 5%, diperoleh hasil di mana terjadi perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$), untuk pemberian Cadmium pada variasi dosis tertentu dan lamanya pemberian terhadap terjadinya perubahan histopatologis ginjal. Hasil Kruskal Wallis Test tersaji dalam tabel 5.7.

Tabel 5.7 Uji Kruskal Wallis Perubahan Histopatologis Ginjal Pemberian Cadmium 2 Minggu, 3 Minggu dan 4 Minggu (Test Statistics ^{a,b})

Perubahan Jaringan Ginjal	Kruskal Wallis			df	p		
	L ₁	L ₂	L ₃		L ₁	L ₂	L ₃
Kongesti	11.285	17.292	17.846	4	0.024	0.002	0.001
Peradangan	18.573	24.704	20.139	4	0.001	0.000	0.000
Degenerasi Tubuler	21.862	20.139	20.211	4	0.001	0.000	0.000
Glomerulonefritis	4.833	22.711	23.052	4	0.305	0.000	0.000
Nekrosis Tub. Akut	4.886	14.827	17.283	4	0.299	0.005	0.002

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable = Dosis

Ho = Tidak ada perbedaan antara dosis 0,75; 100; 125; dan 150 mg/kg BB

Hi = Minimal ada satu pasang dosis yang berbeda.

Dari hasil perhitungan statistik dengan Kruskal Wallis Test berdasarkan rangking kerusakan (Lampiran 10 - 15), ternyata pemberian Cadmium pada pemaparan selama 2 minggu (L₁) memberikan perbedaan yang bermakna terhadap perubahan histopatologis = kongesti, peradangan dan degenerasi tubuler ginjal pada $P = 0,024$; 0,001 dan 0,001 yang lebih kecil dari $\alpha = 0,05$. Hal ini menunjukkan H₀ ditolak dan H₁ diterima pada ketiga perubahan tersebut, yang berarti minimal ada satu pasang dosis yang berbeda di antara perlakuan variasi dosis yang diberikan.

Sedang pada pemaparan selama 3 minggu (L_2) dan 4 minggu (L_3), memberikan perbedaan yang bermakna terhadap semua perubahan histopatologis = kongesti, peradangan, degenerasi tubuler ginjal, glomerulonefritis (GN) dan Nekrosis Tubuler Akut (ATN), karena semua $p < \alpha = 0,05$. Hal ini menunjukkan H_0 ditolak dan H_1 diterima pada semua perubahan histopatologis ginjal, yang berarti minimal ada satu pasang dosis yang berbeda di antara perlakuan variasi dosis yang diberikan.

Uji lanjutan pengaruh Cadmium yang berbeda di antara perlakuan variasi dosis tertentu dan lamanya pemberian/paparan terhadap perubahan histopatologis, dilakukan dengan Uji "Mann – Whitney U – Wilcoxon Rank Sum W Test" taraf signifikan 5%. Hasil yang diperoleh adalah sebagai berikut :

5.2.1 Kongesti Ginjal

Hasil analisis penelitian menunjukkan bahwa terjadi perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) antara kontrol (D_0) dengan dosis Cadmium 150 mg/kg BB (D_4) dan antara dosis 75 mg/kg BB (D_1) dengan 150 mg/kg BB, serta antara dosis 100 mg/kg BB (D_2) dengan 150 mg/kg BB, terhadap terjadinya kongesti ginjal pada pemberian selama 2 minggu (L_1).

Pada pemberian Cadmium selama 3 minggu (L_2), juga terjadi perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) antara dosis kontrol (D_0) dengan dosis Cadmium 100 (D_2) ; 125 (D_3) ; dan 150 (D_4) mg/kg BB, terhadap terjadinya kongesti ginjal.

Sedang pada pemberian Cadmium selama 4 minggu (L_3), perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) terjadi antara dosis kontrol (D_0) dengan dosis Cadmium 75

(D₁) ; 100 (D₂) ; 125 (D₃) ; dan 150 (D₄) mg/kg BB, terhadap terjadinya kongesti ginjal. Data tersaji pada tabel 5.8.

Tabel 5.8 Uji Mann - Whitney U Perubahan Histopatologis Kongesti Ginjal Pemberian Cadmium 2 Minggu , 3 Minggu dan 4 Minggu

PERLAKUAN	L ₁		L ₂		L ₃	
	U	p	U	p	U	p
D ₀ - D ₁	18.0	1.0000	9.0	0.0926	6.0	0.0190
D ₀ - D ₂	15.0	0.5233	3.0	0.0051	6.0	0.0190
D ₀ - D ₃	12.0	0.2410	3.0	0.0051	6.0	0.0190
D ₀ - D ₄	3.0	0.0051	3.0	0.0051	6.0	0.0190
D ₁ - D ₂	15.0	0.5233	12.0	0.1380	18.0	1.0000
D ₁ - D ₃	12.0	0.2410	12.0	0.1380	18.0	1.0000
D ₁ - D ₄	3.0	0.0051	12.0	0.1380	18.0	1.0000
D ₂ - D ₃	15.0	0.5751	18.0	1.0000	18.0	1.0000
D ₂ - D ₄	6.0	0.0190	18.0	1.0000	18.0	1.0000
D ₃ - D ₄	9.0	0.0555	18.0	1.0000	18.0	1.0000

Keterangan : p < 0.05 menunjukkan perbedaan yang signifikan
p > 0.05 menunjukkan perbedaan tidak signifikan

5.2.2 Peradangan Ginjal

Hasil analisis penelitian menunjukkan bahwa terjadi perbedaan yang bermakna (p<0,05) antara dosis kontrol (D₀) dengan dosis Cadmium 75 (D₁) ; 100 (D₂) ; 125 (D₃) ; dan 150 (D₄) mg/kg BB terhadap peradangan ginjal, pada pemberian Cadmium selama 2 minggu (L₁), 3 minggu (L₂) dan 4 minggu (L₃). Data tersaji dalam tabel 5.9.

Tabel 5.9 Uji Mann - Whitney U Perubahan Histopatologis Peradangan Ginjal Pemberian Cadmium 2 Minggu , 3 Minggu dan 4 Minggu

PERLAKUAN	L ₁		L ₂		L ₃	
	U	p	U	p	U	p
D ₀ - D ₁	6.0	1.0190	0.0	0.0009	0.0	0.0009
D ₀ - D ₂	3.0	0.0051	0.0	0.0009	0.0	0.0013
D ₀ - D ₃	0.0	0.0009	0.0	0.0009	0.0	0.0017
D ₀ - D ₄	0.0	0.0013	0.0	0.0018	0.0	0.0018
D ₁ - D ₂	15.0	0.5233	18.0	1.0000	15.0	0.3173
D ₁ - D ₃	12.0	0.1380	18.0	1.0000	12.0	0.1380
D ₁ - D ₄	10.0	0.0917	9.0	0.0555	9.0	0.0555
D ₂ - D ₃	15.0	0.3173	18.0	1.0000	15.0	0.5233
D ₂ - D ₄	12.0	0.1757	9.0	0.0555	12.0	0.2410
D ₃ - D ₄	15.0	0.3173	9.0	0.0555	15.0	0.5751

Keterangan : $p < 0.05$ menunjukkan perbedaan yang signifikan
 $p > 0.05$ menunjukkan perbedaan tidak signifikan

5.2.3 Degenerasi Tubuler Ginjal (DTG)

Hasil analisis penelitian menunjukkan bahwa terjadi perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) antara dosis kontrol (D₀) dengan dosis Cadmium 75(D₁) ; 100 (D₂) ; 125 (D₃) ; dan 150 (D₄) mg/kg BB terhadap degenerasi ginjal, pada pemberian/paparan Cadmium selama 2 minggu, 3 minggu dan 4 minggu.

Selain itu pada pemberian Cadmium selama 4 minggu juga terjadi perbedaan yang bermakna ($p < 0,005$) antara Cadmium 75 mg/kg BB dengan 150 mg/kg BB terhadap degenerasi tubuler ginjal. Data tersaji pada tabel 5.10.

Tabel 5.10 Uji Mann - Whitney U Perubahan Histopatologis Degenerasi Tubuler Ginjal Pemberian Cadmium 2 Minggu , 3 Minggu dan 4 Minggu

PERLAKUAN	L ₁		L ₂		L ₃	
	U	p	U	p	U	p
D ₀ - D ₁	0.0	0.0009	0.0	0.0009	0.0	0.0009
D ₀ - D ₂	0.0	0.0009	0.0	0.0013	0.0	0.0018
D ₀ - D ₃	0.0	0.0017	0.0	0.0017	0.0	0.0019
D ₀ - D ₄	0.0	0.0017	0.0	0.0018	0.0	0.0019
D ₁ - D ₂	18.0	1.0000	15.0	0.3173	9.0	0.0555
D ₁ - D ₃	12.0	0.1380	12.0	0.1380	9.0	0.0578
D ₁ - D ₄	12.0	0.1380	9.0	0.0555	3.0	0.0068
D ₂ - D ₃	12.0	0.1380	15.0	0.5233	15.0	0.6000
D ₂ - D ₄	12.0	0.1380	2.0	0.2410	9.0	0.1157
D ₃ - D ₄	18.0	1.0000	15.0	0.5751	14.0	0.4984

Keterangan : $p < 0.05$ menunjukkan perbedaan yang signifikan
 $p > 0.05$ menunjukkan perbedaan tidak signifikan

5.2.4 Glumerulonefritis (GN)

Hasil analisis penelitian menunjukkan bahwa terjadi perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) antara dosis kontrol (D₀) dengan dosis Cadmium 125 mg/kg BB (D₃) dan 150 mg/kg BB (D₄), juga antara dosis Cadmium 75 mg/kg BB (D₁) dengan dosis 125 mg/kg BB, serta antara dosis Cadmium 100 mg/kg BB (D₂) dengan dosis 125 mg/kg BB dan 150 mg/kg BB terhadap terjadinya glomerulonefritis pada pemberian Cadmium selama 3 minggu (L₂).

Pada pemberian Cadmium selama 4 minggu (L₃), juga terjadi perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) antara perlakuan dosis kontrol dengan dosis Cadmium 100 (D₂) ; 125 (D₃) dan 150 mg/kg BB, serta antara dosis Cadmium 75 mg/kg BB dengan dosis 10 ; 125 ; dan 150 mg/kg BB. Perbedaan bermakna ($p < 0,05$) juga

terjadi pada perlakuan antara dosis 100 mg/kg BB dengan 150 mg/kg BB terhadap terjadinya GN. Data tersaji dalam tabel 5.11.

Sedang pada pemberian Cadmium selama 2 minggu (L_1), tidak menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$) di antara dosis perlakuan terhadap terjadinya GN.

Tabel 5.11 Uji Mann - Whitney U Perubahan Histopatologis Glomerulonefritis Ginjal Pemberian Cadmium 3 Minggu dan 4 Minggu

PERLAKUAN	L_2		L_3	
	U	p	U	p
$D_0 - D_1$	18.0	1.0000	18.0	1.0000
$D_0 - D_2$	9.0	0.0555	6.0	0.0190
$D_0 - D_3$	0.0	0.0013	0.0	0.0017
$D_0 - D_4$	0.0	0.0017	0.0	0.0018
$D_1 - D_2$	9.0	0.0555	6.0	0.0190
$D_1 - D_3$	0.0	0.0013	0.0	0.0017
$D_1 - D_4$	0.0	0.0017	0.0	0.0018
$D_2 - D_3$	7.5	0.0433	8.0	0.0555
$D_2 - D_4$	6.0	0.0303	6.0	0.0303
$D_3 - D_4$	15.0	0.5233	15.0	0.5751

Keterangan : $p < 0.05$ menunjukkan perbedaan yang signifikan
 $p > 0.05$ menunjukkan perbedaan tidak signifikan

5.2.5 Nekrosis Tubuler Akut (ATN)

Hasil analisis penelitian menunjukkan bahwa terjadi perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) antara dosis kontrol (D_0) dengan dosis Cadmium 125 mg/kg BB (D_3) dan 150 mg/kg BB (D_4), serta antara dosis Cadmium 75 mg/kg BB (D_1) dengan 125 mg/kg BB (D_3) dan 150 mg/kg BB, terhadap terjadinya ATN pada pemberian/paparan Cd selama 3 minggu (L_2).

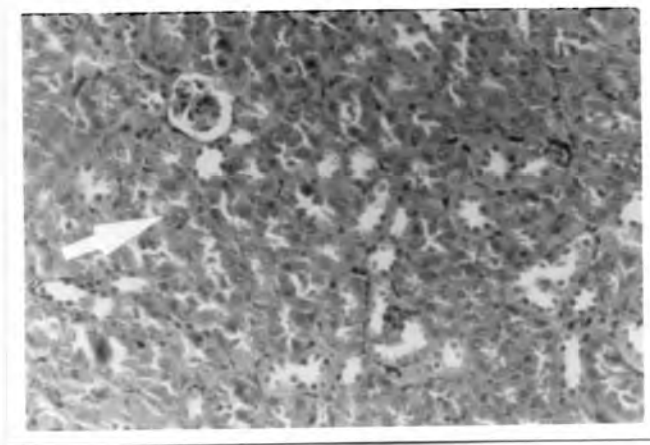
Pada pemberian Cadmium selama 4 minggu (L_3), perbedaan yang bermakna ($p < 0.05$) terjadi pada perlakuan antara dosis kontrol (D_0) dengan dosis cadmium 75 (D_1) ; 100 (D_2) ; 125 (D_3) dan 150 (D_4) mg/kg BB, terhadap terjadinya ATN. Data tersaji pada tabel 5.12.

Sedang pada perlakuan pemberian Cadmium selama 2 minggu (L_1), tidak menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$) diantara dosis perlakuan terhadap terjadinya ATN.

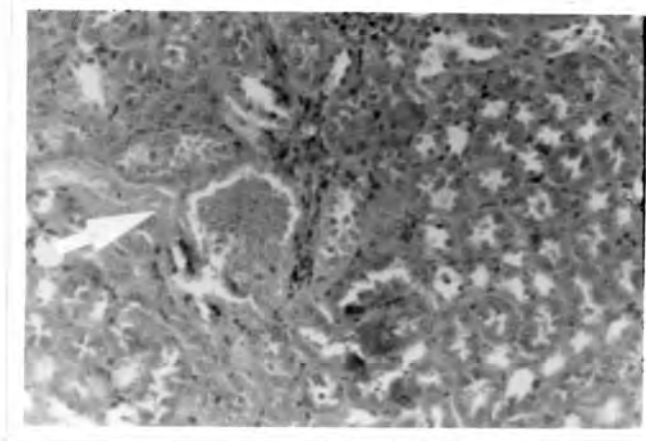
Tabel 5.12 Uji Mann - Whitney U Perubahan Histopatologis ATN Pemberian Cadmium 3 Minggu dan 4 Minggu

PERLAKUAN	L_2		L_3	
	U	p	U	p
$D_0 - D_1$	9.0	0.0555	0.0	0.0017
$D_0 - D_2$	12.0	0.1380	0.0	0.0017
$D_0 - D_3$	0.0	0.0017	0.0	0.0017
$D_0 - D_4$	0.0	0.0017	0.0	0.0020
$D_1 - D_2$	18.0	1.0000	16.0	0.7017
$D_1 - D_3$	3.0	0.0105	18.0	1.0000
$D_1 - D_4$	3.0	0.0105	10.0	0.1620
$D_2 - D_3$	12.0	1.3173	16.0	0.7017
$D_2 - D_4$	12.0	1.3173	14.0	0.4844
$D_3 - D_4$	18.0	1.0000	10.0	0.1620

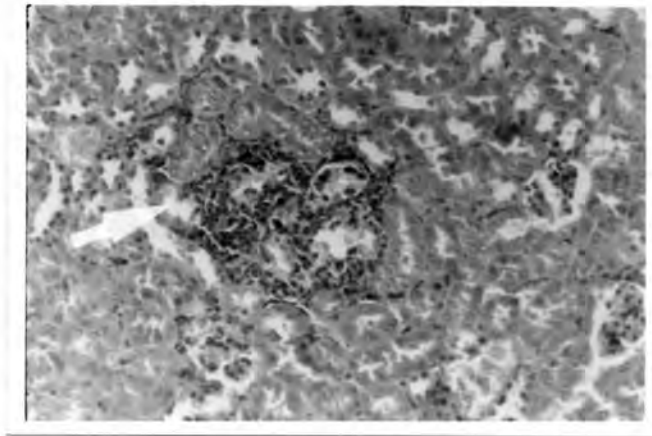
Keterangan : $p < 0.05$ menunjukkan perbedaan yang signifikan
 $p > 0.05$ menunjukkan perbedaan tidak signifikan



Gambar 5.7 Fotomikroskopik Jaringan Ginjal Normal pada Pembesaran 100 x



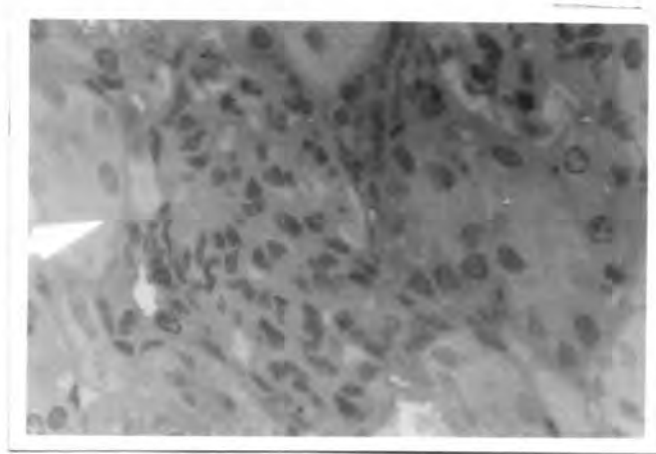
Gambar 5.8 Fotomikroskopik Jaringan Ginjal yang Mengalami Kongesti pada Pembesaran 100 x



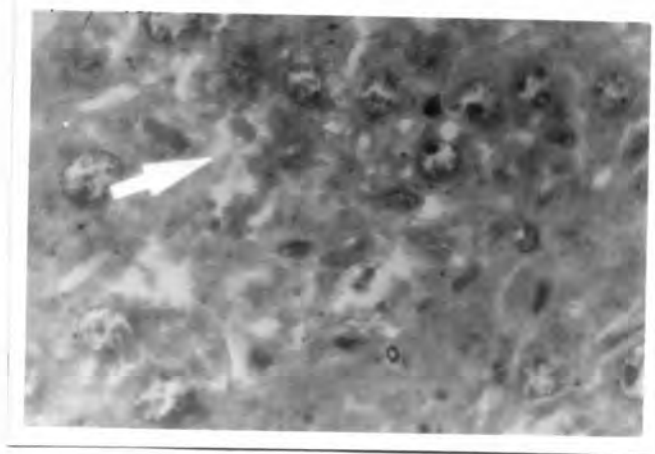
Gambar 5.9 Fotomikroskopik Jaringan Ginjal yang Mengalami Peradangan pada Pembesaran 100 x



Gambar 5.10 Fotomikroskopik Jaringan Ginjal yang Mengalami Degenerasi Tubuler pada Pembesaran 100 x



Gambar 5.11 Fotomikroskopik Jaringan Ginjal yang Mengalami Glomerulonefritis pada Pembesaran 400 x



Gambar 5.12 Fotomikroskopik Jaringan Ginjal yang Mengalami Nekrosis Tubuler Akut pada Pembesaran 400 x

BAB 6

PEMBAHASAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratoris yang bermaksud untuk mempelajari sejauh mana pengaruh Cadmium dengan variasi dosis tertentu dan lamanya pemberian terhadap gambaran histopatologis hati dan ginjal mencit (*Mus musculus*). Untuk memperoleh data penelitian dilakukan pengamatan mikroskopis terhadap perubahan histopatologis hati dan ginjal mencit.

Cadmium diketahui sebagai salah satu logam berat yang dapat menyebabkan terjadinya keracunan, karena kebanyakan toksisitas logam pada manusia terjadi karena logam berat nonesensial. Cadmium merupakan logam penyebab toksisitas kronis yang biasanya terakumulasi dalam tubuh dan masuk terutama melalui saluran pencernaan. Tubuh manusia tidak memerlukan Cd dalam fungsi dan pertumbuhannya, karenanya Cd sangat beracun bagi manusia. Bagi manusia Cd sebenarnya merupakan logam asing. Tubuh sama sekali tidak memerlukannya dalam proses metabolisme. Oleh karenanya, Cd dapat diabsorpsi tubuh dalam jumlah yang tidak terbatas, karena tidak adanya mekanisme tubuh yang dapat membatasinya. Apabila Cd masuk ke dalam tubuh, maka sebagian besar akan terakumulasi dalam hati dan ginjal, dan sebagian kecil dikeluarkan lewat saluran pencernaan (Slamet, 1996).

Cadmium yang diabsorpsi melalui dinding usus dan diangkut melalui darah didistribusikan dalam jaringan, di mana sekitar 50% dari logam Cd disimpan. Ekskresi Cd dari tubuh biasanya melalui urin dan feses, tetapi biasanya

sangat sedikit pada manusia karena waktu paruhnya yang panjang. Keracunan Cd dalam jangka waktu lama bersifat toksik terhadap beberapa macam organ, terutama hati sebagai organ detoksifikasi dan ginjal sebagai organ ekskresi utama dalam tubuh. Cadmium mempengaruhi sel tubulus proksimal ginjal, sehingga menyebabkan ekskresi molekul protein, asam amino, dan glukosa bersama dengan air kencing (Lu, 1995).

Cadmium sebagai bahan toksik dapat menimbulkan efek khusus, meskipun yang diserap hanya sedikit. Logam Cd sangat berbahaya karena efek toksiknya, sehingga dengan adanya Cd dalam tubuh akan menyebabkan terjadinya perubahan pada hati dan ginjal. Dari hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ternyata pemaparan Cd dengan variasi dosis tertentu (0 ; 75 ; 100 ; 125 dan 150 mg/kg BB) dan lamanya pemberian (2 ; 3 dan 4 minggu) berpengaruh ($p < 0,05$) terhadap perubahan histopatologis hati dan ginjal mencit. Perubahan yang terjadi akibat pemberian Cd, antara lain : kongesti hati dan ginjal, perdarahan hati, peradangan hati dan ginjal, degenerasi bengkak keruh dan hidropik hati, degenerasi tubuler ginjal, glomerulonefritis, nekrosis hati dan nekrosis tubuler akut (ATN) ginjal.

Pemberian Cd dapat menyebabkan terjadinya gangguan sirkulasi/pengaliran darah vena terganggu di mana terjadi adanya peningkatan volume darah, yang diakibatkan oleh dilatasi arteriol dan peningkatan sirkulasi kapiler. Kedua hal tersebut menyebabkan pengumpulan darah yang di sebut kongesti. Perubahan kongesti terjadi pada semua kelompok perlakuan, baik pada hati maupun pada ginjal. *Kongesti* adalah suatu keadaan adanya darah yang berlebihan di dalam pembuluh pada daerah tertentu. Kongesti atau disebut

hiperemia jika dilihat secara kasar, maka akan terlihat bahwa daerah yang mengalami kongesti berwarna merah karena bertambahnya darah di daerah tersebut. Secara mikroskopis kapiler-kapiler dalam jaringan yang hiperemia akan melebar dan penuh darah. Pada dasarnya terdapat dua mekanisme di mana kongesti dapat timbul : (1) oleh kenaikan nyata jumlah darah yang mengalir ke suatu daerah atau (2) oleh penurunan jumlah darah yang mengalir dari suatu daerah.

Jika aliran darah ke dalam suatu daerah bertambah dan menimbulkan kongesti, maka disebut *kongesti aktif*, dalam arti bahwa lebih banyak darah mengalir ke dalam daerah itu dari biasanya. Kenaikan aliran darah lokal ini dilakukan dengan dilatasi arterioler yang berkelakuan seperti klep yang mengatur aliran ke dalam mikrosirkulasi lokal. Sedang *kongesti pasif* tidak menyangkut kenaikan jumlah darah yang mengalir ke suatu daerah, tetapi lebih merupakan suatu gangguan aliran darah dari daerah itu. Apapun yang menekan vena dan vena yang mengalirkan darah dari jaringan dapat menimbulkan kongesti pasif.

Kongesti secara relatif dapat berlangsung sebentar saja (*kongesti pasif akut*), atau dapat berlangsung lama (*kongesti pasif kronis*). Jika kongesti pasif berlangsung sebentar saja, maka tidak ada pengaruh pada jaringan. Namun pada kongesti pasif kronis, terdapat perubahan-perubahan yang permanen dalam jaringan. Perubahan-perubahan ini sebagian besar disebabkan oleh kenyataan bahwa di daerah kongesti pasif jika perubahan dalam aliran darah cukup jelas, maka terjadi hipoksia jaringan yang dapat mengakibatkan penyusutan atau hilangnya sel-sel dari jaringan yang tersangkut. Pada organ-organ tertentu hal ini

juga mengakibatkan kenaikan jumlah serabut fibrosa jaringan penyambung. Pada banyak daerah juga terdapat bukti pemecahan sel darah merah lokal.

Pengaruh kongesti pasif kronis khususnya dapat terlihat pada hati. Dalam kasus hati, kongesti pasif kronis mengakibatkan dilatasi yang nyata dari pembuluh darah di tengah-tengahnya lobulus hati, disertai penyusutan sel-sel hati di daerah ini. Akibat lain dari kongesti pasif kronis adalah dilatasi vena di daerah yang terkena. Karena dinding vena yang terkena teregang kronis, menjadi agak berserabut (fibrotik), dan vena-vena itu cenderung untuk memanjang. Karena vena terfiksasi pada berbagai tempat sepanjang perjalanannya, maka menjadi berkelok-kelok kalau memanjang yaitu menikung bolak-balik di antara titik-titik fiksasi (Price dan Wilson, 1990).

Kongesti mula-mula tampak dalam zona sentralis lobulus hepatis, berupa area merah di sentral lobulus. Pada stadium lebih lanjut, timbul saluran vaskular seperti danau karena penggabungan zona sentral terbungkus pada lobulus hepatis yang berdekatan. Pada pembesaran 100x memperlihatkan timbunan eritrosit dalam vena sentralis, yaitu sinusoid yang terdistensi oleh banyak eritrosit (Gambar 5.2) (Thomas, 1988).

Kongesti vena sentralis dan sinusoid, bila lanjut akan menjadi bendungan (stasis). Hal tersebut dapat disebabkan karena obstruksi pada vena, gangguan keseimbangan jaringan termasuk pembuluh darah, gangguan aliran darah dalam hati maupun ginjal atau kegagalan jantung sebelah kanan. Bila keadaan ini berlangsung cukup lama, dapat menyebabkan degenerasi sel-sel yang terkena, bahkan kematian sel (Cotran dkk., 1999)

Pemberian Cd selain dapat menyebabkan terjadinya kongesti, juga dapat menyebabkan terjadinya perdarahan pada hati. Perdarahan adalah keluarnya darah dari batas sistem, disertai penimbunan dalam jaringan atau ruang tubuh, dan keluarnya darah yang sebenarnya dari tubuh. Perdarahan dapat terjadi karena berbagai sebab (misalnya cedera dinding kapiler, defisiensi trombosit dsb). Kekacauan mekanisme, bersama-sama dengan melambatnya aliran darah serta cedera endotel, menyebabkan pembentukan trombus yang dapat terlepas, diorganisasi, dikalsifikasi, atau melarut (Thomas, 1988).

Perdarahan yang jelas menyatakan pecahnya pembuluh darah. Pecahnya arteri atau vena besar biasanya selalu disebabkan oleh karena beberapa bentuk jejas, seperti bahan kimia, aterosklerosis atau peradangan pada dinding pembuluh darah (Robbins dan Kumar, 1992). Penyebab perdarahan yang paling sering adalah hilangnya integritas dinding pembuluh, yang memungkinkan darah keluar. Keadaan ini paling sering disebabkan oleh jejas di mana dinding pembuluh dapat pecah sebagai akibat jejas.

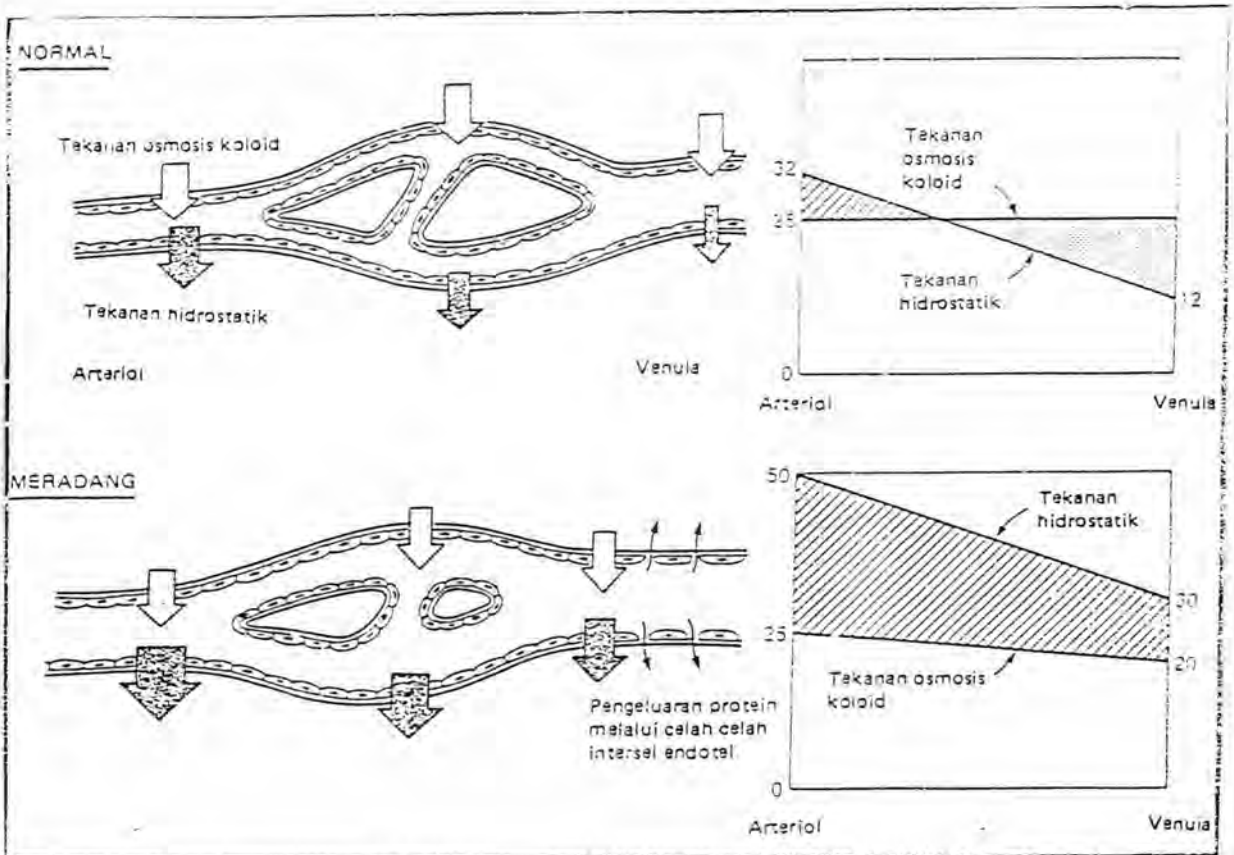
Sejumlah mekanisme timbul dalam badan untuk melawan perdarahan. Salah satu mekanisme hemostasis melibatkan trombosit darah, yang bersirkulasi dalam darah dalam jumlah besar. Trombosit bekerja langsung menyumbat kebocoran kecil dalam pembuluh dengan mengadakan agregasi di daerah itu dan menghambat alirannya. Trombosit juga mengakibatkan hemostasis dengan mencetuskan mekanisme pembekuan darah. Dalam proses pembekuan darah fibrin memegang peranan penting, yang diendapkan dari prekursornya yang bersirkulasi. Pengendapan fibrin diatur oleh sejumlah faktor pembekuan yang diaktifkan dalam keadaan tertentu. Perdarahan bisa juga disebabkan oleh kelainan

mekanisme hemostasis ini. Misal perdarahan yang menyertai trombositopenia, di mana terjadi defisiensi jumlah trombosit dalam sirkulasi. Trombositopenia dapat terjadi karena pengrusakan atau penekanan sumsum tulang, oleh keganasan atau beberapa obat dari luar dengan akibat kegagalan pembentukan trombosit. Selain itu juga dapat terjadi jika trombosit yang bersirkulasi dihancurkan dengan cepat. Jika jumlah trombosit dalam darah perifer turun sampai di luar titik tertentu, akan terjadi perdarahan spontan, yang berarti bahwa jejas mengakibatkan perdarahan yang luas. Defisiensi dari salah satu faktor pembekuan dapat juga mengakibatkan perdarahan. Faktor-faktor pembekuan darah tertentu disintesis di dalam hati, dan pada penyakit hati yang lanjut maka kadar faktor-faktor tersebut dalam darah yang berlebihan dapat mengakibatkan defisiensi trombosit (Price dan Wilson, 1990).

Peradangan pada hati terjadi pada kelompok perlakuan dosis selama pemberian Cd 3 minggu dan 4 minggu, sedang peradangan pada ginjal terjadi pada kelompok perlakuan dosis dan semua lamanya pemberian Cd. Terjadinya peradangan merupakan reaksi tubuh terhadap kelukaan yang meliputi serangkaian reaksi kompleks oleh unsur vaskular dan jaringan ikat untuk mengeliminir agen-agen perusak (Thomas, 1988).

Hasil peradangan merupakan pengiriman cairan, zat-zat yang terlarut, dan sel-sel dari darah yang bersirkulasi ke dalam jaringan-jaringan interstisial pada daerah cedera. Pertukaran cairan yang normal tergantung pada adanya endotel yang utuh dan hukum starling yang menyatakan bahwa keseimbangan cairan yang normal diatur terutama oleh dua gaya yang berlawanan : tekanan hidrostatik menyebabkan cairan keluar dari sirkulasi, dan tekanan osmotik koloid plasma menyebabkan cairan bergerak ke dalam kapiler. Pada radang, terdapat kenaikan

tekanan hidrostatik yang disebabkan oleh vasodilatasi, dan penurunan tekanan osmotik yang disebabkan bocornya cairan berkadar protein tinggi keluar endotel yang hiperpermeabel menghasilkan pengeluaran cairan dalam jumlah banyak (Gambar 6.1) (Cotran dkk., 1999 ; Robbins dan Kumar, 1992).



Gambar 6.1 Pertukaran Cairan Melewati Mikrovaskuler Normal dan Perubahan pada Aliran Selama Radang. Perhatikan bahwa Peningkatan Tekanan Hidrostatik dan Permeabel Vaskuler Mengakibatkan Pembentukan Eksudat Radang. A. Tekanan Hidrostatik Normal sekitar 32 mm Hg pada Ujung Arteriol dari Kapiler dan 12 mm Hg pada Ujung Vena. B. Pada Peradangan Tekanan Kapiler Rata-Rata Dinaikkan karena Dilatasi Arteriol, sedangkan Tekanan Osmotik Diturunkan karena Kebocoran Protein melalui Venula. Hasilnya adalah Kelebihan Netto dari Cairan yang Diekstravasasi. (Wright, GP, 1958)

Peradangan sebenarnya adalah suatu gejala yang menguntungkan dan defensif, yang hasilnya adalah netralisasi dan pembuangan agen penyerang, penghancuran jaringan nekrotik, dan pembentukan keadaan yang dibutuhkan untuk perbaikan dan pemulihan. Reaksi peradangan itu sebenarnya adalah suatu peristiwa yang dikoordinasi dengan baik yang dinamis dan kontinyu. Tanda-tanda pokok peradangan meliputi kemerahan (rubor), panas (kalor), rasa sakit (dolor), pembengkakan (tumor) dan perubahan fungsi (functio laesa). Dengan adanya reaksi peradangan, maka hasil paling menggembirakan yang dapat diperoleh adalah jika ternyata terjadi sedikit perusakan. Pada keadaan semacam itu jika agen ofensif sudah dinetralkan dan dihilangkan, maka rangsang untuk melanjutkan eksudasi cairan dan sel sedikit demi sedikit menghilang. Pembuluh-pembuluh darah kecil di daerah itu memperoleh kembali semipermeabilitasnya, aliran cairan berhenti. Cairan yang sebelumnya sudah dieksudasikan sedikit demi sedikit diserap oleh pembuluh limfe, dan sel-sel eksudat mengalami disintegrasi, keluar melalui pembuluh limfe, atau benar-benar dihilangkan dari badan. Hasil bersih dari proses ini adalah jaringan yang sebelumnya meradang sembuh persis seperti sebelum reaksi timbul. Gejala ini disebut resolusi.

Sebaliknya, bila jumlah jaringan yang telah dihancurkan bermakna, maka tidak dapat terjadi resolusi. Harus ada perbaikan/pemulihan dari jaringan yang sudah dirusak dengan proliferasi sel-sel hospes berdekatan yang masih hidup. Pemulihan sebenarnya melibatkan dua komponen yang terpisah tetapi terkoordinir. Satu regenerasi yang jelas melibatkan proliferasi unsur-unsur parenkim yang identik dengan yang hilang, hasil bersihnya adalah pergantian unsur-unsur yang telah hilang oleh jenis sel yang sama. Komponen kedua

melibatkan proliferasi unsur-unsur jaringan penyambung yang mengakibatkan pembentukan parut (Price dan Wilson, 1993).

Tanpa proses pertahanan seperti radang dan pemulihan di atas, manusia tidak dapat bertahan hidup dalam lingkungan yang kadang-kadang membahayakan jiwanya. Radang ialah reaksi jaringan hidup terhadap semua bentuk jejas. Proses radang memusnahkan, melarutkan atau membatasi agen penyebab jejas dan merintis jalan untuk pemulihan jaringan yang rusak pada tempat itu. Pemulihan adalah proses di mana sel-sel yang hilang atau rusak diganti dengan sel-sel hidup. Proses radang-pemulihan membatasi dan menetralkan jejas, serta memulihkan kelangsungan morfologi jaringan, meskipun tidak selalu disertai pulihnya fungsi khas. Ada kalanya proses radang-pemulihan dapat merugikan. Respon radang yang berlebihan (hipersensitivitas) dapat menyebabkan kematian. Meskipun kadang-kadang berakibat buruk, respon radang-pemulihan merupakan peristiwa yang sesuai untuk organisme mempertahankan kehidupannya.

Radang dan pemulihan, keduanya saling berkaitan erat satu sama lain pada jawaban jaringan terhadap jejas. Pada tahap awal reaksi radang lebih berperan, tetapi kemudian pemulihan akan lebih berarti. Pemulihan sebenarnya telah tampak pada reaksi radang tahap dini, walaupun baru terlihat secara lengkap, bila radang aktif telah berkurang. Apabila jejas hanya ringan dan dapat dinetralkan oleh reaksi radang sebelum kerusakan jaringan lebih banyak, maka sedikit saja jaringan yang perlu dipulihkan. Jejas yang ringan tersebut dapat diganti secara lengkap oleh regenerasi sel-sel parenkim, atau kebanyakan hanya berbentuk jaringan parut sedikit saja. Bila agen penyebab jejas berat dengan akibat sejumlah

sel jaringan hilang, pemulihan dengan jaringan parut pengganti akan lebih diutamakan (Robbins dan Kumar, 1992).

Perubahan berikutnya yang terjadi akibat pengaruh Cd pada pengamatan mikroskopis hati dan ginjal mencit adalah degenerasi. Terdapat banyak cara di mana sel dapat mengalami cedera atau mati. Agen kimia merupakan salah satu penyebab cedera sel yang biasa dijumpai. Cadmium sebagai zat toksik tidak saja masuk ke dalam sel dari lingkungan, melainkan juga akumulasi dapat melukai sel-sel yang terkena. Jika suatu stimulus yang menimbulkan cedera diberikan pada sebuah sel, maka efek pertama yang penting adalah kerusakan biokimiawi, yang menyangkut perubahan kimia dari salah satu reaksi metabolisme atau lebih di dalam sel (Price dan Wilson, 1990). Dikatakan oleh Darmawan (1994), bahwa suatu jejas dapat menimbulkan cedera pada sel, respon pertama sel adalah gangguan proses kimianya yang metabolisme itu akhirnya dapat mengakibatkan perubahan pada struktur sel.

Sel seringkali mengalami cedera tetapi tidak mati, dengan menunjukkan perubahan-perubahan morfologis yang mudah dikenali. Secara potensial perubahan-perubahan nonletal ini reversibel, yaitu jika rangsang yang menimbulkan cedera dapat dihentikan, maka sel kembali kepada keadaan sehat seperti sebelumnya. Sebaliknya, bila pengaruh jejas sel cukup hebat dan berlangsung cukup lama, maka sel tersebut tidak lagi dapat mengkompensasikan dan melangsungkan metabolisme dan selanjutnya akan menjadi nekrosis. Perubahan-perubahan yang terjadi akibat jejas dilihat dari inti dan sitoplasma yang bersangkutan. Menurut Sandriffer (1988), perubahan-perubahan yang terjadi pada sel berupa degenerasi sampai nekrosis.

Perubahan morfologi sebagai akibat jejas nonletal sel ini disebut degenerasi. Tiap sel dalam badan dapat menunjukkan perubahan-perubahan semacam itu, termasuk sel-sel yang secara metabolis aktif seperti pada hati dan ginjal juga sering terserang. Perubahan-perubahan degeneratif cenderung melibatkan sitoplasma sel, sedangkan nukleusnya mempertahankan integritasnya selama sel tidak mengalami cedera letal. Perubahan degenerasi tampak bila sel sudah tidak mampu lagi mempertahankan homeostasis ion dan cairan. Degenerasi sel yang terjadi meliputi bengkak keruh dan perubahan hidropik, yang terjadi akibat gangguan sistem metabolis yang mempertahankan lingkungan ion dari sel (yang disebut pompa ion). Macam degenerasi berbeda merupakan manifestasi morfologis gangguan metabolis pada sel (Thomas, 1988).

Bentuk perubahan degenerasi sel yang paling sering menyangkut penimbunan air di dalam sel yang terkena. Cedera menyebabkan hilangnya pengaturan volume pada bagian-bagian sel. Biasanya, dalam rangka untuk menjaga kestabilan lingkungan interna sel harus mengeluarkan energi metabolis untuk memompa ion natrium keluar dari sel. Hal ini terjadi pada tingkat membran sel. Apapun yang mengganggu metabolisme energi dalam sel atau sedikit saja melukai membran sel, dapat membuat sel tidak mampu memompa ion natrium yang cukup. Akibat osmosis yang wajar dari kenaikan konsentrasi natrium di dalam sel adalah influks air ke dalam sel. Akibatnya adalah perubahan morfologis yang disebut bengkak keruh, yang merupakan manifestasi pertama dari hepatosit terhadap jejas dari senyawa Cd sebelum terjadinya kematian sel (Price dan Wilson, 1990). Menurut Thomas (1988), bengkak keruh merupakan gangguan lingkungan ion sel yang memerlukan ambilan air dan natrium bersama kehilangan

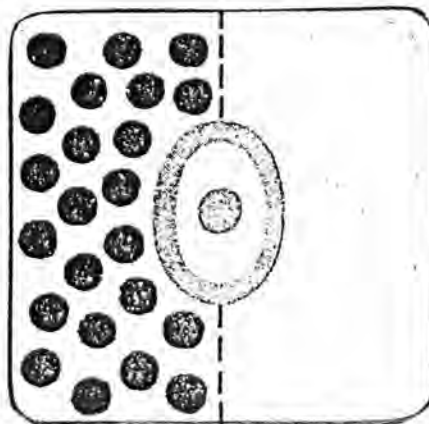
kalium dari sel, yang kemudian mulai membengkak. Pembengkakan terutama mengenai mitokondria dan sitoplasmanya tampak terisi dengan granula protein yang halus. Peningkatan ukuran partikel-partikel ini menyebabkan terjadinya penyebaran cahaya, sehingga menimbulkan efek Tyndall yaitu menjadi keruh. Gambar 5.9 menunjukkan epitel tubulus proksimal, sitoplasmanya terisi droplet halus pucat (mitokondria membengkak), dan menimbulkan gambaran seperti sarang tawon yang halus.

Bengkak keruh mencerminkan keadaan sebuah organ yang sel-selnya menderita perubahan yang secara kasar menunjukkan keadaan seperti setengah matang, dan sel-sel yang terkena secara mikroskopis terlihat sitoplasmanya granular. Perubahan-perubahan ini mencerminkan kenyataan bahwa sewaktu air tertimbun di dalam sitoplasma, organel sitoplasma juga menyerapnya, menyebabkan pembengkakan mitokondria, pembesaran retikulum endoplasma dan sebagainya. Secara mikroskopis perubahan bengkak keruh sangat tidak kentara dan secara sederhana menyangkut pembesaran sel dan sedikit perubahan pada susunannya. Imbangan kasar dari ini adalah pembesaran jaringan atau organ yang terkena yang biasanya dapat dideteksi dengan kenaikan berat badan. Jika pengaruh membahayakan dari Cd yang menimbulkan pembengkakan sel dapat dihilangkan, maka setelah beberapa lama sel-sel biasanya mulai mengeluarkan natrium bersama-sama dengan air dan volumenya kembali menjadi normal. Perubahan yang terjadi ini hanya merupakan gangguan ringan dari keadaan normal (Price dan Wilson, 1990 ; Robbins dan Kumar, 1992).

Jika terdapat influks air yang hebat dan terus berlanjut dalam sel, maka sebagian dari organel sitoplasma seperti mitokondria dapat berubah menjadi

vesikel-vesikel yang terisi cairan dan air tertimbun dalam sisterna retikulum endoplasma akibatnya terjadi fragmentasi retikulum endoplasma secara fokal atau menyeluruh. Secara mikroskopis tampak vakuola-vakuola jernih dalam sitoplasma di sekitar inti sel dengan gelembung-gelembung dengan tepi yang tak beraturan dalam sel. Keadaan tersebut di atas dinamakan degenerasi hidropik atau degenerasi vakuola (Thomas, 1988).

Namun demikian ternyata melalui pengamatan mikroskopis dari preparat awetan tidak mudah membedakan kedua jenis degenerasi tersebut. Pada preparat awetan ciri-ciri kedua jenis degenerasi tersebut hampir sama yaitu adanya gambaran tidak merata (berlubang-lubang) pada sitoplasma. Untuk selanjutnya dalam penelitian dijadikan satu jenis sel yaitu sel degenerasi.



**Gambar 6.2 Degenerasi Bengkak Keruh (kiri) ; Hidropik (kanan).
(Thomas, 1988)**

Perubahan berikutnya yang terjadi pada pengamatan mikroskopis yaitu terjadinya glomerulonefritis (GN) pada ginjal. Perubahan GN terjadi pada kelompok perlakuan dosis Cd pada pemberian Cd selama 3 minggu dan 4 minggu, sedang pada pemberian Cd selama 2 minggu (L_1) belum memberikan perbedaan yang signifikan.

Glomerulonefritis merupakan penyakit peradangan ginjal, yang dimulai dalam glomerulus dan dimanifestasikan sebagai proteinuria dan atau hematuria. Meskipun lesi terutama ditemukan dalam glomerulus, tetapi seluruh nefron pada akhirnya akan mengalami kerusakan, sehingga mengakibatkan gagal ginjal kronik. Istilah GN digunakan untuk berbagai penyakit ginjal dengan etiologi yang tidak sama (kebanyakan tidak diketahui), meskipun respon imun agaknya menimbulkan beberapa bentuk GN (Price dan Wilson, 1993).

Pada umumnya patogenesis penyakit glomerulus melibatkan mekanisme imunologi yang sama, yang secara normal mempertahankan tubuh dari pengaruh luar/dalam. Konsep imunopatogenesis GN pada manusia didasari oleh eksperimen pada binatang percobaan. Secara garis besar mekanisme imunologis yang menerangkan terjadinya GN dapat diklarifikasikan menjadi dua kelompok (1) nefritis kompleks imun (2) nefritis anti membran basal glomerulus (nefritis anti-GBN).

Nefritis kompleks imun dapat terjadi karena (a) kompleks imun dalam sirkulasi akan mengangkut dan berakumulasi pada saringan glomerulus. Antigen (Ag) yang berasal dari luar, akan merangsang pembentukan antibodi (Ab) dan akan membentuk kompleks imun yang ikut dalam sirkulasi. Kelainan ini merupakan bagian terbesar GN, (b) terjadi setempat, jadi tidak ikut dalam sirkulasi darah. Antigen melekat pada membran basal, kemudian diikuti oleh Ab yang akan menyatu dengan Ag tersebut (tipe ekstrinsik). Mekanisme ini dapat menjelaskan mengapa kompleks imun sulit dideteksi dalam sirkulasi. Dalam hal ini terbentuk endapan kompleks imun yang terjadi pada membran basal. Semakin tinggi sirkulasi yang terjadi akan menambah kemungkinan terbawanya kompleks

imun ke dalam glomerulus, sehingga kemungkinan menyangkutnya menjadi lebih besar.

Kelompok lain yang relatif sedikit jumlahnya, adalah golongan nefritis akibat terjadinya reaksi antara Ab dengan komponen struktur glomerulus sendiri, yang berarti Ag berasal dari bahan tubuh sendiri yang dikenal dengan tipe instrinsik. Pada tipe instrinsik ada dua model yaitu : nefritis anti-GBM dan nefritis Heyman. Pada nefritis anti-GBM, Ab ditujukan pada membran basal glomerulus, sedangkan pada nefritis Heyman Ab ditujukan pada komponen non-GBM, dinding kapiler glomerulus.

Pada nefritis kompleks imun dan anti-GBM, cenderung terdapat endapan komplemen bersama imunoglobulin. Peran komplemen terhadap terjadinya kerusakan glomerulus dapat terjadi melalui berbagai cara. Komplemen meningkatkan permeabilitas vaskular melalui aktivitas anafilaktoksin, sehingga pengendapan kompleks imun lebih mudah terjadi. Selain itu komplemen juga mempunyai aktivitas kemotaktik, sehingga terjadi akumulasi neutrofil dan makrofag. Neutrofil akan mengeluarkan enzim proteolitik dan hidroksil radikal, yang dapat merusak jaringan dan menyebabkan aktivasi mediator lain seperti makrofag dan trombosit. Komplemen dapat pula merusak mesangium dan masuk ke dalam makrofag. Makrofag yang rusak akan menghasilkan oksigen radikal dan interleukin. Makrofag juga akan mengeluarkan enzim proteolitik yang akan menambah kerusakan jaringan.

Kerusakan pada membran basal sebagai akibat salah satu proses tersebut akan mengakibatkan agregasi trombosit, sehingga terjadi peningkatan permeabilitas membran basal. Hal ini akan menimbulkan dilepaskannya faktor

pertumbuhan yang akan merangsang proliferasi sel atau mengaktifkan pembekuan darah. Trombosit juga mengeluarkan protein yang bersifat kation yang mempermudah endapan kompleks imun. Adanya endapan kompleks imun mengakibatkan reaksi radang, sehingga terjadi kerusakan glomerulus (Soeparman, 1990).

Menurut Guyton (1992), bahwa terjadinya kegagalan ginjal dapat disebabkan oleh GN akut dan GN kronis. Glomerulonefritis akut adalah suatu penyakit yang disebabkan oleh suatu reaksi Ag-Ab dan glomerulus menjadi sangat meradang. Reaksi peradangan ini dapat menyebabkan sumbatan total atau persial sejumlah besar glomerulus, dan banyak glomerulus yang tidak tersumbat mempunyai permeabilitas membran glomerulus yang sangat meningkat, sehingga memungkinkan sejumlah besar protein keluar ke dalam filtrat glomerulus. Pada kasus terberat, terjadi penghentian fungsi ginjal total. Peradangan pada GN akut hampir selalu terjadi satu sampai tiga minggu setelah terjadinya jejas dalam tubuh. Apabila timbul Ab terhadap Ag yang ada, maka Ab dan Ag tersebut saling bereaksi satu sama lain untuk membentuk suatu presipitat yang menjadi terperat di bagian tengah membran glomerulus, sehingga menimbulkan peradangan glomerulus.

Glomerulonefritis kronis disebabkan oleh setiap macam penyakit yang terutama merusak glomerulus. Lesi glomerulus utama biasanya sangat mirip dengan yang terjadi pada GN akut. Glomerulus nefritis kronis dimulai dengan pengumpulan endapan kompleks Ag-Ab di dalam membran glomerulus, diikuti peradangan glomerulus. Dalam stadium lanjut, koefisien filtrasi glomerulus menjadi sangat berkurang karena menurunnya jumlah kapiler yang melakukan

filtrasi di dalam kumpulan glomerulus dan karena menebalnya membran glomerulus. Pada stadium akhir, banyak glomerulus sama sekali digantikan oleh jaringan fibrosa, dan fungsi nefron-nefron ini kemudian hilang untuk selamanya.

Sel yang terkena jejas reversibel secara terus menerus, sehingga sel mencapai suatu titik yang mengakibatkan sel tidak mampu lagi mengkompensasi dan melangsungkan metabolisme mengakibatkan sel menjadi irreversibel, yang merupakan tanda sel nekrosis. Jejas irreversibel ditandai oleh vakuolisasi keras mitokondria, kerusakan membran plasma yang luas, pembengkakan lisosom. Jejas membran lisosom disusul oleh bocornya enzim ke dalam sitoplasma (Cotran dkk., 1999).

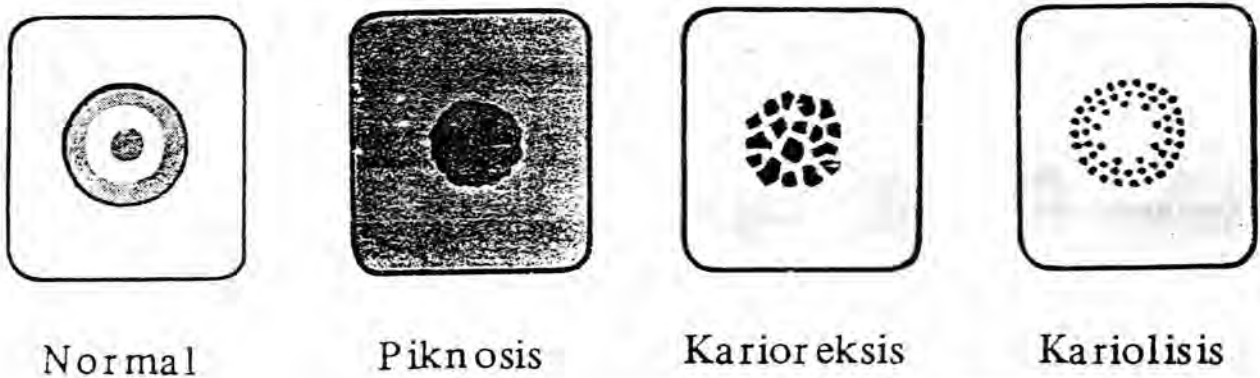
Ada dua peristiwa yang penting pada jejas irreversibel, yaitu deplesi ATP dan kerusakan membran sel. Deplesi ATP merupakan peristiwa awal pada jejas sel yang fungsional, struktural dan juga pada kerusakan membran. Pada kondisi ini sel tidak mempunyai kemampuan mengubah disfungsi mitokondria (hilangnya fosforilasi oksidatif dan membentuk ATP). Robbins dan Kumar (1992), mengatakan bahwa kehilangan progresif ATP pada beberapa titik krisis merupakan peristiwa letal. Banyak bukti menunjukkan kerusakan membran sel sebagai faktor utama patogenesis jejas sel yang irreversibel, yang mengakibatkan timbulnya gangguan nyata pada fungsi selaput. Membran plasma yang utuh perlu untuk pemeliharaan permeabilitas dan volume sel normal. Hilangnya pengaturan volume, meningkatkan permeabilitas ke molekul ekstrasel dan cacat struktur membran plasma yang terjadi pada tahap dini jejas irreversibel. Apapun mekanismenya, kerusakan selaput menyebabkan influks kalsium berlanjut dari

ruang ekstraseluler di mana Ca terdapat dalam kadar tinggi. Farber merumuskan bahwa influks Ca yang menentukan jejas irreversibel, setelah terjadi jejas keracunan. Kalsium diambil dengan mudah oleh mitokondria, setelah reoksigenasi dan peracunan secara tetap, menghambat enzim-enzim sel, denaturasi protein dan menyebabkan perubahan pada nekrosis (Robbins dan Kumar, 1992).

Nekrosis dapat dikenal dengan adanya perubahan dalam nukleus, sitoplasma dan sel secara keseluruhan. Nekrosis secara morfologis dikenal oleh destruksi inti, homogenisasi sitoplasma dan eosinofilia yang nyata meningkat. Pada stadium dini, terjadi denaturasi protein yang membangkitkan reaksi leukositik. Kemudian, jaringan nekrotik diresorpsi oleh jaringan granulasi dan akhirnya terbentuk parut. Namun, terdapat berbagai jalan lain yang berbeda dari urutan peristiwa yang biasa. Pada beberapa kasus juga ditemukan, di mana regenerasi terjadi dengan restitusi sempurna integritas jaringan, misal hati (Thomas, 1988). Pada saat sel mencapai suatu titik yang sudah tidak dapat dikompensasi lagi, maka proses-proses yang terjadi menjadi irreversibel, dan sel sebetulnya mati. Saat kematian hipotetik ini, sel persis mencapai *point of no return* (Robbins dan Kumar, 1992).

Umumnya walaupun perubahan-perubahan lisis yang terjadi dalam jaringan nekrotik dapat melibatkan sitoplasma sel, tetapi inti yang paling jelas menunjukkan perubahan-perubahan yang menunjukkan kematian sel. Biasanya, inti sel yang mati itu menyusut, batasnya tidak teratur, dan berwarna gelap. Proses ini dinamakan *piknosis*, dan intinya disebut *piknotik*. Kemungkinan lain adalah *karioreksis*, di mana inti mengalami fragmentasi sehingga tampak

pecahan-pecahan kromatin yang menyebar di dalam sel. Akhirnya pada beberapa keadaan terjadi penghancuran inti sel (Gambar 6.3), di mana inti sel yang mati kehilangan kemampuan untuk diwarnai dan hilang begitu saja. Proses ini disebut *kariolisis* (Thomas, 1988 ; Price dan Wilson, 1990).



Gambar 6.3 Diagram Berbagai Manifestasi Destruksi Inti pada Nekrosis. (Thomas, 1988)

Akibat nekrosis yang paling nyata adalah hilangnya fungsi daerah yang mati itu. Jika jaringan yang nekrotik itu merupakan sebagian kecil dari suatu organ dengan cadangan yang besar (misal ginjal), mungkin tidak ada pengaruh fungsional. Sebaliknya, jika daerah nekrosis merupakan sebagian besar maka akibatnya malahan mungkin kematian. Selain itu, daerah nekrotik dalam beberapa keadaan dapat menjadi fokus infeksi, merupakan medium pembiak yang baik sekali bagi pertumbuhan organisme tertentu yang kemudian dapat menyebar ke tempat lain di dalam tubuh. Tanpa terkena infeksi pun, adanya jaringan nekrosis di dalam tubuh dapat menimbulkan perubahan-perubahan tertentu, leukosit di dalam sirkulasi meningkat, dan berbagai gejala lain. Akhirnya, jaringan yang nekrosis sering membocorkan enzim-enzim yang dikandung ke dalam aliran darah karena sel-sel mati dan permeabilitas membran sel bertambah.

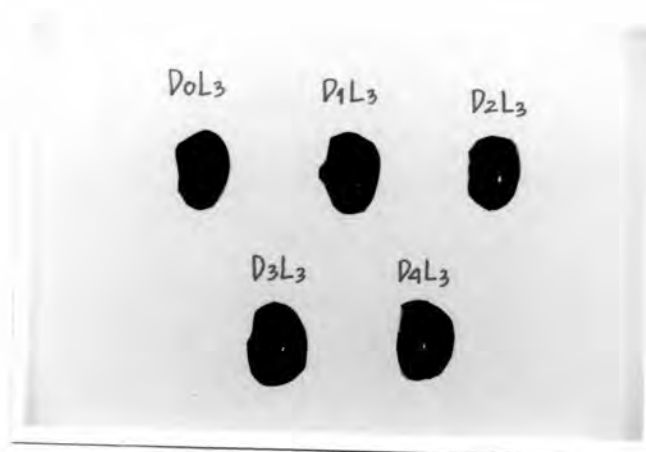
Nekrosis hati adalah kematian hepatosit. Biasanya nekrosis merupakan kerusakan akut. Nekrosis hati merupakan suatu manifestasi toksik yang berbahaya dan tidak selalu kritis karena hati mempunyai kapasitas pertumbuhan kembali yang luar biasa (Lu, 1995). Cadmium telah dibuktikan/dilaporkan menyebabkan nekrosis hati. Kematian sel terjadi bersama dengan pecahnya membran plasma. Tidak ada perubahan ultrastruktur membran yang dapat dideteksi sebelum pecah. Namun, ada beberapa perubahan yang mendahului kematian sel. Perubahan morfologis awal antara lain : edema sitoplasma, dilatasi retikulum endoplasma, dan disagregasi polisom. Terjadi akumulasi trigliserid sebagai butiran lemak dalam sel. Perubahan yang terdahulu merupakan pembengkakan mitokondria progresif dengan kerusakan krista, pembengkakan sitoplasma, penghancuran organel dan inti dan pecahnya membran plasma (Bridges dkk., 1983).

Perubahan biokimia adalah habisnya adenosin trifosfat (ATP), hilangnya ion kalsium, bergesernya keseimbangan Na^+ dan K^+ antara hepatosit dan darah, rusaknya sitokrom P-450, dan hilangnya NAD dan NADP (Kulkarni dan Hodgson, 1980 ; Timbrell, 1982).

Pada penelitian ini nekrosis pada hati terjadi pada kelompok perlakuan dosis dengan pemberian Cd selama 3 minggu dan 4 minggu ($p < 0,05$). Begitu juga dengan terjadinya nekrosis tubuler akut (ATN) pada ginjal, di mana pemberian Cd selama 2 minggu belum memberikan perbedaan yang signifikan ($p > 0,05$).



Gambar 6.4 Makroskopis Hati dengan Variasi Dosis Cadmium (D_0 ; D_1 ; D_2 ; D_3 dan D_4) selama Pemberian 4 Minggu



Gambar 6.5 Makroskopis Ginjal dengan Variasi Dosis Cadmium Pemberian 4 Minggu

Nekrosis tubuler akut ditandai dengan destruksi sel epitel tubulus ginjal. Istilah ATN biasanya digunakan baik untuk lesi nefrotoksik maupun iskemik pada ginjal, meskipun ini tidak memperlihatkan sifat beratnya perubahan tubulus. Makroskopis ginjal membesar, permukaan irisan nampak sembab dan pada perbatasan kortikomedular nampak keputihan. Pada glomerulus umumnya tidak dijumpai perubahan, kelainan terutama dijumpai pada tubulus (Soeparman, 1990). Menurut Lu (1995), warna dan penampilan sering dapat menunjukkan sifat toksisitas. Biasanya berat organ merupakan petunjuk yang sangat peka dari efek pada hati. Meski suatu efek tidak selalu menunjukkan toksisitas, dalam kasus tertentu peningkatan berat hati merupakan kriteria paling peka untuk toksisitas.

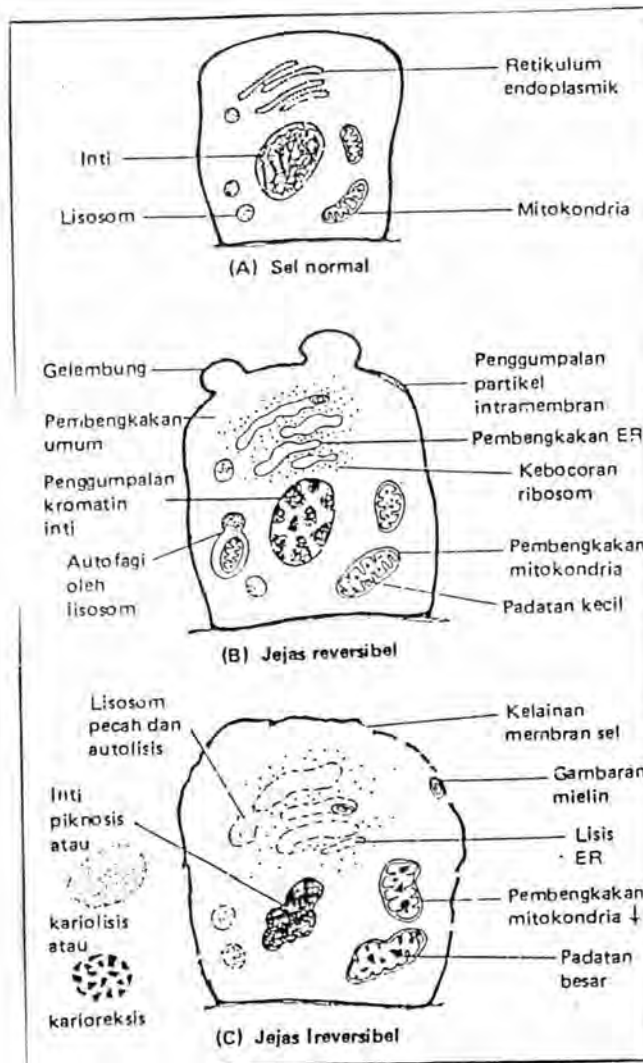
Menurut Guyton (1992), ATN merupakan salah satu sebab utama dari penghentian total fungsi ginjal, yang berarti kerusakan epitel di dalam tubulus. Salah satu penyebab umum ATN adalah pemberian zat toksik yang menghancurkan sel epitel tubulus. Zat-zat ini mempunyai efek nefrotoksik khusus pada sel epitel tubulus, sehingga menyebabkan kematian banyak sel. Sebagai akibatnya, sel-sel epitel itu terkelupas dari membran basalis dan menyumbat tubulus tersebut. dalam beberapa kasus membran basalis juga dirusakkan (hancur). Jika membran basal tetap dapat dipertahankan, sel-sel epitel baru dapat tumbuh sepanjang permukaan membran sehingga tubulus memperbaiki diri dari waktu 10 sampai 20 hari.

Nekrosis tubuler akut adalah salah satu penyebab terjadinya gagal ginjal akut. Ada banyak sekali logam berat yang dapat merusak epitel tubulus dan menyebabkan gagal ginjal akut, salah satunya adalah Cd. Berat tidaknya kerusakan tubulus pada ATN akibat nefrotoksin sangat berbeda-beda, dan

prognosis berbeda sesuai dengan perbedaan kerusakan tersebut. Mungkin epitel tubulus progsimal mengalami nekrosis, tetapi dapat sembuh dalam 3 atau 4 minggu. Lesi jenis ini sering ditimbulkan oleh CCl_4 . Sebaliknya racun-racun lain seperti Cd dapat menimbulkan kegagalan ginjal irreversibel, disertai dengan infark seluruh nefron. Apabila jejas ini berlangsung secara terus menerus, maka menyebabkan terjadinya nekrosis kortikal akut (AKN).

Dari perubahan-perubahan yang terjadi baik pada hati maupun ginjal, jelas bahwa Cd sebagai logam berat nonesensial mempunyai kemampuan menimbulkan jejas sampai terjadinya kematian sel. Cadmium dapat juga tertimbun dalam hati dan ginjal untuk menghasilkan suatu penyakit simpanan. Hal ini disebabkan karena tidak adanya protein yang ditentukan secara genetis, yang secara normal mampu mengikat logam Cd. Nampaknya penimbunan logam berat ini melanjut pada penimbunan makrofag secara pelan-pelan tetapi ajeg (Spector, 1993).

Individu harus menyesuaikan diri terhadap tantangan dan tekanan kehidupan, demikian juga dengan sel. Dalam keterbatasannya, penyesuaian sel mencapai perubahan yang menetap, mempertahankan kesehatan sel meskipun tekanan berlanjut. Tetapi bila batas kemampuan adaptasi tersebut dilampaui, akan terjadi jejas atau bahkan kematian sel. Dalam bereaksi berhadapan takanan, sel akan menyesuaikan diri, terjadi jejas yang reversibel dan bahkan jejas irreversibel yang dapat menyebabkan bahkan kematian sel (Gambar 6.5).



Gambar 6.6 Perubahan Ultrastruktur pada Sel Normal (A), Jejas Reversibel (B) dan Irreversibel (C). (Robbins dan Kumar, 1992)

Kelangsungan fungsi dan struktur sel normal, beradaptasi, berjejas reversibel dan yang irreversible/mati, merupakan keadaan yang berbatas kabur. Apapun bentuk khas tekanan yang menyebabkan adaptasi, jejas atau kematian sel tergantung tidak hanya pada keadaan dan derajat keparahan paparan, tetapi juga pada banyak kemungkinan hubungan antara sel-sel itu sendiri, seperti sel yang mudah terjejas, perbekalan darah, nutrisi dan kondisi sebelumnya. Sel dalam batas

normal, bila mendapatkan jejas akan mengalami perubahan homeostatis. Jejas yang bersifat nonletal, meskipun berlangsung lama akan tetap bersifat nonletal. Maksudnya sel tersebut akan beradaptasi, dan membuat keseimbangan baru. Dalam hal ini homeostatis sel masih dalam batas yang bisa diatasi. Sedang jejas letal bila diperpanjang menyebabkan sel akan melewati titik ambang tertentu dan homeostatis tidak dapat berjalan secara selektif untuk mempertahankan stady state, sehingga sel mati. Meskipun jejas sudah ditiadakan keadaan sel tetap tidak dapat kembali ke stady state, sel tetap mati. Titik ini disebut "point of no return" (titik kematian sel).

Cadmium sebagai logam berat nonesensial apabila diberikan secara terus menerus pada tubuh menciit, dapat sebagai jejas yang letal. Cadmium masuk ke dalam tubuh hewan melalui dua jalan yaitu saluran pencernaan dan pernafasan. Dalam usus Cd menempel pada dinding usus sehingga diduga sel epitel usus mengatur absorpsi Cd. Bilamana sel epitel usus terkelupas, maka Cd ikut keluar dari dalam tubuh. Setelah Cd diabsorpsi dalam tubuh kemudian didistribusikan oleh darah ke berbagai jaringan, terutama terakumulasi dalam hati dan ginjal. Dua organ penting ini merupakan deposit Cd dalam tubuh yang jumlahnya 50% dari total Cd. Sekali Cd tertimbun dalam jaringan biasanya sangat lambat untuk dilepas kembali (Darmono, 1995). Menurut Lu (1995), kadar Cd dalam hati dan ginjal jauh lebih tinggi daripada daging, unggas dan ikan.

Hati adalah organ terbesar dan secara metabolisme mempunyai fungsi yang paling banyak dan paling kompleks. Hati penting untuk mempertahankan hidup dan berperanan pada hampir setiap fungsi metabolisme tubuh. Organ ini terlibat dalam metabolisme zat makanan serta sebagian besar obat dan toksikan.

Hati selain sebagai pusat aktivitas metabolisme beberapa zat makanan, hati juga mampu mendetoksifikasi toksikan sering sebelum diekskresikan ke dalam urina, tetapi banyak toksikan seperti Cd dapat dibioaktifkan dan menjadi lebih toksik. Walaupun hati mampu mengekskresikan benda asing ke dalam saluran bilier, tetapi hati juga mampu menyimpan berbagai senyawa kimia (Baron, 1992).

Hati mudah mengalami cedera karena pengaruh merusak dari Cd, sehingga mengakibatkan kegagalan hati. Kegagalan hati terjadi dengan hilangnya lebih dari 80%-90% fungsi hati. Sering, penyakit yang sedang berlangsung membutuhkan fungsi hati yang lebih besar dan mengganggu keseimbangan ke arah dekompensasi : perdarahan sampai terjadinya nekrosis hati. Kerusakan dapat disebabkan oleh toksisitas Cd sehingga menjadi toksin aktif dan menimbulkan cedera karena mekanisme imun. Kerusakan dapat terjadi segera atau setelah beberapa minggu sampai beberapa bulan (Cotran dkk., 1999).

Fungsi detoksifikasi sangat penting dan dilakukan oleh enzim-enzim hati yang melakukan oksidasi, reduksi, hidrolisis atau konyugasi zat-zat yang kemungkinan membahayakan, mengubah zat yang secara fisiologis tidak aktif. Akhirnya, fungsi hati sebagai “rang yang dibanjiri (flood chamber)” dan “filter” karena letaknya antara usus dan sirkulasi umum. Hepatosit (sel parenkim hati) yang merupakan bagian terbesar organ, bertanggung jawab terhadap peran sentral hati dalam metabolisme. Sel-sel ini terletak di antara sinusoid yang terisi darah dan saluran empedu. Sel kupffer melapisi sinusoid hati menyaring bahan-bahan yang membahayakan dengan cara fagositosis (Price dan Wilson, 1990).

Menurut Sherlock (1990), sel kupffer merupakan makrofag yang sangat mobil yang melekat endotelium. Sel ini mengandung vakuola dan lisosom yang mampu memfagositosis partikel asing dengan endositosis (pinositosis/fagositosis).

Hati sering menjadi organ sasaran karena beberapa hal. Sebagian besar toksikan memasuki tubuh melalui sistem gastrointestinal, dan setelah diserap, toksikan dibawa oleh vena porta hati ke hati. Hati mempunyai banyak tempat pengikat. Kadar enzim yang memetabolisme racun/zat toksik dalam hati juga tinggi (terutama sitokrom P-450) ; yang membuat sebagian besar toksikan menjadi kurang toksik dan lebih mudah larut dalam air, dan karenanya lebih mudah diekskresikan. Tetapi dalam beberapa kasus, toksikan diaktifkan sehingga dapat menginduksi lesi-lesi hati yang sering bersifat sentrilobuler telah dikaitkan dengan kadar sitokrom P-450 yang lebih tinggi (Zimmerman, 1982).

Ginjal sebagai organ ekskresi utama dalam tubuh, juga sering menjadi organ sasaran. Cadmium diekskresi sangat lambat dengan waktu paruh \pm 30 tahun. Setelah paparan lama kerusakan ginjal akan menonjol. Cadmium mempengaruhi sel tubulus proksimal. Kerusakan tubulus ini mengakibatkan terjadinya ekskresi molekul kecil, asam amino dan glukosa bersama air kencing serta ketidakmampuannya menyerap kembali protein molekul kecil.

Urin adalah jalur utama ekskresi sebagian besar toksik termasuk Cd. Akibatnya, ginjal mempunyai volume aliran darah yang tinggi, mengkonsentrasikan Cd pada filtrat, membawa Cd melalui sel tubulus, dan mengaktifkan Cd. Karenanya, ginjal adalah organ sasaran utama dari efek Cd. Untuk mempermudah pembahasan efek Cd, struktur dan fungsi ginjal ditinjau kembali secara singkat. Struktur yang menonjol dalam ginjal adalah nefron

(sejumlah $\pm 1.300.000$). Tiap nefron terdiri atas glomerulus dan serangkaian tubulus. Fungsi utama ginjal adalah membuang sisa metabolisme normal dan mengekskresikan racun dan metabolitnya. Hal ini dipengaruhi oleh produksi urin, suatu proses yang juga berpengaruh akan pemeliharaan status homeostatis tubuh.

Ginjal sangat mudah terserang oleh efek bahan kimia termasuk Cd karena beberapa alasan : (1) ginjal menerima 25% dari curah jantung, sehingga sering dan mudah kontak dengan bahan kimia dalam jumlah besar ; (2) interstisial yang hiperosmotik memungkinkan bahan kimia dikonsentrasikan pada daerah yang relatif hipovaskular dan (3) ginjal merupakan jalur ekskresi untuk kebanyakan bahan kimia, sehingga insufisiensi ginjal mengakibatkan penimbunan Cd dan meningkatkan konsentrasi dalam cairan tubulus (Price dan Wilson, 1993).

Kelompok utama nefrotaksikan, salah satunya adalah logam berat. Semua bagian nefron secara potensial dapat dirusak oleh efek toksikan. Beratnya beberapa efek beragam dari satu perubahan biokimia atau lebih sampai kematian sel. Karena terjadinya absorpsi dan sekresi aktif tubulus proksimal, kadar toksikan pada tubulus proksimal sering lebih tinggi. Selain itu kadar sitokrom P-450 pada tubulus proksimal lebih tinggi untuk mendetoksifikasi atau mengaktifkan toksikan. Dengan demikian tempat ini sering merupakan sasaran efek toksik. Logam berat seperti Cd dapat mengubah fungsi tubulus proksimal. Pada dosis yang lebih tinggi, Cd dapat menyebabkan kematian sel (Lu, 1995).

Ginjal mempunyai kemampuan kompensasi yang luar biasa. Bahkan setelah beberapa perubahan yang cukup penting pada fungsi dan morfologi ginjal, ginjal dapat mengkompensasi dan berfungsi secara normal. Tetapi kerusakan fungsi tubulus dapat mengakibatkan kegagalan reabsorpsi dan kehilangan

kompensasi untuk mengubah volume cairan tubuh, tekanan osmotik dan keadaan asam-basa.

Cadmium dapat menyebabkan efek buruk pada berbagai bagian ginjal, yang mengakibatkan berbagai perubahan fungsi. Kerusakan fungsi tubulus bisa mempengaruhi banyak konstituen-konstituen filtrat glomerulus termasuk air elektrolit, protein dan banyak zat-zat yang tidak terionisasi. Kerusakan fungsi glomerulus mengakibatkan penurunan laju filtrasi glomerulus. Gangguan-gangguan pre-renal, seperti hemo-konsentrasi atau penurunan tekanan darah arteri perifer, atau bendungan vena ginjal secara pasif menurunkan tekanan filtrasi, sehingga terjadi penurunan laju filtrasi glomerulus : obstruksi pasca-renal juga mengurangi filtrasi glomerulus. Penurunan ini mengakibatkan sekresi produk-produk nitrogen untuk diekskresikan. Ada reaksi air, fosfat dan kalium, kecenderungan kehilangan natrium, hipokalsemia, dan osidosis serta penurunan nilai-nilai clearance. Kerusakan patologis membran basalis glomerulus menyebabkan bocornya plasma dan eritrosit melalui glomerulus yang terkena, sehingga ada proteinuria ringan dan hematuria (Baron, 1992).

Efek terpenting kegagalan ginjal adalah ketidakmampuan ginjal tersebut untuk mengatasi "muatan" elektrolit atau zat lain dalam jumlah besar yang harus diekskresikan. Biasanya, sepertiga jumlah total nefron dapat mengeluarkan semua muatan sisa metabolisme normal dari tubuh tanpa pengumpulan salah satu diantaranya secara serius di dalam cairan tubuh. Tetapi, penurunan jumlah nefron selanjutnya menimbulkan retensi urina dan terjadi kematian bila jumlah nefron turun di bawah 10-20% dari jumlah normal (Guyton, 1995).

BAB 7

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Dari hasil penelitian tentang pengaruh pemberian Cadmium dengan variasi dosis dan lamanya pemberian terhadap perubahan histopatologis hati dan ginjal mencit (*Mus musculus*), dapat disimpulkan sebagai berikut :

1. Terjadi perubahan histopatologis hati dan ginjal mencit akibat perlakuan lamanya pemberian dan variasi dosis Cadmium.
2. Pemberian Cadmium dengan variasi dosis (0 ; 75 ; 100 ; 125 dan 150 mg/kg BB) memberikan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) terhadap semua perubahan histopatologis hati dan ginjal mencit.
3. Lama pemberian Cadmium (2 ; 3 dan 4 minggu) memberikan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) pada perubahan histopatologis : kongesti hati dan ginjal perdarahan hati, peradangan ginjal, degenerasi hati dan ginjal.
4. Perubahan histopatologis peradangan dan nekrosis hati serta GN dan ATN ginjal, perbedaan signifikan ($p < 0,05$) terjadi setelah pemberian Cadmium 3 dan 4 minggu.

7.2 Saran

Berdasarkan keterbatasan penelitian ini maka disarankan sebagai berikut :

1. Penelitian ini masih dapat dikembangkan dengan menambah lamanya waktu pemaparan dan mempersempit kisaran dosis Cd, sehingga akan didapatkan gambaran yang lebih menyeluruh terhadap perubahan histopatologisnya.

2. Perlu dilanjutkan penelitian sejenis tetapi dengan tujuan berbeda yaitu ingin mengetahui apakah pemberian Cd mempunyai pengaruh yang reversibel atau irreversibel terhadap beberapa organ yang lain, caranya yaitu memberikan paparan Cd terhadap hewan coba kemudian dihentikan dan dilakukan pengamatan mikroskopis setelah beberapa minggu/bulan dari waktu paparan.
3. Himbauan kepada masyarakat agar berhati-hati dalam mengkonsumsi makanan atau minuman yang mengandung Cd, terutama bagi petani yang biasa menggunakan pupuk phosfat untuk meningkatkan hasil produksinya.

DAFTAR PUSTAKA

- Adiwisastra A, 1985. Keracunan, Sumber, Bahaya serta Penanggulangan. Penerbit Angkasa. Surabaya.
- Amsyari F, 1995, Dasar-Dasar dan Metode Perencanaan Lingkungan dalam Pembangunan Nasional. Penerbit Widya Medika. Jakarta.
- Amsyari, 1996, Membangun Lingkungan Sehat, Airlangga University Press. Surabaya.
- Anderson, 1977. Heavy Metal in Commercial Fertilizer, Manure and Line Cadmium Balance for Cultivated Soil, Abstrat, Lantbruk Shogsk, Meddel : Seri A.
- Anonymous, 1996 a. Bahan-Bahan Berbahaya dan Dampaknya terhadap Kesehatan Manusia. Jilid I. Departemen Kesehatan RI. Jakarta.
- _____, 1996 b. Laboratory Chemicals and Analytical Reagent Riedel De Haen Aktiengse Sellschaff. Produits Chimiques de Laboratoire. Productois Zuimicos de Laboratoria.
- Anwar N, 1993. Pupuk Juga Mengandung Bencana. Trubus-Th XXIV. No. 284 : 29.
- Ariens E.J, Mutschler E, Simonis A.M, 1986. Toksikologi Umum. Pengantar Gadjah Mada University Press.
- Aunurohim, 1997. Toksisitas Cadmium Klorida ($CdCl_2$) terhadap Kematian Ikan Mujair. Skripsi. Universitas Airlangga, Surabaya.
- Baron D.H, 1992. Patologi Klinik. Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Bower A.R, Chin, C.P Huang, 1981. Predicting the Performance of the Line Neutralization/Principitation. Proses for the Treatment of Some Heavey Metal Laden Industrial Waste Waters. In Industrial Waste, Proceeding of the Thirteenth Mid – Atlantic Conference. Univercity of Delaware.
- Brakhnova I.T, Slep J.H, 1975. Environtmetal Hutards of Metal, Toxicity of Powdered Metals and Metal Compound, Consultans Bureau. New York and London.
- Bridges J.W, Benford D.J, Hubbard S.A, 1983. Mechanisms of Toxic Injury. Ann. NY Acad. Sci. 407.

- Brookes V.J, Jacob M.B, 1985. *Poison, Properties, Chemical Identification Syimptoms and Emergens Treatment*, 2nd Edition, D Van Nostrand Company, Inc., Princeton, New Jersey.
- Bruwaene R.V, R. Kirchman, Impens, 1984. *Cadmium Contamination in Agriculture and Zoo Technology*. Experientia, 40 Birkhanser Verlag CH-4010 Bazel/Switzer Land.
- Budavary, Susan, 1989. *The Merck Index*, Published by Merck and Co, Inc. Eleventh Edition. USA.
- Chang, Raymond, 1991. *Chemistry*. New York St. Louis San Francisco Auckland Bagota Caracas Lisbon London Madrid Mexico Milan Montreal New Delhi Paris Sanjuan Singapura Sydney Tokyo Toronto.
- Connell D.W, Miller G.J, 1995. *Kimia dan Ekotoksikologi Pencemaran*. Penerbit Universitas Indonesia. Jakarta.
- Cotran R.S, Robbins S.L dan Kuman V, 1999. *Dasar Patologi Penyakit*. Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Cralley A, Cralley C, 1975. *Environmental Sciences. An Interdiciplinary Series*, Academic Press. New York San Francicco – London.
- Dalimartha S, 1997. *Ramuan Tradisional untuk Pengobatan Hepatitis*. Penebar Swadaya.
- Daniel W.Y, 1989. *Statistik Nonparametrik Terapan*. Terjemahan Alek Tri Kantjono W. Penerbit PT Gramedia. Jakarta.
- Darmawan S, 1994. *Patologi*. Penerbit Universitas Indonesia. Jakarta.
- Darmono, 1995. *Logam dalam Sistem Biologi Makhluk Hidup*. Penerbit Universitas Indonesia.
- EPA, 1988. *Revised Policy for Acute Toxicity Testing (Memo by Victor J. Kimm, Acting Assistant Administrator, dated Sept. 22,1988) Finney DJ (1971) Probit Analysis*. Cambridge University Press.
- Fardias S, 1992. *Polusi Air dan Udara*. Penerbit Kanisius. Cetakan Pertama. Yogyakarta. Hlm. 49-59.
- Forsener U, Wittman GTW, 1981. *Metal Polution in the Aguatic Enviroment*. Second Revised Edition. Springer-Verlag. Berlin-Heidelberg, New York.
- Friberg ang Elinder, 1983. *Cadmium and Compounds*. Encyclopedia of Occupational Healt and Safety. International Labour Organisation. Ganeva.

- Ganiswara S, Setiabudy R, Sjamsudin U, Bustam Z.S, 1987. Farmakologi dan Terapi. Edisi III. Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia. Jakarta.
- Ganong W.F, 1983. Fisiologi Kedokteran. Edisi 10 Penerbit Buku Kedokteran (EGC).
- Glinka N, 1961. General Chemistry. Peace Publisher, Moscow.
- Gould E.S, 1961. Inorganic Reactoin and Structure. Holt, Rinehart and Winston, New York.
- Gray J.E, 1976. Assessment of Hepatotoxic Potential. Environ. Helath Perspect. 15 : 47-54.
- Grison S, Somer M.L, 1989. Introduction to Chemical of Poison, John Willeydud Sons, New York. P : 525-527.
- _____, 1992. Fisiologi Kedokteran. Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- _____, 1995. Fisiologi Manusia dan Mekanisme Penyakit. Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Hamida, 1980. Pengaruh Logam Berat terhadap Lingkungan. Dewata, Pewarta Oseana. Th. V. 2. Hlm 80-82.
- Hartono N, 1985. Pengaruh Pencemaran Cadmium pada Telaga Sumber Air Minum terhadap Kesehatan Penduduk di Dukuh Dalit Desa Tukerto Kecamatan Deket Kabupaten Lamongan. Thesis. Universitas Airlangga, Surabaya.
- Holtzclaw H.F, Robinson, 1984. College Chemistry with Qualitative Analysis, DC and Company. New York
- Hutagalung P.H, 1990. Pencemaran Laut oleh Logam Berat. Pusat Penelitian dan Pengembangan Oceanologi. LIPI. Jakarta.
- Jasin M, 1984. Sistematis Hewan (Invertebrata dan Vertebrata). Penerbit Sinar Wijaya Surabaya.
- Kirk – Othmer, 1978. Encyclopedia of Chemical Technology. Third Edition Volume IV, John Wiley and Sons, New York.
- Klein L.A, Lang M, Nash N and Kirschner S.L, 1974. Sources of Metals in New York City Waste-water. J. Water Pollut. Control Fed Ag, 2653.

- Kluwe W.M, 1981. Renal Function Tests as Indicators of Kidney Injury in Subacute Toxicity Studies. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 57 : 414-424.
- Koeman J.H, 1987. Pengantar Umum Toksikologi. Gadjah Mada University Press.
- Kulkarni A.P, dan Hodgson E, 1980. Hepatotoxicity. In = Introduction to Biochemical Toxicology. Eds.E. Hadgson and F.E. Guthrie. New Yoek : Elsevier.
- Laksmadew I.A, 1992. Pengaruh Pemberian Kadmium Per Oral terhadap Hepatosit Mencit (*Mus musculus*). Skripsi. Universitas Airlangga, Surabaya.
- Lauwerys R.R, HA Poncket, J.P Berndt A and Stanerscu D, 1979. Investigations on the Lung and Kidney Function in Workers Exposed to Cadmium. *Environ. Healt Perspect.*
- Leeson C.R, Leeson T.S dan Paparo A.A, 1993. Buku Ajar Histologi. Penerbit Buku Kedokteran. EGC Jakarta.
- Linder M.C, 1992. Biokimia Nutrisi dan Metabolisme dengan Pemakaian secara Klinis. Penerbit Universitas Indonesia, Jakarta.
- Loomis T.A, 1978. Toksikologi Dasar. Edisi Ketiga. Fakultas Farmasi Universitas Gajah Mada, Yogyakarta.
- Lu F.C, 1995. Toksikologi Dasar, Asas, Organ Sasaran dan Penilaian Risiko. Penerbit Universitas Indonesia, Jakarta.
- Lu F.C and Lavallee A, 1965. The Acute Toxicity of Some Synthetic Colors Used in Drugs and Foods. *Can. Pharm. J.* 97 : 30
- Martopo S, 1992. Dampak Limbah Industri terhadap Lingkungan. Kursus Singkat Penanganan Limbah Industri. PAU Bioteknologi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. Hlm 15-20.
- Muramoto S, 1984. Heavy Metal Tolerance of Rice Plants (*Oryza sativa l.*) to Some Metal Oxides at the Critical Levels. Publication Type Journal Article. ISSN. 0360-1234.
- Mutschler E. 1991. Dinamika Obat. Buku Ajar Farmasi dan Toksikologi. Edisi 5 Penerbit ITB. Bandung.
- Nomiyama K, 1980. Recent Progress and Prespectives in Cadmium Health Effects Studies. *Sci. Total Environ.*

- Palar H, 1994. Pencemaran dan Toksikologi Logam Berat. Penerbit Rineka Cipta, Jakarta.
- Patty A.F, 1965. Industrial Hygiene and Toxicologi. Second Revised Edition, Vol. II. Intersciences Publishers, a Division of Jonh Willey and Sons Inc. New York. London – Sidney.
- Peterson P.J and B.J Alloway, 1979. Cadmium in Soils and Vegetation. Dalam : The Chemistry, Biochemistry and Biology of Cadmium, Webb (ED) (Holland : Elseiver Biomedical Press).
- Plaa G.L, 1986. Toxin Response of the Liver. In : Casarett and Doull's Toxicology, 3 d ed. Eds. CD Klassen and MO Amdur, and J Doull. New York : Maemillan.
- Price S.A, Wilson L.M, 1993. Patofisiologi. Konsep Klinik Proses-Proses Penyakit, Edisi 2. EGC : Penerbit Buku Kedokteran.
- _____, 1990. Patofisiologi. Konsep Klinik Proses-Proses Penyakit. Bagian 1. Penerbit Buku Kedokteran. EGC.
- _____, 1993. Patofisiologi. Konsep Klinik Proses-Proses Penyakit. Bagian 2. Penerbit Buku Kedokteran. EGC.
- Purnomo B.E, 1996. Studi Eksperimental Pengaruh Senyawa CdCl₂ terhadap Mortalitas Cacing Tanah. Skripsi. Universitas Airlangga, Surabaya.
- Ratih, Kartini N, Kuswati T.M, Waruwu dan Mudjirahardjo, 1997. Kimia. Penerbit Bumi Aksara.
- Ressang, 1984. Buku Pelajaran Patologi. Kusus Veteriner. Edisi ke 2. Universitas Airlangga, Surabaya.
- Robbins S.L dan Kumar V, 1992. Patologi 1. Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Sandriffer, 1988. Histopatologi. Alih bahasa Tonang, Lyliawati Widjaja, Lina Libertus. Editor Petrus Adrianto. EGC Penerbit Buku Kedokteran.
- Schroeder H.A, 1973. The Trace Elements and Man. Devin-Adair-Old Greenwich CT.
- Schener, Peter J, 1974. Liver Biopsy Interpretation. London : Bailliere-Tyndall.
- Sciff L, 1969. Diseases of the Liver. JB Lippincot Company.
- Setokoesoemo B.R, 1986. Masalah Pengaruh Lingkungan pada Perkembangan Embrio. (Pidato Pengukuhan). Universitas Airlangga. Surabaya.

- Sherlock S, 1990. Penyakit Hati dan Sistem Saluran Empedu. Penerbit Widya Medika. Jakarta.
- Shiva V, 1994. Bioteknologi dan Lingkungan dalam Perspektif Hubungan Utara-Selatan. Penerbit PT Gramedia Pustaka Utama Bekerjasama dengan KONPHALINDO.
- Slamet J.S, 1996. Kesehatan Lingkungan. Penerbit Gadjah Mada University Press. Yogyakarta.
- Soemarwoto O, 1996. Perubahan Atmosfir Sebuah Tantangan Global. Penerbit PT Rosda Jayaputra. Jakarta.
- Soeparman dan Waspadji, 1991. Ilmu Penyakit Dalam Jilid I. Balai Penerbit FKUI. Jakarta.
- Spector W.G dan Spector T.D, 1993. Pengantar Patologi Umum. Penerbit Gadjah Mada University Press. Yogyakarta.
- Spivey-Fox MR, 1983. Fed. Proc. 42 : 1726.
- Steel RGD, Torrie JH, 1995. Prinsip dan Prosedur Statistik. PT Gramedia. Pustaka Umum. Jakarta.
- Sudjana, 1992. Metode Statistika. Penerbit Tarsito. Bandung.
- Sunarto T, 1992. Pengaruh Kandungan Logam Cadmium dalam Beras terhadap Kesehatan Penduduk Desa Tembok Rejo Kecamatan Gumukmas Kabupaten Jember. Tesis. Universitas Airlangga, Surabaya.
- Svehla G, 1985. Buku Teks Analisis Anorganik Kualitatif Makro dan Mikro. Edisi ke Lima. PT Kalman Media Pustaka, Jakarta.
- Thiene C.H, Haley T.J, 1964. Clinical Toxicology. Fourth Edition. Lea and Fabiger, Philadelphia.
- Thomas C, 1988. Histopatologi. Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Timbrell J.C, 1982. Tissue Lesoins. In : Principles of Biochemical Toxicology. London : Taylor & Francis.
- Waldichuk M, 1974. Same Biological Conserns in Heavy Metals Pollution. Dalam Pollution and Phisiology of Marine Organism B-Johr Verberg and Winona B. Vanberg (Ed) Academic Press. New York.
- Wardhana WA, 1996. Radioekologi. Penerbit Andi Yogyakarta.

- WHO, 1966. Specification for Identity and Purity and Toxicological Evaluation of Food Colors. WHO/Food Add./66.25. Geneva : World Health Organization.
- _____, 1972. Health Hazards of the Human Environment. World Health Organization.
- _____, 1980. Technical Report Series. No. 647. Geneva : World Health Organization.
- _____, 1992 a. Cadmium-Environmental Health Criteria. No. 134 Geneva. WHO.
- _____, 1992 b. Cadmium-Environmental Aspects. Env. No. 135 Geneva. WHO.
- Wijadi M, 1984. Pengukuran Logam Berat terhadap Kesehatan Manusia Surabaya. ITS, Surabaya. Hlm 23.
- Wiley J, Sons and Tuttle C.E, 1970. Inorganic Chemistry and Advanced Textbook Therald Moeller. Printed in Japan (Nineteenth Printing).
- Wogan C.N, 1976. The Induction of Liver Cell Cancer by Chemicals. In : *Liver Cell cancer*. Eds. HM Cameron, DA Linsell and GP Warwick. Amsterdam : Elsevier.
- Worden A.N, Harper K.H, 1963. Oral Toxicity as Influenced by Method of Administration. Proceedings of the European Society of Drug Toxicity, 2 : 15.
- Wright G. 1958. An Introduction to Pathology. 3 rd. ed. London, Logmans Greens and Company.
- Yuita, K.M Nakashimada, Akhmad H, Sismiyati R and Irwan N, 1982. Analytical Method for Cadmium in Soil and Crop. Indonesia Joint Research Project, Japan.
- Zimmerman H.J, 1982. Chemical Hepatic Injury and Its Detection. In : *Toxicology of the liver*. Eds. GL Plaa and WR Hewitt. New York : Raven Press.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Konversi Perhitungan Dosis untuk Berbagai Jenis Hewan dan Manusia (Laurence & Bacharach, 1964)

Hewan	Mencit 20 g	Tikus 200 g	Marmot 400 g	Kelinci 1,5 kg	Kucing 2 kg	Kera 4 kg	Anjing 12 kg	Manusia 70 kg
Mencit 20 g	1,0	7,0	12,25	27,8	29,7	64,1	124,2	387,9
Tikus 200 g	0,14	1,0	1,74	3,9	4,2	9,2	17,8	56,0
Marmot 400 g	0,08	0,57	1,0	2,25	2,4	5,2	10,2	31,5
Kelinci 1,5 kg	0,04	0,25	0,44	1,0	1,08	2,4	4,5	14,2
Kucing 2 kg	0,03	0,23	0,41	0,92	1,0	2,2	4,1	13,0
Kera 4 kg	0,016	0,11	0,19	0,42	0,45	1,0	1,9	6,1
Anjing 12 kg	0,008	0,06	0,10	0,22	0,24	0,52	1,0	3,1
Manusia 70 kg	0,0026	0,018	0,031	0,07	0,076	0,16	0,32	1,0

Cara Perhitungan Dosis

L D₅₀ tikus = 300mg / kg BB tikus

Dosis perlakuan = 0 ; 75 ; 100 ; 125 ; dan 150 mg kg BB tikus

Dosis per kg BB tikus = 75 mg (75 mg/kg BB tikus)

Dosis tikus 200 g = $75 \times \frac{200}{1.000} = \frac{15.000}{1.000} = 15$ mg

Dosis Mencit 20 g = $0,14 \times 15$ mg = 2,1 mg/20 gr mencit

Lampiran 2. Cara Pembuatan Preparat Histologis untuk Pengamatan Kelainan Hati dan Ginjal

1. Fiksasi

Setelah dilakukan penelitian, mencit dikorbankan untuk diambil hati dan ginjalnya selanjutnya difiksasi dengan larutan formalin 10% selama paling sedikit 24 jam. Kemudian hati dan ginjal dipotong sesuai dengan irisan yang diinginkan (1 x 0,5 x 0,5 cm), lalu dimasukkan kembali ke dalam larutan fiksasi.

2. Dehidrasi

Sebelum didehidrasi bahan dicuci terlebih dahulu dengan air kran yang mengalir selama setengah jam. Selanjutnya dilakukan dehidrasi dengan alkohol bertingkat mulai alkohol 60%, 70%, 80%, 95% dan alkohol absolut masing-masing selama setengah jam dengan jalan merendam.

3. Clearing

Setelah didehidrasi, selanjutnya bahan dimasukkan ke dalam campuran alkohol absolut dan xylol dengan perbandingan 1 : 1 selama setengah jam.

4. Embeding

Bahan yang telah diclearing kemudian dimasukkan ke dalam parafin cair I, II dan III masing-masing selama 1 jam dan ditempatkan pada oven yang bersuhu 60° C (di atas titik cair parafin).

5. Blocking

Setelah embeding selesai, bahan dimasukkan alat blok yang telah dipersiapkan dan dibiarkan selama kurang lebih dua hari agar parafin dalam blok menjadi padat.

6. Sectioning

Selanjutnya bahan dipotong dengan mikroton dengan ketebalan irisan $\pm 3-5$ μm . Bahan yang tipis ini kemudian diletakkan pada gelas obyek yang sebelumnya telah diolesi albumin untuk melekatkan bahan.

7. Staining

Setelah kering dalam temperatur kamar, preparat kemudian dimasukkan ke dalam campuran xylol-alkohol absolut dengan perbandingan 3 : 1, 1 : 1 dan 1 : 3 masing-masing selama 2 menit. Kemudian preparat dimasukkan ke dalam larutan alkohol menurun mulai dari 95%, 80%, 70% dan 60%, masing-masing selama 1 menit. Setelah itu baru dilakukan pewarnaan dengan metode pewarnaan Hemotoksilin-eosin. Pewarnaan dilakukan dengan larutan hemotoksilin selama 3 menit, lalu dicuci dengan alir mengalir selama 10 menit dan aquadest 10 menit. Preparat lalu dipindahkan ke dalam alkohol bertingkat mulai dari alkohol 30%, 50% dan 70% masing-masing selama 1 menit. Kemudian dilakukan pengecatan pembanding (Counter Stain) dengan 0,5% eosin dalam alkohol 70% selama 20 menit. Setelah itu preparat lalu dimasukkan ke dalam :

- Alkohol 60%, 70%, 80%, 95% dan alkohol absolut masing-masing selama 1 menit.
- Campuran xylol-alkohol dengan perbandingan 1 : 3, 1 : 1 dan 3 : 1 masing-masing selama 2 menit.
- Xylol murni selama 5 menit yang dilakukan sebanyak 2 kali.

Terakhir preparat diangkat dari xylol lalu bersihkan dan tutup dengan gelas penutup dengan menggunakan bahan perekat canada balsem/entelan.

8. Langkah yang paling akhir adalah diberi label dan keringkan dalam suhu kamar. Setelah 24 jam kemudian siap untuk diamati.

Lampiran 3. Cara Pemeriksaan Preparat Histologis untuk Pengamatan Kelainan Hati dan Ginjal

Pemeriksaan preparat histologis dilakukan dengan cara mengamati terjadinya perubahan pada lima lapang pandang secara acak pada setiap preparat hati dan ginjal. Kriteria penilaian pemeriksaan histopatologis hati dan ginjal ditentukan berdasarkan tingkat keparahan yang terjadi dan diberi skor, yaitu :

- Nilai 0 : apabila secara makroskopis tidak ditemukan perubahan patologis.
- Nilai 1 : apabila $\frac{1}{4}$ lapang pandang mengalami perubahan patologis.
- Nilai 2 : apabila $\frac{1}{2}$ lapang pandang mengalami perubahan patologis.
- Nilai 3 : apabila lebih dari $\frac{1}{2}$ lapang pandang mengalami perubahan patologis.

Selanjutnya nilai-nilai yang diperoleh dari lima lapang pandang dijumlahkan dan dibagi lima, sehingga diperoleh satu data hasil rata-rata tentang tingkat keparahan suatu jenis perubahan histopatologis. Hati (Kongesti, Perdarahan, Peradangan, Degenerasi dan Nekrosis) dan Ginjal (Kongesti, Peradangan, Degenerasi Tubuler, Glomerulonefritis dan Nekrosis Tubuler Akut/ATN).

Lampiran 4. Mean Rank Hasil Perubahan Histopatologis Hati

Perubahan	Dosis	N	Mean Rank		
			L ₁	L ₂	L ₃
KONGESTI	D ₀	6	6.17	5.00	8.17
	D ₁	6	12.67	15.00	11.50
	D ₂	6	17.00	15.00	16.17
	D ₃	6	20.83	19.17	20.83
	D ₄	6	20.83	23.33	20.83
	Total	30			
PERDARAHAN	D ₀	6	10.00	7.50	4.50
	D ₁	6	10.00	12.50	14.50
	D ₂	6	15.00	17.50	19.50
	D ₃	6	20.00	17.50	19.50
	D ₄	6	22.50	22.50	19.50
	Total	30			
PERADANGAN	D ₀	6	9.50	4.50	3.50
	D ₁	6	14.50	14.50	16.00
	D ₂	6	17.00	19.50	16.00
	D ₃	6	17.00	19.50	17.83
	D ₄	6	19.50	19.50	24.17
	Total	30			
DEGENERASI	D ₀	6	7.50	5.50	3.50
	D ₁	6	11.50	7.83	10.50
	D ₂	6	15.50	19.17	18.50
	D ₃	6	21.83	22.50	22.50
	D ₄	6	21.17	22.50	22.50
	Total	30			
NEKROSIS	D ₀	6	11.50	6.50	3.50
	D ₁	6	11.50	9.17	9.50
	D ₂	6	17.17	15.17	21.50
	D ₃	6	20.17	20.17	21.50
	D ₄	6	17.17	26.50	21.50
	Total	30			

Lampiran 5. Ranking Hasil Perubahan Kongesti Hati

DOSIS	ULANGAN	Ranking		
		L ₁	L ₂	L ₃
D ₀	1	4.0	3.0	11.5
	2	4.0	15.0	11.5
	3	4.0	3.0	11.5
	4	4.0	3.0	11.5
	5	4.0	3.0	11.5
	6	17.0	3.0	11.5
D ₁	1	4.0	15.0	11.5
	2	17.0	15.0	11.5
	3	17.0	15.0	11.5
	4	4.0	15.0	11.5
	5	17.0	15.0	11.5
	6	17.0	15.0	11.5
D ₂	1	17.0	15.0	25.5
	2	17.0	15.0	11.5
	3	17.0	15.0	11.5
	4	17.0	15.0	25.5
	5	17.0	15.0	11.5
	6	17.0	15.0	11.5
D ₃	1	28.5	15.0	25.5
	2	17.0	27.5	25.5
	3	17.0	15.0	11.5
	4	28.5	15.0	11.5
	5	17.0	27.5	25.5
	6	17.0	15.0	25.5
D ₄	1	17.0	27.5	11.5
	2	17.0	27.5	25.5
	3	28,5	15.0	25.5
	4	17.0	27.5	25.5
	5	28.5	27.5	25.5
	6	17.0	15.0	11.5

Lampiran 6. Ranking Hasil Perubahan Perdarahan Hati

DOSIS	ULANGAN	Ranking		
		L ₁	L ₂	L ₃
D ₀	1	10.0	7.5	4.5
	2	10.0	7.5	4.5
	3	10.0	7.5	4.5
	4	10.0	7.5	4.5
	5	10.0	7.5	4.5
	6	10.0	7.5	4.5
D ₁	1	10.0	22.5	19.5
	2	10.0	7.5	19.5
	3	10.0	7.5	19.5
	4	10.0	22.5	19.5
	5	10.0	7.5	4.5
	6	10.0	7.5	4.5
D ₂	1	25.0	22.5	19.5
	2	10.0	22.5	19.5
	3	10.0	22.5	19.5
	4	25.0	22.5	19.5
	5	10.0	7.5	19.5
	6	10.0	7.5	19.5
D ₃	1	10.0	7.5	19.5
	2	25.0	22.5	19.5
	3	25.0	22.5	19.5
	4	25.0	22.5	19.5
	5	25.0	22.5	19.5
	6	10.0	7.5	19.5
D ₄	1	10.0	22.5	19.5
	2	25.0	22.5	19.5
	3	25.0	22.5	19.5
	4	25.0	22.5	19.5
	5	25.0	22.5	19.5
	6	25.0	22.5	19.5

Lampiran 7. Ranking Hasil Perubahan Peradangan Hati

DOSIS	ULANGAN	Ranking		
		L ₁	L ₂	L ₃
D ₀	1	9.5	4.5	3.5
	2	9.5	4.5	3.5
	3	9.5	4.5	3.5
	4	9.5	4.5	3.5
	5	9.5	4.5	3.5
	6	9.5	4.5	3.5
D ₁	1	9.5	19.5	16.0
	2	24.5	19.5	16.0
	3	9.5	19.5	16.0
	4	9.5	19.5	16.0
	5	24.5	4.5	16.0
	6	9.5	4.5	16.0
D ₂	1	24.5	19.5	16.0
	2	24.5	19.5	16.0
	3	9.5	19.5	16.0
	4	9.5	19.5	16.0
	5	24.5	19.5	16.0
	6	9.5	19.5	16.0
D ₃	1	24.5	19.5	16.0
	2	24.5	19.5	16.0
	3	24.5	19.5	16.0
	4	9.5	19.5	27.0
	5	9.5	19.5	16.0
	6	9.5	19.5	16.0
D ₄	1	24.5	19.5	27.0
	2	24.5	19.5	29.5
	3	9.5	19.5	16.0
	4	9.5	19.5	27.0
	5	24.5	19.5	29.5
	6	24.5	19.5	16.0

Lampiran 8. Ranking Hasil Perubahan Degenerasi Hati

DOSIS	ULANGAN	Ranking		
		L ₁	L ₂	L ₃
D ₀	1	7.5	5.5	3.5
	2	7.5	5.5	3.5
	3	7.5	5.5	3.5
	4	7.5	5.5	3.5
	5	7.5	5.5	3.5
	6	7.5	5.5	3.5
D ₁	1	7.5	5.5	10.5
	2	7.5	5.5	10.5
	3	19.5	12.5	10.5
	4	7.5	5.5	10.5
	5	7.5	5.5	10.5
	6	19.5	12.5	10.5
D ₂	1	19.5	22.5	10.5
	2	19.5	22.5	22.5
	3	7.5	12.5	22.5
	4	7.5	22.5	10.5
	5	19.5	22.5	22.5
	6	19.5	12.5	22.5
D ₃	1	19.5	22.5	22.5
	2	19.5	22.5	22.5
	3	26.5	22.5	22.5
	4	19.5	22.5	22.5
	5	19.5	22.5	22.5
	6	26.5	22.5	22.5
D ₄	1	29.5	22.5	22.5
	2	7.5	22.5	22.5
	3	26.5	22.5	22.5
	4	26.5	22.5	22.5
	5	7.5	22.5	22.5
	6	29.5	22.5	22.5

Lampiran 9. Ranking Hasil Perubahan Nekrosis Hati

DOSIS	ULANGAN	Ranking		
		L ₁	L ₂	L ₃
D ₀	1	11.5	6.5	3.5
	2	11.5	6.5	3.5
	3	11.5	6.5	3.5
	4	11.5	6.5	3.5
	5	11.5	6.5	3.5
	6	11.5	6.5	3.5
D ₁	1	11.5	6.5	9.5
	2	11.5	6.5	9.5
	3	11.5	14.5	9.5
	4	11.5	6.5	9.5
	5	11.5	6.5	9.5
	6	11.5	14.5	9.5
D ₂	1	11.5	6.5	21.5
	2	11.5	19.5	21.5
	3	28.5	19.5	21.5
	4	11.5	6.5	21.5
	5	28.5	19.5	21.5
	6	11.5	19.5	21.5
D ₃	1	11.5	19.5	21.5
	2	24.5	26.5	21.5
	3	24.5	14.5	21.5
	4	24.5	19.5	21.5
	5	24.5	26.5	21.5
	6	11.5	14.5	21.5
D ₄	1	11.5	26.5	21.5
	2	11.5	26.5	21.5
	3	28.5	26.5	21.5
	4	28.5	26.5	21.5
	5	11.5	26.5	21.5
	6	11.5	26.5	21.5

Lampiran 10. Mean Rank Hasil Perubahan Histopatologis Ginjal

Perubahan	Dosis	N	Mean Rank		
			L ₁	L ₂	L ₃
KONGESTI	D ₀	6	11.50	6.50	7.50
	D ₁	6	11.50	14.00	17.50
	D ₂	6	14.00	19.00	17.50
	D ₃	6	16.50	19.00	17.50
	D ₄	6	24.00	19.00	17.50
	Total	30			
PERADANGAN	D ₀	6	5.00	3.50	3.50
	D ₁	6	14.67	17.00	15.50
	D ₂	6	17.08	17.00	17.50
	D ₃	6	19.50	17.00	19.50
	D ₄	6	21.25	23.00	21.50
	Total	30			
DEGENERASI TUBULI GINJAL	D ₀	6	3.50	3.50	3.50
	D ₁	6	16.50	15.50	13.00
	D ₂	6	16.50	17.50	18.00
	D ₃	6	20.50	19.50	19.83
	D ₄	6	20.50	21.50	23.17
	Total	30			
GLOMERULO NEFRITIS	D ₀	6	12.50	8.00	7.50
	D ₁	6	12.50	8.00	7.50
	D ₂	6	17.50	14.75	15.83
	D ₃	6	17.50	22.75	22.67
	D ₄	6	17.50	24.00	24.00
	Total	30			
NEKROSIS	D ₀	6	12.50	7.00	3.50
	D ₁	6	12.50	12.00	16.83
	D ₂	6	17.50	14.00	18.50
	D ₃	6	17.50	22.00	16.83
	D ₄	6	18.50	22.00	21.83
	Total	30			

Lampiran 11. Ranking Hasil Perubahan Kongesti Ginjal

DOSIS	ULANGAN	Ranking		
		L ₁	L ₂	L ₃
D ₀	1	9.0	4.0	17.5
	2	9.0	4.0	2.5
	3	9.0	4.0	2.5
	4	9.0	4.0	17.5
	5	24.0	4.0	2.5
	6	9.0	19.0	2.5
D ₁	1	9.0	19.0	17.5
	2	9.0	19.0	17.5
	3	9.0	4.0	17.5
	4	9.0	19.0	17.5
	5	24.0	4.0	17.5
	6	9.0	19.0	17.5
D ₂	1	9.0	19.0	17.5
	2	9.0	19.0	17.5
	3	24.0	19.0	17.5
	4	24.0	19.0	17.5
	5	9.0	19.0	17.5
	6	9.0	19.0	17.5
D ₃	1	24.0	19.0	17.5
	2	24.0	19.0	17.5
	3	24.0	19.0	17.5
	4	9.0	19.0	17.5
	5	9.0	19.0	17.5
	6	9.0	19.0	17.5
D ₄	1	24.0	19.0	17.5
	2	24.0	19.0	17.5
	3	24.0	19.0	17.5
	4	24.0	19.0	17.5
	5	24.0	19.0	17.5
	6	24.0	19.0	17.5

Lampiran 12. Ranking Hasil Perubahan Peradangan Ginjal

DOSIS	ULANGAN	Ranking		
		L ₁	L ₂	L ₃
D ₀	1	5.0	3.5	3.5
	2	5.0	3.5	3.5
	3	5.0	3.5	3.5
	4	5.0	3.5	3.5
	5	5.0	3.5	3.5
	6	5.0	3.5	3.5
D ₁	1	19.5	17.0	15.5
	2	5.0	17.0	15.5
	3	19.5	17.0	15.5
	4	5.0	17.0	15.5
	5	19.5	17.0	15.5
	6	19.5	17.0	15.5
D ₂	1	5.0	17.0	27.5
	2	19.5	17.0	15.5
	3	19.5	17.0	15.5
	4	19.5	17.0	15.5
	5	19.5	17.0	15.5
	6	19.5	17.0	15.5
D ₃	1	19.5	17.0	15.5
	2	19.5	17.0	15.5
	3	19.5	17.0	27.5
	4	19.5	17.0	15.5
	5	19.5	17.0	27.5
	6	19.5	17.0	15.5
D ₄	1	30.0	29.0	15.5
	2	19.5	29.0	15.5
	3	19.5	17.0	15.5
	4	19.5	17.0	27.5
	5	19.5	17.0	27.5
	6	19.5	29.0	27.5

Lampiran 13. Ranking Hasil Perubahan Degenerasi Tubulus Ginjal

DOSIS	ULANGAN	Ranking		
		L ₁	L ₂	L ₃
D ₀	1	3.5	3.5	3.5
	2	3.5	3.5	3.5
	3	3.5	3.5	3.5
	4	3.5	3.5	3.5
	5	3.5	3.5	3.5
	6	3.5	3.5	3.5
D ₁	1	16.5	15.5	13.0
	2	16.5	15.5	13.0
	3	16.5	15.5	13.0
	4	16.5	15.5	13.0
	5	16.5	15.5	13.0
	6	16.5	15.5	13.0
D ₂	1	16.5	15.5	23.0
	2	16.5	15.5	23.0
	3	16.5	27.5	23.0
	4	16.5	15.5	13.0
	5	16.5	15.5	13.0
	6	16.5	15.5	13.0
D ₃	1	16.5	15.5	23.0
	2	16.5	15.5	13.0
	3	28.5	27.5	28.5
	4	16.5	15.5	28.5
	5	28.5	15.5	13.0
	6	16.5	27.5	13.0
D ₄	1	16.5	27.5	23.0
	2	16.5	27.5	23.0
	3	28.5	15.5	28.5
	4	28.5	15.5	28.5
	5	16.5	27.5	13.0
	6	16.5	15.5	23.0

MILIK
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA

Lampiran 14. Ranking Hasil Perubahan Glomerulusnefritis Ginjal

DOSIS	ULANGAN	Ranking		
		L ₁	L ₂	L ₃
D ₀	1	12.5	8.0	7.5
	2	12.5	8.0	7.5
	3	12.5	8.0	7.5
	4	12.5	8.0	7.5
	5	12.5	8.0	7.5
	6	12.5	8.0	7.5
D ₁	1	12.5	8.0	7.5
	2	12.5	8.0	7.5
	3	12.5	8.0	7.5
	4	12.5	8.0	7.5
	5	12.5	8.0	7.5
	6	12.5	8.0	7.5
D ₂	1	27.5	21.5	20.0
	2	12.5	21.5	7.5
	3	12.5	8.0	20.0
	4	27.5	21.5	20.0
	5	12.5	8.0	7.5
	6	12.5	8.0	20.0
D ₃	1	12.5	21.5	20.0
	2	12.5	21.5	20.0
	3	27.5	29.0	28.0
	4	27.5	21.5	20.0
	5	12.5	21.5	20.0
	6	12.5	21.5	
D ₄	1	12.5	21.5	20.0
	2	27.5	29.0	28.0
	3	12.5	21.5	20.0
	4	12.5	21.5	28.0
	5	27.5	29.0	28.0
	6	12.5	21.5	20.0

Lampiran 15. Ranking Hasil Perubahan Nekrosis Tubuler Akut Ginjal

DOSIS	ULANGAN	Ranking		
		L ₁	L ₂	L ₃
D ₀	1	12.5	7.0	3.5
	2	12.5	7.0	3.5
	3	12.5	7.0	3.5
	4	12.5	7.0	3.5
	5	12.5	7.0	3.5
	6	12.5	7.0	3.5
D ₁	1	12.5	7.0	13.5
	2	12.5	7.0	13.5
	3	12.5	17.0	23.5
	4	12.5	17.0	13.5
	5	12.5	17.0	13.5
	6	12.5	7.0	23.5
D ₂	1	12.5	7.0	13.5
	2	12.5	7.0	13.5
	3	26.5	29.5	28.5
	4	12.5	29.5	28.5
	5	12.5	7.0	13.5
	6	26.5	7.0	13.5
D ₃	1	12.5	24.5	13.5
	2	12.5	24.5	13.5
	3	29.5	17.0	23.5
	4	12.5	24.5	13.5
	5	12.5	24.5	13.5
	6	29.5	17.0	23.5
D ₄	1	12.5	17.0	13.5
	2	27.5	24.0	23.5
	3	12.5	24.0	28.5
	4	12.5	24.0	13.5
	5	27.5	24.0	23.5
	6	12.5	17.0	28.5