

**SKRIPSI**

**PENGARUH PEMBERIAN PERASAN BAWANG PUTIH (*Allium sativum*)  
SEBAGAI PENCEGAHAN KERACUNAN KADMIUM KLORIDA ( $\text{CdCl}_2$ )  
TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI GINJAL  
TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)**



**OLEH :**

**FALIA HARDIYANTO**

**TULUNGAGUNG-JAWA TIMUR**

**FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN**

**UNIVERSITAS AIRLANGGA**

**SURABAYA**

**2001**

PENGARUH PEMBERIAN PERASAN BAWANG PUTIH (Zingiber officinale)  
SEBAGAI BENCERAHAN KERACUNAN KADMIUM KLORIDA (CdCl<sub>2</sub>)  
TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI BUNYAL  
TIKUS PUTIH (Rattus norvegicus)



OLEH :

FALIA HARDIYANTO

RUMIT AWAL-JAWA TIMUR

FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN

UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURABAYA

2001

**PENGARUH PEMBERIAN PERASAN BAWANG PUTIH (*Allium sativum*)  
SEBAGAI PENCEGAHAN KERACUNAN KADMIUM KLORIDA ( $\text{CdCl}_2$ )  
TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI GINJAL  
TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)**

Skripsi sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar

Sarjana Kedokteran Hewan

pada

Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Airlangga

Oleh :

FALIA HARDIYANTO

NIM. 069412114

Menyetujui,

Komisi Pembimbing,



Drh. E. Djoko Poetranto, M.S.  
Pembimbing Pertama



Achmad Sadik, DTAH&P, Drh.  
Pembimbing Kedua

Setelah mempelajari dan menguji dengan sungguh-sungguh, kami berpendapat bahwa tulisan ini baik ruang lingkup maupun kualitasnya dapat diajukan sebagai skripsi untuk memperoleh gelar SARJANA KEDOKTERAN HEWAN.

Menyetujui,

Panitia Penguji,



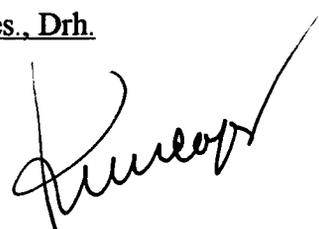
Hani Plumeriastuti, M.Kes., Drh.

Ketua



Iwan Sahrial, M.S., Drh.

Sekretaris



Kuncoro Puguh S., M.Kes., Drh.

Anggota



Drh. E. Djoko Poetranto, M.S.

Anggota



Achmad Sadik, DTAH&P, Drh.

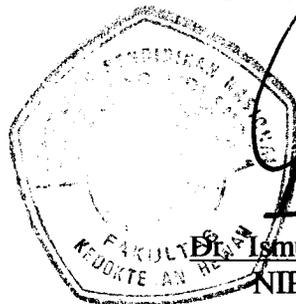
Anggota

Surabaya, 20 April 2001

Fakultas Kedokteran Hewan,

Universitas Airlangga,

Dekan,



Dr. Ismudiono, M.S., Drh.

NIP. 130687297

PENGARUH PEMBERIAN PERASAN BAWANG PUTIH (*Allium sativum*)  
SEBAGAI PENCEGAHAN KERACUNAN KADMIUM KLOORIDA ( $\text{CdCl}_2$ )  
TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI GINJAL  
TIKUS PUTIH (*Rattus Norvegicus*)

Falia Hardiyanto

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh bawang putih (*Allium sativum*) dalam bentuk perasan yang diberikan satu jam sebelum injeksi kadmium klorida ( $\text{CdCl}_2$ ) dibandingkan dengan pemberian air perasan bawang putih maupun injeksi  $\text{CdCl}_2$  saja serta untuk mengetahui dosis pemberian air perasan bawang putih yang memberikan hasil terbaik dalam pencegahan kerusakan sel-sel ginjal tikus putih karena injeksi  $\text{CdCl}_2$ .

Hewan coba yang digunakan adalah 30 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan berumur dua bulan dengan berat badan rata-rata 200 g yang dibagi dalam enam kelompok perlakuan, masing-masing berjumlah lima ekor. Enam kelompok perlakuan tersebut adalah perlakuan kontrol (P1); perlakuan dengan pemberian 0,1 cc air perasan bawang putih (P2); perlakuan dengan pemberian 1 cc larutan 1 mg/kg  $\text{CdCl}_2$  (P3); perlakuan dengan pemberian 0,05 cc air perasan bawang putih dan 1 cc larutan 1 mg/kg  $\text{CdCl}_2$  (P4); perlakuan dengan pemberian 0,1 cc air perasan bawang putih dan 1 cc larutan 1 mg/kg  $\text{CdCl}_2$  (P5); perlakuan dengan pemberian 0,2 cc air perasan bawang putih dan 1 cc larutan 1 mg/kg  $\text{CdCl}_2$  (P6). Pemberian air perasan bawang putih dilakukan secara per oral selama 28 hari dengan masing-masing terlebih dahulu dilarutkan dalam NaCl fisiologis sampai 1 cc.  $\text{CdCl}_2$  diberikan secara injeksi sub kutan (SC) selama tujuh hari dan dilakukan satu jam sebelum pemberian perasan bawang putih.

Rancangan penelitian yang digunakan adalah Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan ulangan sama tiap perlakuan. Data yang diperoleh dianalisis dengan menggunakan Uji Kruskal Wallis dan dilanjutkan dengan uji Z.

Hasil penelitian yang diamati adalah perubahan histopatologi organ ginjal. Analisis statistik menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang nyata diantara perlakuan P3, P4, P5 dan P6 ( $P > 0,05$ ) sehingga dapat disimpulkan bahwa pemberian air perasan bawang putih pada dosis 0,05; 0,1 dan 0,2 cc per hari tidak terbukti dapat mencegah terjadinya kerusakan sel-sel ginjal tikus putih karena  $\text{CdCl}_2$ .

## KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah, Tuhan semesta alam, yang Maha Pemurah lagi Maha Penyayang, karena berkat perkenan-Nyalah maka penelitian dan penyusunan makalah skripsi ini dapat berlangsung dengan baik.

Penyusunan makalah skripsi ini didasarkan pada penelitian mengenai pengaruh pemberian perasan bawang putih (*Allium sativum*) sebagai pencegahan keracunan kadmium klorida ( $CdCl_2$ ) terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*).

Dengan penuh rasa hormat, penulis menyampaikan rasa terima kasih kepada Bapak Drh. E. Djoko Poetranto, M.S. sebagai pembimbing pertama dan Bapak Achmad Sadik, DTAH&P, Drh sebagai pembimbing kedua, yang telah bersedia meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, pengarahan dan saran yang berguna dalam penyusunan makalah skripsi ini.

Demikian pula penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Bapak Dr. Ismudiono, M.S., Drh selaku Dekan Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya;
2. Bapak dan ibu dosen pengajar di Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya;
3. Bapak Dirman dari Balai Laboratorium Kesehatan Surabaya;

4. Segenap keluarga penulis atas kasih sayang, pengertian, pengorbanan, kesabaran, dukungan dan doa yang telah diberikan selama ini;
5. Fitria Dewi atas persahabatan kami selama bertahun-tahun;
6. Mahasiswa-mahasiswi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya angkatan 1994 dan 1995 atas semua bantuan dan doanya;
7. Teman-teman di Griya Salsabilaa;
8. Agung, Annisa, Arif, Benny, Dadang, Novie dan semua sahabatku dimanapun berada, terima kasih karena telah membuat segalanya terasa lebih mudah untuk dijalani;
9. Semua pihak yang telah membantu penulis dan tidak dapat disebutkan satu-persatu, semoga Allah SWT membalasnya dengan yang lebih baik.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan makalah skripsi ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu kritik dan saran yang diberikan sangat diharapkan demi perbaikan makalah ini.

Akhir kata penulis berharap semoga usaha yang kecil ini dapat memberikan sumbangan informasi untuk pengembangan penelitian di masa yang akan datang.

Surabaya, Maret 2001

Penulis

## DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR TABEL .....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
<b>BAB I. PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
I.1. Latar Belakang Penelitian.....	1
I.2. Perumusan Masalah.....	5
I.3. Landasan Teori .....	5
I.4. Hipotesa Penelitian .....	6
I.5. Tujuan Penelitian.....	7
I.6. Manfaat Hasil Penelitian.....	7
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>8</b>
II.1. Tinjauan Tentang Bawang Putih ( <i>Allium sativum</i> ) .....	8
II.1.1. Klasifikasi Bawang Putih .....	8
II.1.2. Asal Nama Bawang Putih.....	9
II.1.3. Sinonim dan Nama-nama Daerah untuk Bawang Putih.....	9
II.1.4. Morfologi dan Habitat Bawang Putih.....	9
II.1.5. Kandungan Bawang Putih .....	10
II.1.6. Manfaat Bawang Putih .....	12
II.2. Tinjauan Tentang Kadmium (Cd).....	14
II.2.1. Sumber Kadmium.....	14

II.2.2.	Sifat Kimia dan Fisika Kadmium .....	14
II.2.3.	Penggunaan Kadmium.....	15
II.2.4.	Jalur Kontaminasi Kadmium.....	16
II.2.5.	Metabolisme dan Mekanisme Aksi Kadmium.....	17
II.2.5.a.	Metabolisme Kadmium.....	17
II.2.5.b.	Mekanisme Aksi Kadmium .....	19
II.2.6.	Toksisitas Kadmium.....	20
II.2.6.a.	Toksisitas Akut Kadmium .....	20
II.2.6.b.	Toksisitas Kronis Kadmium .....	21
II.2.7.	Pengobatan Keracunan Kadmium .....	22
II.3.	Tinjauan Tentang Ginjal.....	24
II.3.1.	Gambaran Umum Ginjal .....	24
II.3.2.	Anatomi dan Fisiologi Nefron.....	26
II.3.2.a.	Anatomi Nefron.....	26
II.3.2.b.	Fisiologi Nefron.....	30
II.4.	Tinjauan Tentang Tikus Putih ( <i>Rattus norvegicus</i> ).....	32
II.4.1.	Gambaran Umum Tikus Putih.....	32
II.4.2.	Tikus Putih Sebagai Hewan Coba Toksikologi .....	32
II.4.3.	Metabolisme Xenobiotik Pada Tikus Putih .....	34
<b>BAB III.</b>	<b>MATERI DAN METODE.....</b>	<b>36</b>
III.1.	Tempat dan Waktu Penelitian.....	36
III.2.	Materi Penelitian.....	36
III.2.1.	Hewan Percobaan.....	36

III.2.2.	Bahan Penelitian.....	36
III.2.3.	Alat Penelitian.....	37
III.3.	Metode Penelitian.....	37
III.3.1.	Jenis Penelitian.....	37
III.3.2.	Persiapan Penelitian.....	37
III.3.2.a.	Persiapan Tikus Putih.....	37
III.3.2.b.	Pembuatan Air Perasan Bawang Putih.....	38
III.3.2.c.	Pembuatan Larutan Kadmium Klorida (CdCl <sub>2</sub> ).....	38
III.3.3.	Perlakuan Penelitian.....	39
III.3.4.	Pengambilan Organ untuk Pembuatan Preparat Histopatologi.....	40
III.4.	Perubahan yang Diamati.....	40
III.5.	Kriteria Pemeriksaan Preparat Histopatologi.....	40
III.6.	Rancangan Percobaan dan Analisis Data.....	42
BAB IV.	HASIL PENELITIAN.....	43
BAB V.	PEMBAHASAN.....	48
BAB VI.	KESIMPULAN DAN SARAN.....	54
	RINGKASAN.....	56
	DAFTAR PUSTAKA.....	59
	LAMPIRAN.....	64

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Sifat Kimia dan Fisika Unsur Kadmium (Cd) dan Beberapa Senyawanya.....	15
2. Nilai Skor Perubahan Histopatologi.....	41
3. Data Hasil Penelitian.....	44

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Ekstraksi Bawang Putih.....	11
2. Gambaran Umum Sistem Urinaria.....	25
3. Nefron.....	30
4. Foto Preparat Histopatologi Ginjal Tikus Putih ( <i>Rattus norvegicus</i> ) Perlakuan dengan Pemberian 1 cc Larutan 1 mg/kg CdCl <sub>2</sub> (P3).....	70
5. Foto Preparat Histopatologi Ginjal Tikus Putih ( <i>Rattus norvegicus</i> ) Perlakuan dengan Pemberian 0,05 cc Air Perasan Bawang Putih ( <i>Allium sativum</i> ) dan 1 cc Larutan 1 mg/kg CdCl <sub>2</sub> (P4).....	71
6. Foto Preparat Histopatologi Ginjal Tikus Putih ( <i>Rattus norvegicus</i> ) Perlakuan dengan Pemberian 0,2 cc Air Perasan Bawang Putih ( <i>Allium sativum</i> ) dan 1 cc Larutan 1 mg/kg CdCl <sub>2</sub> (P6).....	72

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Penentuan Peringkat (Rank) Hasil Penelitian.....	64
2. Rank dan Nilai Skor Histopatologi Ginjal Hasil Penelitian.....	65
3. Analisa Data Hasil Penelitian.....	66

**BAB I**  
**PENDAHULUAN**

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **I.1. Latar Belakang Penelitian**

Sepanjang kehidupannya, manusia dikelilingi oleh berbagai senyawa kimia yang terdapat secara alami. Lingkungan tempat manusia hidup terdiri dari udara, air dan tanah yang mengandung senyawa kimia yang setiap saat dapat dihirup, dapat pula ditelan atau terpapar pada kulit. Aktivitas dalam kehidupan manusia juga menghasilkan bermacam jenis senyawa kimia yang dapat ikut berperan dalam menyebabkan gangguan kesehatannya, kecacatan, bahkan dapat terjadi kematian (Soediono, 2000).

Kadmium (Cd), salah satu unsur logam pembentuk senyawa kimia, merupakan logam asing bagi tubuh organisme. Tubuh sama sekali tidak membutuhkannya dalam proses metabolisme (Sax sebagaimana dikutip oleh Slamet, 1996).

Di alam, unsur Cd tercampur dengan seng (Zn) dan timah hitam atau timbal (Pb). Cd merupakan produk sampingan yang dihasilkan dari produksi Zn dan dapat dipisahkan dari Zn melalui proses destilasi dan elektrolisis. Cd juga dihasilkan dari penambangan dan peleburan tembaga (Cu) dan timah. Fosfat juga mengandung Cd sehingga pada pembuatan pupuk superfosfat juga didapatkan Cd sebagai produk sampingan (Caret *et al.*, 1993; Buell and Girard, 1994; Graef, 1994; Sjamsudin, 1995).

Dahulu Cd digunakan dalam pengobatan penyakit malaria dan sifilis (Slamet, 1996). Garam kadmium misalnya kadmium oksida (CdO) sering digunakan untuk pengobatan ascariasis pada ternak (Link, 1974).

Saat ini logam Cd terutama digunakan pada proses pelapisan (*electroplating*) besi dan baja untuk menghindari korosi. Senyawa Cd juga digunakan pada pembuatan baterai dan komponen elektronik. Kadmium sulfida (CdS) dan kadmium selenida digunakan sebagai bahan pewarna (pigmen) pada pembuatan barang dari plastik. Cd juga digunakan pada pembuatan keramik dan cat serta pada pembuatan pestisida (Buell *and* Girard, 1994; Slamet, 1996; WHO, 1996a).

Penggunaan elemen Cd ini telah meningkat selama abad terakhir sehingga limbah industri yang melibatkan unsur ini menyebabkan Cd mulai mencemari lingkungan. Cd telah ditemukan pada udara, tanah, tanaman, makanan dan air (WHO, 1984).

Cd bersifat toksik, dimana pemaparannya pada suatu organisme menyebabkan gangguan pada proses metabolisme normal. Cd merupakan logam beracun meskipun pada konsentrasi yang sangat rendah (Buell *and* Girard, 1994).

Cd yang telah masuk ke dalam tubuh sukar diekskresikan dan terutama terakumulasi dalam ginjal dan hati. Hasil otopsi pada tubuh masyarakat umum di Amerika Serikat menunjukkan adanya akumulasi Cd rata-rata sebesar 30 mg, dengan 33% terdapat dalam ginjal dan 14% dalam hati. Dosis letal Cd untuk manusia secara per oral diperkirakan sebesar 350 mg. Cd juga mempunyai kecenderungan untuk mengalami bioakumulasi dimana konsentrasinya meningkat menurut rantai makanan (Buell *and* Girard, 1994; Slamet, 1996; WHO, 1996a).

Keracunan Cd antara lain dapat menyebabkan keletihan yang luar biasa, gejala seperti influenza, sterilitas pada laki-laki, hipertensi, gangguan saluran pencernaan serta bersifat teratogenik dan karsinogenik (Link, 1974; Bailar *et al.*, 1989; Brady and Holum, 1993; Buell and Girard, 1994; Slamet, 1996).

Salah satu contoh kasus keracunan Cd yang terkenal terjadi di Jepang sekitar tahun 1950. Penyakit yang dikenal dengan sebutan '*itai-itai byo*' terjadi karena tercemarnya sungai oleh limbah penambangan Zn dan Pb. Penduduk yang memakan hasil pertanian yang diairi dengan air sungai tersebut mengalami sakit perut, diare, muntah, kerapuhan tulang serta mengalami kerusakan paru-paru, hati dan ginjal (Buell and Girard, 1994).

Toksistas logam berat seperti Cd disebabkan karena unsur ini berikatan dengan gugus sulfhidril (-SH) pada ligan tubuh yang esensial di antaranya enzim dan protein yang lain. Hal ini membuat enzim atau protein tersebut menjadi tidak aktif (Jones *et al.*, 1987; Buell and Girard, 1994; Sjamsudin, 1995).

Selama ini pengobatan untuk kasus keracunan logam berat ialah dengan 'terapi kelasi' (*chelation*) berupa pemberian suatu antagonis logam berat yang disebut 'kelator' (*chelator/chelating agent*) yaitu suatu agen untuk menggeser ikatan logam berat dengan ligan tubuh. Kelator akan berikatan dengan logam berat membentuk suatu 'kelat' (*chelate*) yang mudah diekskresikan keluar tubuh (Levine, 1975; Sjamsudin, 1995).

Kelator yang sering digunakan untuk kasus keracunan Cd antara lain adalah kalsium bisodium edetate ( $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$ ). Pada umumnya kelator juga bersifat toksik sehingga kelator alternatif yang aman sangat diperlukan (Cantilena *and* Klaassen, 1981).

Roser (1997) menyatakan bahwa pemberian bawang putih (*Allium sativum*) yang banyak mengandung unsur sulfur (S) dapat mengikat logam berat dalam tubuh.

Bawang putih merupakan tanaman yang banyak terdapat di Indonesia dengan harga relatif murah dan biasa digunakan sebagai bahan penyedap masakan. Bawang putih juga merupakan tanaman obat yang aman. Badan pengawasan obat di Amerika Serikat (*Federal Drug Administration/FDA*) menyatakan bahwa bawang putih praktis tidak beracun (*practically non-toxic*). Penelitian oleh Hie dkk. (1991) juga menunjukkan bahwa pemberian ekstrak bawang putih dosis tinggi tidak menyebabkan efek toksik.

Berdasarkan hal-hal tersebut, penulis ingin mengetahui efektivitas bawang putih sebagai pencegahan keracunan kadmium klorida ( $\text{CdCl}_2$ ) pada hewan coba. Hewan coba yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan berumur dua bulan sedangkan sampel yang diamati adalah ginjal.

## I.2. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah tersebut, permasalahan yang diajukan adalah:

1. Apakah pemberian air perasan bawang putih dengan dosis 0,05 cc; 0,1 cc dan 0,2 cc per hari satu jam sebelum injeksi sub kutan larutan kadmium klorida ( $\text{CdCl}_2$ ) 1 mg/kg berat badan selama tujuh hari dapat mencegah terjadinya kerusakan sel-sel ginjal tikus putih ?
2. Apakah pemberian air perasan bawang putih dengan dosis 0,05 cc; 0,1 cc dan 0,2 cc per hari dapat memberikan hasil yang berbeda dalam mencegah terjadinya kerusakan sel-sel ginjal tikus putih ?

## I.3. Landasan Teori

Logam berat kadmium (Cd) mampu berikatan dengan gugus sulfhidril (-SH) pada sistein dan kelompoknya, antara lain glutathion (Stokinger, 1981) sehingga keracunan Cd pada ginjal dapat menyebabkan terjadinya perubahan degeneratif pada sel-sel tubulus proksimal, dilatasi tubulus, perubahan interstisial dan adanya *cast* (Nordberg *et al.*, 1975).

Bawang putih (*Allium sativum*) memiliki banyak senyawa yang mengandung gugus -SH seperti glutathion, asam tiolaktat, sistin, sistein dan homosistein sehingga bawang putih dapat berfungsi sebagai kelator dengan cara berikatan dengan Cd membentuk kelat (Stokinger, 1981; Cha, 1987; Roser, 1997).

Komponen yang mengandung gugus -SH dalam bawang putih memiliki sifat larut dalam air serta memiliki afinitas terhadap logam berat yang sama besar dengan afinitas ligan tubuh terhadap logam berat sehingga bawang putih mampu berkompetisi dengan ligan tubuh dalam mengikat Cd dan kemudian mengeluarkannya dari dalam tubuh (Levine, 1975; Cha, 1987; Buell *and* Girard, 1994).

#### **I.4. Hipotesa Penelitian**

Hipotesa penelitian ini adalah :

1. Pemberian air perasan bawang putih dengan dosis 0,05 cc; 0,1 cc dan 0,2 cc per hari satu jam sebelum injeksi sub kutan larutan kadmium klorida ( $\text{CdCl}_2$ ) 1 mg/kg berat badan selama tujuh hari dapat mencegah terjadinya kerusakan sel-sel ginjal tikus putih.
2. Pemberian air perasan bawang putih dengan dosis 0,05 cc; 0,1 cc dan 0,2 cc per hari dapat memberikan hasil yang berbeda dalam mencegah terjadinya kerusakan sel-sel ginjal tikus putih.

### **I.5. Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk:

1. Mengetahui pengaruh bawang putih dalam bentuk perasan yang diberikan dengan dosis 0,05 cc; 0.1 cc dan 0,2 cc satu jam sebelum injeksi  $\text{CdCl}_2$  1 mg/kg berat badan selama tujuh hari dibandingkan dengan pemberian air perasan bawang putih maupun injeksi  $\text{CdCl}_2$  saja terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih.
2. Mengetahui dosis pemberian air perasan bawang putih yang memberikan hasil terbaik dalam pencegahan kerusakan sel-sel ginjal tikus putih karena injeksi  $\text{CdCl}_2$ .

### **I.6. Manfaat Hasil Penelitian**

Manfaat yang diharapkan dari hasil penelitian ini adalah memberikan informasi tentang pengaruh pemberian air perasan bawang putih serta dosis pemberian terbaik sebagai pencegah dan pelindung terhadap keracunan logam berat Cd pada hewan coba. Dari hasil penelitian ini juga diharapkan nantinya dapat diarahkan pemanfaatannya untuk manusia sehingga dapat menunjang pengembangan obat-obat tradisional yang telah ada.

## **BAB II**

# **TINJAUAN PUSTAKA**

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### II.1. Tinjauan Tentang Bawang Putih (*Allium sativum*)

##### II.1.1. Klasifikasi Bawang Putih

Sugati dan Huttapea (1991) menyatakan kedudukan bawang putih dalam klasifikasi tumbuhan sebagai berikut:

Kerajaan ( <i>kingdom</i> )	: <i>Plantae</i>
Divisi ( <i>divisio</i> )	: <i>Spermatophyta</i>
Sub divisi ( <i>sub-divisio</i> )	: <i>Angiospermae</i>
Kelas ( <i>class</i> )	: <i>Monocotyledonae</i>
Sub kelas ( <i>sub-class</i> )	: <i>Lilideae</i>
Ordo ( <i>orde</i> )	: <i>Liliales</i>
Keluarga/famili ( <i>familia</i> )	: <i>Liliaceae</i>
Genus	: <i>Allium</i>
Spesies	: <i>Allium sativum</i> , Linn.

Beberapa ahli botani menggolongkan bawang putih dalam famili *Amaryllidaceae* (Purseglove, 1985).

Genus *Allium* terdiri lebih dari 600 spesies yang tersebar di seluruh dunia (Roser, 1997).

### II.1.2. Asal Nama Bawang Putih

Nama bawang putih dalam Bahasa Inggris adalah '*garlic*'. Kata *garlic* berasal dari kata '*gar*' yang diperkirakan berasal dari kata Inggris kuno yang berarti 'tombak' atau 'ujung tombak', dan kata '*lic*' yang artinya 'umbi' atau 'bakung' (Roser, 1997).

Nama ilmiah bawang putih yaitu *Allium sativum* berasal dari kata '*all*' yang dalam Bahasa Celtic artinya 'berbau tidak sedap' (*smelly*) sedangkan '*sativum*' berarti 'tumbuh' (*grown, cultivated*) (Roser, 1997).

### II.1.3. Sinonim dan Nama-nama Daerah untuk Bawang Putih

Terdapat banyak nama sebutan untuk bawang putih. Di negara-negara Eropa nama lain untuk bawang putih diantaranya adalah *stinking rose* dan *poor man's treacle* (Roser, 1997).

Di Indonesia, hampir tiap daerah mempunyai sebutan yang berlainan untuk bawang putih. Nama-nama daerah untuk bawang putih antara lain *lasuna* (Batak), *dasun* (Minangkabau), *bawak pulak* (Tarakan), *bawang bodas* (Sunda), *bawang* (Jawa), *bhabang pote* (Madura), *kesuna* (Bali), *pia moputi* (Gorontalo), *lesuna kebo* (Makasar) dan *bawa davare* (Halmahera) (Sirait, 1983).

### II.1.4. Morfologi dan Habitat Bawang Putih

Tanaman bawang putih merupakan tanaman yang terdiri dari akar, daun dan bunga. Bawang putih adalah umbi, merupakan kelompok segmen (*bulb*).

Kelompok segmen tersebut terdiri dari beberapa segmen yang disebut 'siung' (*clove*) dilapisi kulit berupa membran (Purseglove, 1985).

Tanaman bawang putih dapat tumbuh dengan mudah. Bawang putih dapat tumbuh pada ketinggian tempat antara 600-1000 m di atas permukaan laut. Suhu terbaik yang diperlukan ialah 20-25<sup>0</sup> C.

Sifat tanah yang baik untuk pertumbuhan tanaman bawang putih ialah tanah yang gembur, mudah menyerap air, banyak mengandung bahan organik terutama kalium (K) dan memiliki derajat keasaman (pH) antara 6,5-7,5 (Samsudin, 1994).

#### **II.1.5. Kandungan Bawang Putih**

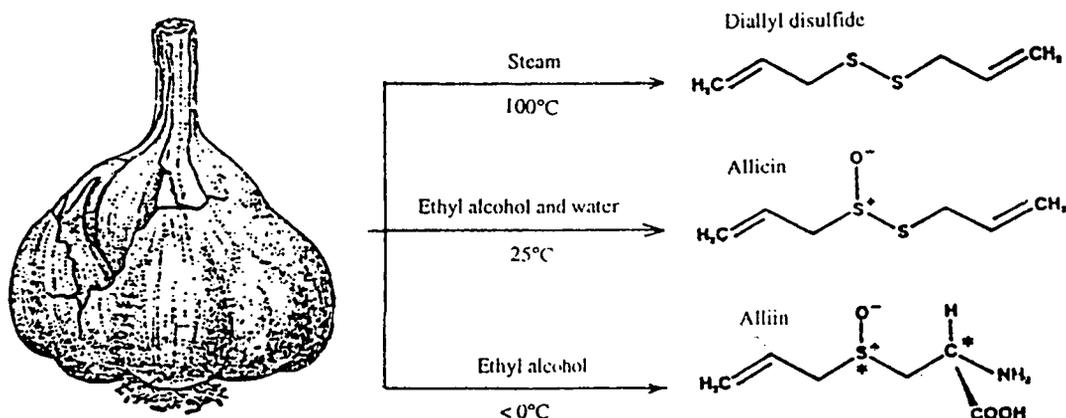
Bawang putih tersusun atas air (63%), karbohidrat (28%), protein (7%), serat kasar (0,8%), lemak (0,2%) dan abu (1,0%) (Purseglove, 1985).

Pada bawang putih yang masih utuh terdapat dua substansi yaitu 'aliin' (*alliin*) dan 'enzim aliinase' (Saynor, 1995). Aliin adalah asam amino yang mengandung unsur sulfur (S).

Jika sel-sel yang membentuk siung bawang putih dipotong atau dirusak, aliin dan enzim aliinase akan bereaksi membentuk 'alisin' (*allicin*). Alisin memiliki bau menyengat yang khas dan sifat yang tidak stabil. Hanya beberapa saat setelah terbentuk alisin mengalami degradasi yang tergantung pada temperatur. Semakin tinggi suhu, alisin akan semakin cepat terurai. Jika ditempatkan dalam pendingin, alisin bisa bertahan selama beberapa hari (Saynor, 1995; Roser, 1997)

Pada saat alisin terurai, alisin mengikat oksigen dari udara dan berubah menjadi minyak esensial (*essential oil, garlic oil, minyak bawang putih*) yaitu sulfida yang merupakan senyawa yang kaya akan sulfur. Sulfida yang terbentuk berjumlah lebih dari 70 macam dan sebagian besar diantaranya bersifat stabil, dengan struktur kimia yang tidak berubah. Bagian terbesar diantara sulfida-sulfida tersebut adalah dialil disulfida (*diallyldisulfide, DADS*) yang komposisinya mencapai 60% (Saynor, 1995; Sunarto dan Pikir, 1995; Roser, 1997).

Menurut Block (1985) bahan aktif yang terdapat pada bawang putih bisa diperoleh dengan cara ekstraksi. Jika bawang putih diekstraksi dengan etil alkohol maka akan didapatkan aliin. Pada pemanasan 25<sup>0</sup> C dengan etil alkohol dan air akan dihasilkan alisin. Jika bawang putih dikukus pada suhu 100<sup>0</sup> C akan dihasilkan dialil disulfida.



Gambar 1. Ekstraksi Bawang Putih

Sumber: Block, 1985

Imada yang dikutip oleh Manik Kumala Asri (1999) menyebutkan bahwa bawang putih memiliki dua kelompok komponen kimiawi yaitu komponen larut lemak dan komponen larut air. Komponen larut lemak meliputi komponen dengan gugus sulfida yang berbau menyengat dan kurang stabil dibanding komponen larut air. Yang termasuk komponen larut lemak diantaranya adalah dialil sulfida, dialil disulfida, dialil trisulfida dan alil metil trisulfida. Komponen larut air meliputi derivat sistein, termasuk S-alil sistein, S-alil merkapto sistein, metil sistein serta gama-glutamil sistein.

Komponen penting yang terkandung dalam bawang putih adalah sulfur (Sunarto dan Pikir, 1995). Bawang putih mengandung kuantitas yang berlimpah dari senyawa yang mengandung gugus disulfida (-S-S-) seperti dialil disulfida dan propil alil disulfida serta senyawa yang mengandung gugus sulfhidril (-SH) seperti glutathion, asam tiolaktat, sistin, sistein dan homosistein (Cha, 1987). Selain itu Shim yang dikutip oleh Cha (1987) menyebutkan bahwa ekstrak bawang putih juga mengandung dialil sulfida, dialil trisulfida, vitamin C dan logam besi (Fe), tembaga (Cu), Seng (Zn), kadmium (Cd), timbal (Pb) serta selenium (Se).

#### **II.1.6. Manfaat Bawang Putih**

Pushpendran (1980) menyatakan bahwa aliin dalam bawang putih bermanfaat bagi penderita penyakit jantung koroner. Menurut Nagae *et al.* (1994) aliin memiliki sifat hepatoprotektif dan anti tumor.

Sheela *and* Augusti (1992) menyatakan bahwa alin juga bermanfaat untuk penderita penyakit diabetes mellitus dan hiperkolesterolemia.

Pada mulanya alisin diyakini sebagai bahan aktif yang mampu mengobati berbagai macam penyakit. Saat ini telah ditemukan bahwa manfaat bawang putih bukan dari alisin melainkan dari produk yang dihasilkan oleh terurainya alisin yaitu sulfida (Saynor, 1995). Seperti yang disebutkan juga oleh Roser (1997) alisin bukanlah bahan aktif dalam bawang putih, hanya merupakan materi pemicu (prekursor) bahan aktif.

Senyawa sulfur yang terbentuk pada penguraian alisin yaitu sulfida bermanfaat untuk pengobatan berbagai macam penyakit. Tiap sulfida bereaksi secara berbeda terhadap tiap penyakit tertentu antara lain dialil monosulfida bersifat anti karsinogenik; dialil disulfida dan dialil trisulfida dapat menghambat agregasi platelet sedangkan dialil polisulfida terutama dialil tetrasulfida, dialil pentasulfida, dialil heksasulfida dan dialil heptasulfida merupakan antioksidan yang kuat. Dialil disulfida juga bermanfaat dalam pengobatan atherosklerosis dan merupakan bahan yang penting dalam terapi hiperlipidemia (Bordia *et al.*, 1978; Horie *et al.*, 1992; Sunarto dan Pikir, 1995).

Para peneliti di Jepang telah menemukan bahwa metil alil trisulfida (*methylallyltrisulfide*, MATS) efektif mengurangi kecenderungan penggumpalan trombosit. Efek DADS (dialil disulfida) bahkan kurang dari 10% efek MATS (Saynor, 1995; Roser, 1997).

Selain minyak esensial atau sulfida, bawang putih diketahui mengandung banyak mineral yang penting untuk kesehatan manusia terutama Se yang bersama vitamin C dan E berfungsi sebagai antioksidan (Saynor, 1995).

## **II.2. Tinjauan tentang Kadmium (Cd)**

### **II.2.1. Sumber Kadmium**

Unsur kadmium (Cd) pertama kali ditemukan oleh Stromyer pada tahun 1817 (Weeden, 1993). Secara alami tidak terdapat Cd bebas. Hanya satu mineral Cd yaitu kadmium sulfida (CdS) atau *greenockite* terdapat sebagai lapisan pada bijih seng sulfida (ZnS). Bijih seng (Zn) mengandung 0,2-0,3% Cd. Semua Cd dihasilkan dari peleburan bijih seng, timbal (Pb) dan tembaga (Cu). Sebagian besar diproduksi dari peleburan bijih seng, karena itu produksi Cd terutama tergantung pada produksi seng (Stokinger, 1981).

### **II.2.2. Sifat Kimia dan Fisika Kadmium**

Dalam sistem periodik unsur-unsur kimia, unsur kadmium (Cd) yang memiliki nomor atom 48 terletak pada periode lima golongan IIB (Jones *et al.*, 1987; Bloomfield *and* Stephens, 1996).

Secara fisik Cd merupakan zat padat (solid) yang lunak dan bersifat elektropositif. Cd umumnya mempunyai valensi 2+ dan senyawa yang paling umum adalah kadmium sulfida (CdS) (Stokinger, 1981).

Tabel 1. Sifat Kimia dan Fisika Unsur Kadmium (Cd) dan Beberapa Senyawanya

Bentuk	Berat Atom atau Berat Molekul	Titik Didih ( <sup>o</sup> C)	Titik Lebur ( <sup>o</sup> C)
Kadmium (Cd)	112,40	765-769	320,9
Kadmium oksida (CdO)	128,40	900-1000	<1426
Kadmium sulfida (CdS)	144,48	-	-
Dietil Kadmium [Cd(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> ]	170,52	64 (19)	-21
Kadmium klorida (CdCl <sub>2</sub> )	183,32	960	568
Kadmium sulfat (CdSO <sub>4</sub> )	208,46	-	1000
Kadmium nitrat [Cd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]	236,41	-	350

Sumber: Stokinger, 1981

### II.2.3. Penggunaan Kadmium

Penggunaan terbesar (50%) dari CdO dan CdCl<sub>2</sub> adalah untuk galvanisasi (*electroplating*), kemudian disusul untuk pembuatan campuran logam (*alloy*), pembuatan komponen elektronik dan pembuatan baterai nikel-kadmium (NiCad).

Barang-barang yang dilapisi Cd antara lain digunakan untuk komponen kendaraan bermotor, pesawat terbang, radio dan televisi.

Logam Cd dan Cd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> digunakan pada reaktor nuklir; CdS untuk pewarna dan Cd(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> untuk pembuatan tetraetil Pb (Stokinger, 1981).

#### **II.2.4. Jalur Kontaminasi Kadmium**

Berdasarkan keterangan dari Organisasi Kesehatan Dunia atau WHO (1984), jalur masuknya kadmium (Cd) ke dalam tubuh (*routes of exposure*) adalah melalui air minum, makanan, udara, rokok dan limbah industri.

Air pada umumnya mengandung Cd, tetapi pada konsentrasi yang sangat rendah. Penggunaan Cd pada berbagai industri juga menghasilkan limbah yang sebagian mencemari sungai dan sumber air minum lainnya.

Makanan merupakan sumber terbesar masuknya Cd ke dalam tubuh. Sebagian besar bahan makanan mengandung Cd walaupun dalam kadar yang rendah. Tanaman yang tumbuh pada tanah yang tercemar; yang diberi pupuk yang mengandung seng (Zn) atau fosfat; atau yang diairi dengan air yang tercemar menyebabkan konsentrasi Cd di dalamnya semakin meningkat. Begitu pula dengan daging dari hewan yang memakan tanaman atau meminum air yang terkontaminasi. Ikan yang hidup di air yang tercemar juga mengandung Cd dalam tubuhnya. Karena adanya kecenderungan Cd untuk mengalami bioakumulasi dimana konsentrasinya meningkat menurut rantai makanan, maka manusia yang memakan makanan tersebut di atas akan menyerap lebih banyak Cd (WHO, 1984).

Konsentrasi Cd pada udara umumnya cukup rendah, kecuali pada daerah yang udaranya tercemar industri yang melibatkan unsur Cd di dalamnya (WHO, 1984).

Cd terdapat pada tembakau, karena itu perokok mempunyai resiko untuk menyerap Cd lebih banyak daripada bukan perokok. Menurut Buell *and* Girard (1994) hal ini disebabkan karena umumnya tanaman tembakau dipupuk dengan pupuk yang mengandung seng (Zn).

Para pekerja pada industri yang berhubungan dengan Cd terutama para pekerja pertambangan dan peleburan logam mempunyai resiko yang tinggi untuk menghisap Cd dalam konsentrasi tinggi (WHO, 1984).

## **II.2.5. Metabolisme dan Mekanisme Aksi Kadmium**

### **II.2.5.a. Metabolisme Kadmium**

Kadmium (Cd) dapat diserap tubuh melalui saluran respirasi atau melalui saluran pencernaan, tetapi terutama melalui saluran pencernaan karena Cd umumnya masuk ke dalam tubuh melalui makanan (WHO, 1984).

Penyerapan Cd melalui saluran pernapasan tergantung pada ukuran partikel yang mengandung Cd, kecepatan dan kedalaman pernapasan. Partikel yang berukuran kecil lebih mudah diserap (Graef, 1994).

Cd yang masuk ke dalam paru-paru akan disimpan. Dari udara yang tercemar, Cd yang disimpan diperkirakan sebesar 25% sedangkan dari rokok sebesar 50% (WHO, 1996a).

Absorpsi melalui saluran pencernaan dipengaruhi oleh keadaan lambung; bentuk kimia dan kelarutan senyawa Cd yang masuk; serta faktor-faktor lain seperti usia, kondisi kesehatan, adanya kalsium (Ca), besi (Fe) dan seng (Zn) (WHO, 1996a).

Pada pemberian secara oral pada manusia, rata-rata Cd yang diserap tubuh sebesar 6%. Keadaan lambung yang kosong; adanya defisiensi protein, Ca dan Fe terjadi peningkatan absorpsi (WHO, 1996a). Pada defisiensi Fe, Cd yang diserap mencapai 20% (WHO, 1984).

Cd yang diabsorpsi memasuki peredaran darah dan tersebar ke seluruh tubuh. Sebagian besar diantaranya, sekitar 50% disimpan dalam ginjal dan hati. Konsentrasi Cd pada jaringan meningkat menurut usia (WHO, 1984).

Dalam tubuh, Cd berikatan dengan protein yang memiliki berat molekul rendah yaitu tioniin (*thionein*) atau biasa disebut metalotionin (*metallothionein* atau MT). Tioniin mewakili suatu keluarga protein dengan berat molekul rendah yang mengandung sejumlah besar sulfur sistein (asam amino dengan gugus sulfhidril atau -SH). Cd dan tioniin membentuk ikatan protein-logam yang dikenal dengan sebutan kadmium-tioniin (Cd-MT) atau tetap disebut metalotionin (Stokinger, 1981).

Pembentukan (sintesis) metalotionin (MT) terutama di hati dan ginjal, dipicu oleh keberadaan logam esensial, antara lain tembaga (Cu) dan seng (Zn). Sintesis MT juga dapat dipicu oleh adanya Cd, yang mampu menggeser atau berbagi protein dengan logam-logam tersebut (WHO, 1996b).

Fungsi yang pasti dari MT belum diketahui, diduga MT berfungsi untuk mengangkut Cd dari hati ke ginjal (Foulkes, 1978). Ikatan antara logam dengan protein ini diyakini terlibat dalam absorpsi dan transportasi Cd (WHO, 1984).

Setelah terikat pada MT, Cd mengalami filtrasi dalam ginjal melalui glomerulus kemudian diserap kembali dalam sel-sel tubulus proksimal dimana ikatan Cd dengan MT pecah. Adanya Cd bebas memicu produksi MT yang baru, yang mengikat Cd pada sel-sel tubulus ginjal dan dengan demikian mencegah efek toksik dari Cd bebas (WHO, 1996a).

Jika kapasitas produksi MT sudah melampaui batas, maka akan timbul kerusakan pada sel-sel tubulus proksimal. Gejala pertama yang akan timbul adalah adanya protein dengan berat molekul rendah dalam urin (*low-weight proteinuria*) (WHO, 1996a).

Waktu paruh Cd dalam tubuh manusia antara 13-38 tahun (WHO, 1984). Karena adanya akumulasi, hanya sebagian kecil dari Cd yang diserap tubuh akan diekskresikan (WHO, 1996a). Ekskresi Cd sangat lambat, biasanya melalui urin (WHO, 1984).

#### **II.2.5.b. Mekanisme Aksi Kadmium**

Logam berat seperti kadmium (Cd) pada umumnya bekerja dengan cara berikatan dengan gugus sulfhidril (-SH) pada enzim dan protein. Gugus -SH ini terdapat pada sisi aktif (*active site*) sistem enzim. Gugus -SH yang bebas (tidak diikat oleh logam berat) bersifat esensial untuk aktivitas enzim, terlibat dalam transport oksigen serta produksi energi selular. Bila gugus -SH diikat oleh logam berat, maka enzim tersebut aktivitasnya akan terganggu dan menjadi tidak aktif (*inactive*) (Buell and Girard, 1994).

Reaksi antara logam berat dengan gugus -SH bersifat *irreversible* (tidak dapat diubah). Gugus -SH merupakan gugus fungsional enzim yang diperlukan untuk membentuk ikatan kovalen dengan kofaktor logam. Ikatan logam berat dengan gugus -SH enzim akan menyebabkan enzim tidak dapat berikatan dengan kofaktor yang diperlukan. Peristiwa ini, misalnya, dapat menyebabkan suatu enzim tidak bisa mensintesis hemoglobin (Hb) sehingga terjadi anemia (Bloomfield *and* Stephens, 1996).

Nordberg *et al.* (1975) menyatakan bahwa metalotionin (MT) yang sintesisnya dipicu oleh Cd (yaitu kadmium-tionin atau Cd-MT) lebih bersifat toksik daripada Cd ataupun MT itu sendiri. Hal ini juga disebutkan oleh Weeden (1993). Menurut Hook and Hewitt (1986) hal ini disebabkan karena Cd dalam kompleks Cd-MT lebih mudah diserap oleh ginjal daripada ion Cd bebas sehingga lebih banyak menimbulkan kerusakan. Weeden (1993) dan Murakami *et al.* (1983) menambahkan bahwa hal ini disebabkan karena adanya ion Cd bebas yang dilepaskan dari lisosom selama degradasi Cd-MT di sel-sel tubulus proksimal.

## **II.2.6. Toksisitas Kadmium**

### **II.2.6.a. Toksisitas Akut Kadmium**

Menurut WHO (1996a) dosis letal (LD<sub>50</sub>) kadmium (Cd) secara oral untuk manusia diperkirakan sebesar 350-3500 mg. Dosis letal secara oral untuk tikus bervariasi antara 60-5000 mg/kg berat badan. Schnell *et al.* (1978) menyatakan bahwa dosis letal secara perenteral untuk tikus adalah 3,35 mg/kg berat badan.

Konsumsi 14,5 mg Cd secara oral pada manusia menyebabkan mual dan muntah (Stokinger, 1981).

Keracunan Cd melalui saluran pencernaan secara akut memicu timbulnya salivasi, muntah terus-menerus, nyeri abdominal, diare, sakit kepala dan kehilangan kesadaran.

Keracunan melalui saluran pernapasan secara akut menyebabkan iritasi dan kerusakan paru-paru. Gejala tidak timbul seketika namun muncul pada empat sampai sepuluh hari kemudian berupa batuk, sesak napas dan nyeri dada. Sindrom menyerupai flu mungkin timbul dengan demam dan nyeri otot. Perubahan vaskular termasuk fibrosis pulmoner serta hipertrofi vena dan arteri bronkhial dapat terjadi. Perubahan pada hati juga telah ditemukan. Dosis letal untuk manusia secara inhalasi diperkirakan antara 2500-2900 mg/m<sup>3</sup> (Stokinger, 1981).

#### **II.2.6.b. Toksisitas Kronis Kadmium**

Pada keracunan kadmium (Cd) secara kronis, efek pada ginjal yang paling umum adalah adanya proteinuria. Proteinuria ini disebabkan karena disfungsi tubulus sehingga terjadi kegagalan untuk secara normal melakukan resorpsi. Protein yang ditemukan dalam urin adalah protein dengan berat molekul rendah misalnya immunoglobulin (Robinson, 1988). Adanya molekul protein dengan berat molekul tinggi seperti albumin pada urin menunjukkan bahwa kerusakan telah terjadi pada glomerulus (WHO, 1996b).

Kelainan lain yang ditimbulkan oleh Cd secara kronis adalah emfisema paru-paru; anemia; hipertensi; pseudo-fraktur pada skapula, pelvis, femur dan tibia; nekrosis pada testis; defisiensi hormon serta fungsi hati yang abnormal (Stokinger, 1981).

### II.2.7. Pengobatan Keracunan Kadmium

Pengobatan untuk kasus keracunan kadmium (Cd) akut dilakukan dengan pemberian kelator (*chelating agent* atau *sequestering agent*). Kelator berikatan dengan logam berat membentuk senyawa yang larut dalam air dan dapat diekskresikan oleh ginjal (Bloomfield *and* Stephens, 1996).

Kelator yang selama ini biasa diberikan adalah kalsium bisodium edetate ( $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$ ) (Sjamsudin, 1995). Kelator yang lain adalah DL-penisilamin (PEN), N-asetil-DL-penisilamin (APEN), asam 2,3-dimerkaptosuksinat (DMSA), *polithiol resine*, asam 2,3-dimerkapto-1-propansulfonat (DMPS), asam dietilditiokarbamat */dithiocarb* (DDC), asam nitriloasetat (NTA), deferoksamin (desferioksamin) dan asam dietilentriaminpentaasetat (DTPA) (Levine, 1975; Cantilena *and* Klaassen, 1981; Goyer, 1986; Cha, 1987).

Menurut Cantilena *and* Klaassen (1981) DTPA merupakan kelator yang paling efektif untuk keracunan Cd. Penggunaan 2,3-dimerkaptopropanol atau dimerkaprol (BAL) untuk keracunan Cd merupakan kontra indikasi karena dapat memperparah kerusakan ginjal (Sjamsudin, 1995).

BAL, PEN dan NTA bersifat sangat toksik (*very toxic*); DDC, DMSA dan DTPA memiliki toksisitas sedang (*moderately toxic*) sedangkan EDTA memiliki toksisitas yang rendah (*slightly toxic*) (Cantilena and Klaasen, 1981). Penggunaan BAL dapat menyebabkan naiknya tekanan darah sistolik serta takikardi; PEN dapat menyebabkan kelainan pada kulit dan sistem hematologi serta proteinuria yang bisa berlanjut menjadi sindrom nefrotik; DTPA memiliki sifat cepat mengikat kalsium; desferrioksamin memiliki efek samping antara lain takikardi, disuria dan hipotensi sedangkan  $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$  memiliki efek toksik pada ginjal yaitu menyebabkan terjadinya degenerasi hidrofik pada sel-sel tubulus proksimal (Levine, 1975).

Pada keadaan darurat, meminum putih telur dan susu disusul dengan muntah dapat membantu dalam kasus keracunan logam berat. Hal ini disebabkan karena zat yang terkandung di dalamnya memiliki protein dengan gugus  $-\text{SH}$  yang dapat mengikat logam berat sebelum menimbulkan kerusakan (Miller and Lygre, 1991).

Toksisitas Cd juga dipengaruhi oleh perbandingan Cd dan seng (Zn). Mengonsumsi lebih banyak unsur Zn dapat mengurangi beberapa efek toksik dari Cd. Selenium (Se) juga mempunyai efek yang sama dengan Zn (Stokinger, 1981). Menurut Miller and Lygre (1991) hal ini disebabkan karena Zn yang berada pada golongan yang sama dengan Cd dalam sistem periodik unsur kimia memiliki banyak persamaan sifat dengan Cd. Perbedaan antara Zn dengan Cd sangat kecil sehingga kedua unsur ini mampu berkompetisi dalam berikatan dengan ligan tubuh.

Goyer (1986) menyatakan bahwa kemampuan Zn untuk menurunkan absorpsi Cd disebabkan karena Zn mampu memicu produksi metalotionin (MT).

Pemberian kelator hanya akan memberi efek yang kecil jika Cd telah terikat pada MT (Weeden, 1993), kelator juga tidak akan efektif jika diberikan pada saat logam berat sudah tersimpan dalam jaringan (Goyer, 1986) sehingga pengobatan setelah kerusakan kronis terlanjur terjadi tidak akan bermanfaat (Weeden, 1993).

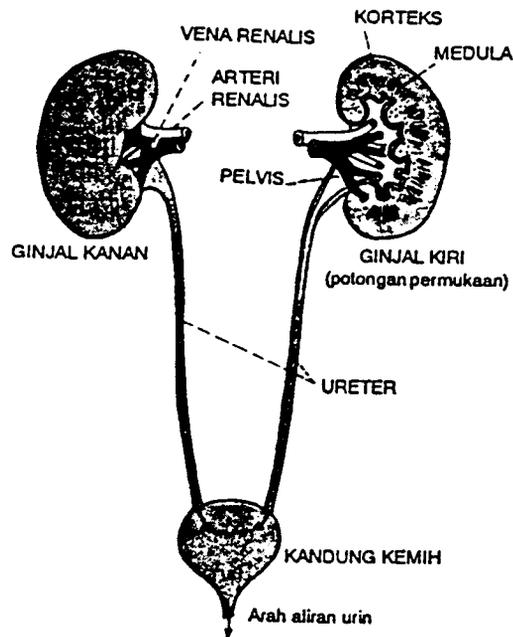
### **II.3. Tinjauan Tentang Ginjal**

#### **II.3.1. Gambaran Umum Ginjal**

Ginjal merupakan bagian dari sistem urinaria. Sistem urinaria tersusun atas dua buah ginjal dan ureternya; kandung kemih serta uretra. Ginjal berjumlah satu pasang, kanan dan kiri. Masing-masing ginjal mendapat cabang langsung dari aorta abdominal (arteri renal) (Leeson *et al.*, 1990).

Fungsi ginjal adalah:

- membuang bahan sisa, terutama senyawa nitrogen seperti urea dan kreatinin, yang dihasilkan dari metabolisme makanan, bahan asing dan produk sisanya;
- mengatur keseimbangan air dan elektrolit berupa ekskresi kelebihan air dan elektrolit;
- mensekresi renin, yang turut dalam pengaturan tekanan darah dan kadar ion natrium;
- mensekresi eritropoietin, yang berhubungan dengan produksi eritrosit oleh sumsum tulang (Guyton, 1994).



Gambar 2. Gambaran Umum Sistem Urinaria

Sumber: Guyton, 1994

Kedua ginjal bersama-sama mengandung kira-kira 2.400.000 unit fungsional yang disebut 'nefron'. Setiap nefron dapat membentuk urin sendiri, oleh karena itu untuk menerangkan fungsi dari ginjal pada umumnya cukup membicarakan fungsi dari satu nefron saja (Guyton, 1994).

## II.3.2. Anatomi dan Fisiologi Nefron

### II.3.2.a. Anatomi Nefron

Berdasarkan panjang ansa Henle (*loop of Henle*), ada dua jenis nefron yaitu nefron pendek (nefron korteks), ansa Henle meluas hanya sampai ke zona luar medula, dengan segmen tipis dan pendek pada pars desenden dan nefron panjang (nefron jukstamedularis), ansa Henle mencapai zona dalam medula, dengan segmen tipis pada pars desenden dan asenden (Leeson *et al.*, 1990)

Jenis nefron pendek lebih banyak daripada nefron panjang. Nefron panjang hanya 15% dari seluruh nefron (Leeson *et al.*, 1990)

Sebuah nefron tersusun atas korpuskel (badan Malpighi) yang terdiri dari kapsula Bowman dan glomerulus; tubulus proksimal; ansa Henle dan tubulus distal, yang bermuara pada duktus kolektivus (duktus koligens).

Kapsula Bowman merupakan sel nefron yang mengalami pelebaran dan dibatasi oleh epitel, diinvaginasi oleh glomerulus sampai mendapatkan bentuk seperti cangkir yang berdinding ganda. Kapsula Bowman memiliki 'polus vaskular', yaitu tempat arteriol aferen dan eferen masuk dan keluar glomerulus serta 'polus urinari' pada sisi sebaliknya, tempat rongga kapsula berhubungan dengan tubulus proksimal. Rongga kapsula adalah rongga diantara kapsula Bowman dan glomerulus (Leeson *et al.*, 1990).

Glomerulus adalah massa kapiler yang berbelit-belit dan terdapat sepanjang perjalanan arteriol, dengan sebuah arteriol aferen memasuki glomerulus dan sebuah arteriol eferen meninggalkan glomerulus. Diameter arteriol aferen lebih besar daripada arteriol eferen.

Tubulus proksimal berawal dari polus urinarius. Tubulus ini juga disebut tubulus kontortus proksimal. Sesuai dengan namanya, tubulus ini jalannya sangat berkelok dan selalu membentuk lengkung yang besar menghadap ke permukaan kapsula Bowman, disamping banyak sekali putaran dan kelokan yang kecil. Tubulus ini berakhir sebagai saluran yang lurus dan berjalan menuju berkas medular yang paling dekat, tempat tubulus melanjutkan diri dengan nama ansa Henle. Tubulus proksimal merupakan bagian nefron yang paling panjang dan paling lebar. Sebagai bagian terbesar dari nefron, tubulus proksimal membentuk isi korteks ginjal, yang tampak pada sajian preparat histologi sebagai gambaran serong dan melintang. Pada pangkal tubulus proksimal terdapat bagian sempit yang disebut 'leher' (*neck*) tempat terjadinya peralihan yang mendadak dari sel epitel pipih kapsula Bowman ke epitel selapis silindris rendah atau kuboid tubulus proksimal. Sel-sel tubulus proksimal bersifat eosinofilik dengan 'batas sikat' (*brush border*), garis-garis basal (*basal striations*) dan lumen biasanya nyata lebar dan terwarnai positif (Leeson *et al.*, 1990). Batas sel tidak jelas karena adanya sistem interdigitasi, yaitu saling menguncinya bagian-bagian oleh tonjolan seperti jari, yang rumit dari membran plasma (plasmalema) lateral sel-sel yang berdekatan. Interdigitasi lipatan-lipatan basal yang serupa juga tampak, dengan mitokondria yang memanjang di dalam tempat yang

terbentuk tadi, yang menyebabkan gambaran bergaris-garis basal. Inti sel besar, bulat dan terletak di pusat seringkali dengan anak inti yang menonjol dan sebuah aparat golgi. Walaupun mungkin terdapat enam sampai 12 sel di sekeliling tubulus proksimal, jarang tampak lebih dari empat sampai lima inti sebab sel lebih besar daripada tebal potongan.

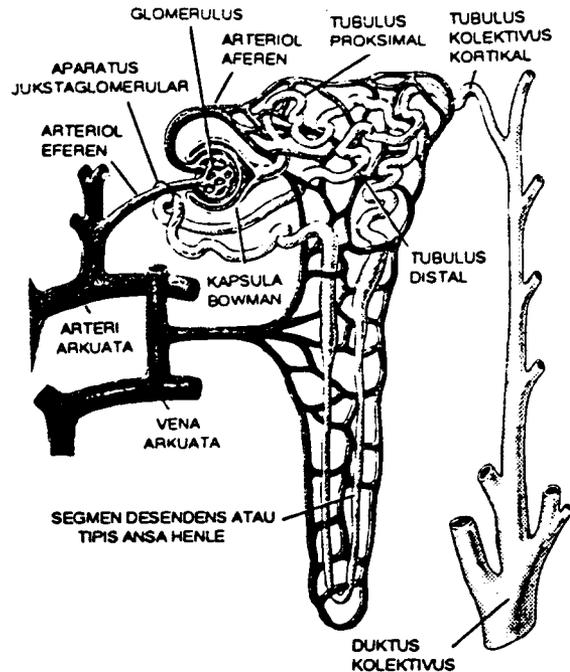
Batas sikat terdiri atas mikrovilus yang panjang dan sangat padat dengan selubung sel dari glikoprotein (glikokaliks) ekstrasel, yang merupakan permukaan luar plasmalema.

Ansa Henle memiliki segmen tipis dan tebal. Peralihan dari tubulus proksimal pars desendens ke segmen tipis biasanya mendadak, berselang beberapa sel dengan perubahan epitel dari kuboid atau torak rendah ke pipih. Inti sel segmen tipis ansa Henle menonjol ke lumen, dan walaupun epitel lebih tebal dari endotel, segmen tipis sangat mirip dengan endotel. Sel-sel segmen tipis memperlihatkan sedikit mikrovilus. Ciri khusus adalah terdapatnya interdigitasi antara tonjolan sitoplasma sel-sel yang berdampingan sehingga pada potongan melintang dapat tampak sampai dengan 20 atau lebih bagian sel dan hanya beberapa diantaranya yang mengandung inti (Leeson *et al.*, 1990). Peralihan dari segmen tipis ke segmen tebal terjadi tiba-tiba dengan sel-sel yang bertambah tinggi dari pipih sampai kuboid. Pada nefron panjang, perubahan terjadi pada pars asenden sedangkan pada nefron pendek perubahan biasanya terdapat pada pars desenden sehingga segmen tebal membentuk ansa. Struktur sel segmen tipis mirip sel tubulus distal pars asenden tetapi epitelnya lebih pendek dan inti cenderung menonjol ke lumen. Sel-sel ini sangat teratur

bentuknya dengan banyak interdigitasi dan lipatan plasmalema basal dengan mitokondria yang lonjong diantara lipatan-lipatan tersebut. Terdapat sedikit mikrovilus apikal yang pendek tetapi tidak memiliki batas sikat.

Tubulus distal menempuh perjalanan yang pendek berkelok-kelok di korteks dan berakhir dekat medula dengan melanjutkan diri ke dalam duktus kolektifus. Tubulus distal lebih pendek dari tubulus proksimal sehingga pada sediaan tampak dalam jumlah yang lebih sedikit, dengan diameter yang lebih kecil. Sel-sel tubulus distal berbentuk kuboid dengan ukuran lebih kecil daripada tubulus proksimal dan tidak memiliki batas sikat. Biasanya enam sampai delapan inti tampak dalam potongan melintang. Umumnya sel-sel tubulus distal kurang dapat mengambil warna.

Duktus kolektifus atau duktus ekskretorius bukan merupakan bagian dari nefron. Setiap tubulus distal berhubungan dengan duktus kolektifus melalui sebuah cabang samping duktus kolektifus yang pendek, yang terdapat dalam berkas medular. Duktus kolektifus kemudian berjalan melalui berkas medula menuju ke medula (Leeson *et al.*, 1990).



Gambar 3. Nefron

Sumber: Guyton, 1994

### II.3.2.b. Fisiologi Nefron

Darah memasuki glomerulus melalui arterioli aferen dan kemudian meninggalkannya melalui arterioli eferen. Tekanan darah dalam glomerulus menyebabkan cairan difiltrasikan ke dalam kapsula Bowman dan kemudian mengalir ke dalam tubulus proksimal. Dari tubulus proksimal cairan melewati ansa Henle dan memasuki tubulus distal. Cairan yang memasuki tubulus distal akan memasuki duktus kolektifus melalui tubulus kolektifus. Duktus kolektifus yang terbesar akan mengosongkan isinya ke dalam pelvis renalis (Guyton, 1994)

Pada saat hasil filtrasi glomerulus mengalir melalui tubulus-tubulus, lebih dari 99% air dan berbagai zat yang terlarut di dalamnya secara normal direabsorpsi ke dalam sistem pembuluh darah. Selain itu sejumlah kecil substansi juga disekresikan ke dalam tubulus. Air dan substansi yang tidak diserap kembali akan menjadi urin (Guyton, 1994).

Glomerulus memiliki permeabilitas membran yang sangat besar sehingga dapat melakukan filtrasi dengan volume besar setiap menitnya. Di lain pihak glomerulus juga memiliki derajat selektivitas yang sangat tinggi terhadap besarnya molekul-molekul yang dapat melewatinya. Sebagai contoh, pada substansi dengan berat molekul yang sangat kecil, misalnya 5200 Da, permeabilitasnya adalah 1,00; substansi dengan berat molekul 30000 Da, misalnya protein yang sangat kecil, permeabilitasnya 0,5 sedangkan substansi dengan berat molekul 69000 seperti albumin, permeabilitasnya 0,005. Ini berarti bahwa pada berat molekul 5000 Da substansi yang terlarut difiltrasi semudah air, tetapi jika berat molekulnya 69000 Da hanya 0,005% substansi yang terlarut dapat difiltrasi.

Selektivitas glomerulus antara lain disebabkan karena ukuran pori-pori glomerulus. Sebab yang lain ialah karena pori-pori glomerulus dilapisi dengan protein yang memiliki muatan listrik negatif yang kuat sehingga dapat menolak substansi yang memiliki muatan listrik yang sama (Guyton, 1994)

Pada batas sikat tubulus proksimal, protein dan glukosa diabsorpsi oleh sebuah aparat endositik. Protein masuk sumur tubular kecil yang terdapat diantara pangkal mikrovilus dan bersenyawa dengan glikokaliks (Leeson *et al.*, 1990).

Dari invaginasi tubular apikal ini dilepaskan vesikel kecil, berisikan protein, masuk ke dalam sitoplasma apikal dan menyatu membentuk vakuola-vakuola yang lebih besar. Protein dipisahkan di dalam vakuola ini, yang kemudian menyatu dengan lisosom. Protein diuraikan oleh kegiatan lisosom menjadi asam amino yang kemudian menuju ke kapiler peritubular. Sisa dari proses ini dikeluarkan ke dalam lumen (Leeson *et al.*, 1990).

## **II.4. Tinjauan Tentang Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)**

### **II.4.1. Gambaran Umum Tikus Putih**

Tikus Norwegia (*Rattus norvegicus*) pada awalnya berasal dari Asia kemudian tersebar ke seluruh dunia. Untuk meminimalkan variabilitas yang ada dan mendapatkan karakteristik spesifik yang diinginkan maka diadakan program pembiakan (*breeding program*) sehingga dihasilkan strain dengan tingkat keragaman yang tinggi. Strain-strain yang ada antara lain adalah Wistar, Sprague-Dawley, Long Evans dan Fischer 344 (Semler, 1992).

### **II.4.2. Tikus Putih Sebagai Hewan Coba Toksikologi**

Respons berbagai hewan coba terhadap uji toksisitas sangat berbeda tetapi hewan coba yang lazim digunakan adalah salah satu strain tikus putih. Tikus putih yang digunakan biasanya yang berumur 2-3 bulan dengan berat badan 180-200 gram (Darmansjah, 1995).

Beberapa alasan penggunaan tikus untuk penelitian toksikologi adalah karena telah biasa digunakan, murah, berukuran kecil dan relatif jinak (Semler, 1992). Menurut Gad (1992b) keuntungan tersebut masih ditambah dengan tikus bisa menerima makanan dalam bentuk sediaan kering serta pemberian obat bisa melalui banyak jalur.

Rute pemberian obat untuk tikus yang umum adalah secara oral, inhalasi, topikal, intra peritoneal (IP), intra vena (IV), intra muskular (IM) dan sub kutan (SC) (Semler, 1992).

Absopsi obat akan lebih mudah pada pemberian secara IV, IM dan SC karena substansi obat langsung dimasukkan ke dalam tubuh sehingga umumnya disimpulkan bahwa dengan cara tersebut obat akan langsung mencapai sirkulasi sistemik.

Pada pemberian IV, konsentrasi plasma tergantung pada kecepatan pengangkutan (*rates of delivery*) sedangkan secara IM/SC tergantung pada kecepatan difusi (*rates of diffusion*). Pada IP availabilitas obat tergantung pada tingkat difusi dan pengaruh metabolisme lintas pertama (*first-pass metabolism*).

Pemberian obat kepada hewan coba secara per oral dengan menggunakan sonde lambung dapat dilakukan jika obat bersifat tidak stabil dalam makanan atau memiliki rasa yang tidak enak.

Pada tikus, metabolisme lintas pertama mempunyai pengaruh yang besar sehingga pemberian obat biasanya secara parenteral (Semler, 1992).

Jalur distribusi bahan obat yang diberikan secara sub kutan (SC) adalah dari daerah injeksi obat akan masuk ke dalam pembuluh darah dan tersebar ke saluran pencernaan, hati, ginjal, paru-paru dan cairan ekstraseluler. Untuk dapat memasuki otak, mata dan testis, obat harus dapat menembus penghalang (*barrier*) yang terdapat pada organ-organ tersebut. Obat yang masuk ke hati dapat menuju saluran pencernaan melalui empedu atau kembali ke peredaran darah, sedangkan obat yang masuk ke ginjal akan mengalami filtrasi dan akan diekskresikan melalui vesika urinaria (Basori, 2000).

Secara umum pada tikus dewasa muda (sampai dengan lima bulan), mayoritas organnya normal atau jarang menunjukkan kelainan histologis, tetapi terutama pada tikus jantan terdapat beberapa pola kelainan yang umum misalnya adanya degenerasi tubular ginjal (persentase kejadian 32%), adanya hyalin droplet pada ginjal (15%), foki leukosit (12%) dan hidronefrosis (10%) (Gad, 1992c).

#### **II.4.3. Metabolisme Xenobiotik Pada Tikus Putih**

Xenobiotik (dari kata Yunani *xenos*, asing) adalah istilah untuk menyebut zat-zat kimia yang asing bagi tubuh (Darmansjah, 1995; Murray, 1997).

Metabolisme (perubahan kimiawi) xenobiotik terdiri dari dua fase. Dalam fase pertama, reaksi utama adalah hidrosilasi, yang dikatalisasi oleh anggota kelompok enzim yang disebut monooksigenase atau sitokrom P450. Sitokrom P450 terdapat pada banyak jaringan tetapi terutama pada hati. Hidrosilasi dapat mengakhiri kerja suatu obat tetapi hal ini tidak selalu terjadi (Murray, 1997)

Dalam fase kedua, senyawa yang diproduksi dalam fase pertama diubah oleh enzim yang spesifik menjadi berbagai metabolit polar lewat konjugasi dengan molekul asam glukoronat, sulfat, asetat, glutation atau asam amino tertentu, atau lewat metilasi dan asetilasi. Tujuan keseluruhan dari kedua fase ini adalah untuk meningkatkan kelarutannya dalam air (polaritas) dan dengan demikian memudahkan ekskresinya dari dalam tubuh (Murray, 1997).

Pada tikus, seperti pada spesies lainnya, metabolisme xenobiotik terutama terjadi pada hati. Selain itu metabolisme xenobiotik juga terjadi di luar hati karena sitokrom P450 juga terdapat pada banyak jaringan termasuk ginjal (13%). Organ-organ yang sering diteliti adalah paru-paru, ginjal dan saluran pencernaan. Walaupun organ-organ tersebut tidak mempunyai peran yang besar dalam metabolisme xenobiotik, tetapi memiliki peran besar sebagai target organ (Chengelis, 1992).

Pemeriksaan histopatologi jaringan dapat mendemonstrasikan perubahan struktural yang timbul sebagai respon atas zat-zat yang bersifat meracuni ginjal (nefrotoksik) dan sering dapat mengidentifikasi area tertentu yang terpengaruh. Sebagai contoh, pemeriksaan dengan mikroskop cahaya dapat memperlihatkan kerusakan tubulus proksimal yang disebabkan oleh logam berat. Pemeriksaan histopatologi akan menunjukkan bahwa suatu kerusakan telah terjadi bahkan pada situasi dimana fungsi ginjal tidak berubah secara nyata. Penggunaan mikroskop cahaya juga dapat membuktikan adanya *protein cast* yang terbentuk dari batas sikat (*brush border*) yang terkelupas (Hook and Hewitt, 1986).

## BAB III

# MATERI DAN METODE

## **BAB III**

### **MATERI DAN METODE**

#### **III.1. Tempat dan Waktu Penelitian**

Penelitian dilakukan di Jl. Jambangan Sawah 10A Surabaya kemudian dilanjutkan dengan pembuatan dan pemeriksaan preparat histopatologi di Laboratorium Patologi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya. Penelitian ini berlangsung mulai tanggal 28 Juli 2000 sampai tanggal 28 September 2000.

#### **III.2. Materi Penelitian**

##### **III.2.1. Hewan Percobaan**

Hewan coba yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain Wistar jantan berumur kurang lebih dua bulan dengan berat badan rata-rata 200 gram. Tikus putih ini diperoleh dari Pusat Veterinaria Farma Jl. Ahmad Yani Surabaya.

##### **III.2.2. Bahan Penelitian**

Bahan-bahan yang digunakan untuk perlakuan adalah bawang putih, kadmium klorida ( $\text{CdCl}_2$ ), NaCl fisiologis, aquadest, kapas steril, eter, formalin 10% dan pakan ayam F 511 Medicated Pokphand sedangkan bahan-bahan untuk pembuatan preparat histopatologi adalah alkohol, xylol, parafin dan pewarna Hematoksin Eosin (HE) metode Harris.

### **III.2.3. Alat Penelitian**

Peralatan yang digunakan untuk perlakuan adalah timbangan untuk menimbang berat badan tikus putih, kandang berupa bak plastik berukuran 40 x 35 cm sebanyak enam buah, penutup kandang dari anyaman kawat, tempat pakan, botol air minum, alat untuk menghancurkan bawang putih (*blender*), kain untuk menyaring bawang putih, sonde lambung buatan (sprit 3 cc dengan jarum tumpul), sprit 1 cc (sprit insulin), scalpel, gunting bedah, pinset dan pot salep sedangkan alat-alat untuk pembuatan preparat histopatologi adalah oven, mikrotom, *hot plate*, gelas pewarnaan, gelas obyek, gelas penutup serta mikroskop.

### **III.3. Metode Penelitian**

#### **III.3.1. Jenis Penelitian**

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental yaitu untuk mengetahui pengaruh pemberian bawang putih dan kadmium klorida terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih.

#### **III.3.2. Persiapan Penelitian**

##### **III.3.2.a. Persiapan Tikus Putih**

Tikus putih yang berjumlah 30 ekor dibagi menjadi enam kelompok dan dimasukkan dalam enam buah kandang. Masing-masing kandang berisi lima ekor tikus putih yang dipilih secara acak.

Tikus putih diadaptasikan dalam kondisi yang relatif sama selama tujuh hari. Pakan yang diberikan yaitu pakan ayam F 511 Medicated Pokphand serta air minum dari PDAM diberikan secara tidak terbatas (*ad libitum*).

### III.3.2.b. Pembuatan Air Perasan Bawang Putih

Air perasan bawang putih dibuat dengan cara menghancurkan bawang putih yang telah dikupas kulitnya dengan *blender* kemudian diperas dan disaring dengan menggunakan kain.

Larutan air perasan bawang putih dibuat dengan cara melarutkan air perasan bawang putih (sesuai dosis tiap perlakuan) dalam NaCl fisiologis sampai mencapai 1 cc dengan menggunakan spuit.

### III.3.2.c. Pembuatan Larutan Kadmium Klorida ( $\text{CdCl}_2$ )

Pembuatan larutan  $\text{CdCl}_2$  dilakukan di Balai Laboratorium Kesehatan Surabaya Jl. Karangmenjangan Surabaya.

Dalam penelitian ini digunakan  $\text{CdCl}_2$  dengan dosis 1 mg/kg berat badan yang diberikan selama tujuh hari. Larutan  $\text{CdCl}_2$  1 mg/kg berat badan/hari dibuat dengan cara melarutkan 28 mg *cadmiumchloride-standard* produksi Merc dalam NaCl fisiologis sampai mencapai 140 cc.

### III.3.3. Perlakuan Penelitian

Setelah masa adaptasi, tikus putih kemudian diberi perlakuan selama tujuh hari sesuai dengan kelompoknya sebagai berikut:

- Kelompok I (P1) : kelompok kontrol
- Kelompok II (P2) : tikus diberi 0,1 cc air perasan bawang putih secara per oral
- Kelompok III (P3) : tikus diinjeksi 1 cc larutan CdCl<sub>2</sub> 1 mg/kg secara sub kutan
- Kelompok IV (P4) : tikus diberi 0,05 cc air perasan bawang putih secara per oral dan diinjeksi 1 cc larutan CdCl<sub>2</sub> 1 mg/kg secara sub kutan
- Kelompok V (P5) : tikus diberi 0,1 cc air perasan bawang putih secara per oral dan diinjeksi 1 cc larutan CdCl<sub>2</sub> 1 mg/kg secara sub kutan
- Kelompok VI (P6) : tikus diberi 0,2 cc air perasan bawang putih secara per oral dan diinjeksi 1 cc larutan CdCl<sub>2</sub> 1 mg/kg secara sub kutan

Larutan air perasan bawang putih diberikan dengan menggunakan sonde lambung buatan sedangkan CdCl<sub>2</sub> diinjeksikan secara sub kutan di bagian ventral tubuh (abdomen) satu jam setelah pemberian larutan air perasan bawang putih.

Pemberian larutan air perasan bawang putih pada kelompok II, IV, V dan VI diteruskan sampai hari ke-28.

### **III.3.4. Pengambilan Organ untuk Pembuatan Preparat Histopatologi**

Setelah 28 hari perlakuan, tikus putih dibunuh pada hari ke-29 dengan menggunakan eter. Tikus yang telah mati diotopsi kemudian ginjalnya diambil dan dimasukkan ke dalam pot salep berisi formalin 10% untuk dibuat sediaan histopatologi.

### **III.4. Perubahan yang Diamati**

Pengamatan secara mikroskopis ditujukan untuk melihat adanya perubahan selular yang terjadi pada ginjal. Penilaian didasarkan pada tingkat perubahan selular tubulus, glomerulus dan jaringan interstisial (Poernomo sebagaimana dikutip Hidajatullah, 1996).

### **III.5. Kriteria Pemeriksaan Preparat Histopatologi**

Hasil penelitian dinilai berdasarkan kriteria evaluasi terhadap organ ginjal (Hidajatullah, 1996).

Tabel 2. Nilai Skor Perubahan Histopatologi

Nilai	Tingkat Perubahan Histopatologi
0	tidak terjadi perubahan
1	degenerasi tubulus kontortus proksimal
2	nekrosis tubulus kontortus proksimal
3	nekrosis glomerulus
4	infiltrasi sel leukosit polimorf sekitar daerah interstisial
5	nekrosis tubulus kontortus distal
6	<i>hyalin cast</i> lumen tubulus
7	perdarahan pada glomerulus
8	infiltrasi sel leukosit polimorf sekitar glomerulus
9	hyalinisasi glomerulus
10	perkapuran sel tubulus

Sumber: Poernomo sebagaimana dikutip Hidajatullah, 1996

Pemberian tanda positif (+) jika terdapat perubahan dan negatif (-) jika tidak terdapat perubahan, kemudian tiap perubahan dalam masing-masing sampel dijumlah dan dibuat rank (peringkat).

### **III.6. Rancangan Percobaan dan Analisis Data**

Rancangan percobaan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan ulangan yang sama pada tiap perlakuan (Steel and Torrie, 1981).

Analisis data hasil penelitian ini dilakukan dengan menggunakan analisis statistik non-parametrik. Untuk mengetahui adanya perbedaan diantara perlakuan digunakan Uji Kruskal-Wallis. Apabila terdapat perbedaan diantara perlakuan dilanjutkan dengan Uji Pasangan Berganda atau Uji Z (Daniel, 1989).

## **BAB IV**

# **HASIL PENELITIAN**

## BAB IV

### HASIL PENELITIAN

Data hasil penelitian tentang pengaruh pemberian perasan bawang putih (*Allium sativum*) sebagai pencegahan keracunan kadmium klorida ( $\text{CdCl}_2$ ) terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) dapat dilihat pada tabel 3 di halaman berikut. Keterangan selengkapnya tentang data hasil penelitian dan analisis statistiknya dapat dilihat pada lampiran.

Jumlah perubahan histopatologi paling banyak terdapat pada kelompok perlakuan P3 ( $\Sigma R=121$ ) yang hanya diinjeksi dengan kadmium klorida tanpa pemberian air perasan bawang putih. Kelompok P4 yaitu kelompok yang menerima pemberian 0,05 cc air perasan bawang putih satu jam sebelum injeksi kadmium klorida menunjukkan jumlah perubahan histopatologi terbanyak berikutnya ( $\Sigma R=103$ ) diikuti dengan kelompok P5 yang menerima 0,1 cc air perasan bawang putih satu jam sebelum injeksi kadmium klorida ( $\Sigma R=97,5$ ). Kelompok P6 yang menerima pemberian 0,2 cc air perasan bawang putih satu jam sebelum injeksi kadmium klorida menunjukkan jumlah perubahan histopatologi ( $\Sigma R$ ) 88,5; lebih besar daripada kelompok P2 yaitu kelompok perlakuan yang menerima 0,1 cc air perasan bawang putih tanpa injeksi kadmium klorida ( $\Sigma R=30$ ). Kelompok P1 yang merupakan kelompok kontrol menunjukkan perubahan histopatologi terkecil dengan jumlah rank ( $\Sigma R$ ) 25.

Tabel 3. Data Hasil Penelitian

K	N	Nilai										NS	R	ΣR
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
P1	1	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	4	25
	2	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	3	9	
	3	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	4	
	4	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	4	
	5	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	4	
P2	1	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	3	9	30
	2	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	4	
	3	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	3	9	
	4	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	4	
	5	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	4	
P3	1	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-	17	26	121
	2	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-	17	26	
	3	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-	17	26	
	4	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	11	17	
	5	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-	17	26	
P4	1	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	11	17	103
	2	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	11	17	
	3	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	11	17	
	4	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-	17	26	
	5	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-	17	26	
P5	1	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-	17	26	97,5
	2	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	11	17	
	3	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-	17	26	
	4	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	8	11,5	
	5	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	11	17	
P6	1	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	11	17	88,5
	2	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-	17	26	
	3	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	8	11,5	
	4	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	11	17	
	5	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	11	17	

Keterangan : K = Kelompok Perlakuan

n = Ulangan (nomor sampel)

NS = Nilai Skor (jumlah nilai)

R = Rank (peringkat)

- Keterangan :
- Nilai 1 = Degenerasi tubulus proksimal
  - Nilai 2 = Nekrosis tubulus proksimal
  - Nilai 3 = Nekrosis glomerulus
  - Nilai 4 = Infiltrasi sel leukosit polimorf sekitar daerah interstisial
  - Nilai 5 = Nekrosis tubulus distal
  - Nilai 6 = *Hyalin cast* lumen tubulus
  - Nilai 7 = Perdarahan glomerulus
  - Nilai 8 = Infiltrasi sel leukosit polimorf sekitar glomerulus
  - Nilai 9 = Hyalinisasi glomerulus
  - Nilai 10 = Perkapuran sel tubulus

Pengamatan preparat histopatologi menunjukkan adanya perubahan jaringan seperti degenerasi dan nekrosis tubulus dan glomerulus; adanya *hyalin cast* pada lumen tubulus; adanya kongesti pembuluh darah kapiler dan arteriol serta adanya perdarahan interstisial.

Degenerasi tubulus proksimal terlihat pada semua sampel dalam kuantitas yang bervariasi terutama pada kelompok P3, P4, P5 dan P6; dan hanya sedikit terlihat pada tiap-tiap sampel dari kelompok P1 dan P2. Degenerasi yang tampak berupa degenerasi hidrofik dan hyalin.

Nekrosis tubulus proksimal hanya tampak pada satu sampel dari kelompok P1 dan dua sampel dari kelompok P2 tetapi tampak pada semua sampel kelompok P3, P4, P5 dan P6. Nekrosis sel-sel tubulus terlihat dengan adanya inti sel yang mengecil dan tampak gelap (piknotis), inti sel pecah (karioreksis) dan inti sel hancur (kariolisis).

Nekrosis pada glomerulus terlihat pada semua sampel kelompok P3 dan P4 serta hampir semua sampel kelompok P5 dan P6 tetapi tidak tampak pada kelompok P1 dan P2.

Nekrosis pada tubulus distal tidak tampak pada semua sampel kelompok P1 dan P2 tetapi terlihat pada semua sampel kelompok P3, P4, P5 dan P6.

Pada hampir semua sampel kelompok P3 ditemukan *hyalin cast* pada lumen tubulus terutama tubulus proksimal. Pada kelompok P4 dan P5 terdapat dua sampel yang menunjukkan adanya *hyalin cast* sedangkan pada kelompok P6 hanya ada satu sampel.

Perubahan berupa akumulasi abnormal sel-sel darah (kongesti) terlihat pada kapiler diantara tubulus serta arteriol glomerulus terutama pada kelompok P3 dan P4.

Perdarahan interstisial tampak merata pada setiap sampel kelompok P3 dan P4 serta hampir setiap sampel kelompok P5 dan P6.

Pada uji statistik, terdapat perbedaan yang sangat nyata diantara perlakuan ( $H_{hitung} > H_{tabel 0,01}$ ).

Hasil uji statistik menunjukkan bahwa kelompok P3 berbeda sangat nyata dengan kelompok P2 dan P1; dan tidak berbeda secara statistik dengan kelompok P4, P5 dan P6.

Kelompok P4 berbeda nyata dengan kelompok P2 dan P1; dan tidak berbeda dengan kelompok P5 dan P6. Kelompok P5 berbeda nyata dengan kelompok P1; dan tidak berbeda dengan kelompok P6 dan P2. Kelompok P6, P2 dan P1 tidak berbeda secara statistik.

Secara umum hasil uji statistik menunjukkan bahwa walaupun kelompok P4, P5 dan P6 menunjukkan perubahan histopatologi yang semakin kecil apabila dibandingkan dengan kelompok P3 tetapi diantara kelompok-kelompok tersebut tidak terdapat perbedaan yang nyata secara statistik sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan antara P3, P4, P5 dan P6.

## **BAB V**

# **PEMBAHASAN**

## BAB V

### PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian perasan bawang putih (*Allium sativum*) dengan dosis 0,05; 0,1 dan 0,2 cc per hari secara statistik tidak terbukti dapat mencegah kerusakan sel ginjal karena injeksi kadmium klorida ( $\text{CdCl}_2$ ). Hal ini bisa disebabkan karena dosis  $\text{CdCl}_2$  yang cukup tinggi yaitu 1 mg/kg berat badan selama tujuh hari. Menurut Cha (1987) dosis 7 mg/kg berat badan  $\text{CdCl}_2$  pada tikus putih merupakan dosis toksik tetapi belum bersifat letal, sedangkan Schnell *et al.* (1978) menyatakan bahwa dosis 3,35 mg/kg berat badan sudah bersifat letal pada tikus putih.

Menurut Shim yang dikutip Cha (1987) bawang putih juga mengandung kadmium (Cd) sehingga pemberian bawang putih ikut meningkatkan kadar Cd dalam tubuh.

Logam berat kadmium (Cd) yang masuk ke dalam tubuh didistribusikan ke seluruh sel. Cd ditransportasikan melalui pembuluh darah dan terikat pada sel darah merah, albumin pada plasma serta sebagian kecil metalotionin (MT) (Goyer, 1986).

Cd mempengaruhi proses selular dasar pada tubuh. Pada tingkat selular target utama Cd adalah nukleus, sebelum efek pada sitoplasma dan lisisnya sel secara total. Cd terbukti menyebabkan kondensasi kromatin. Biasanya kondensasi kromatin bersifat *reversible* dan tidak menyebabkan kerusakan sel, tetapi kondensasi kromatin yang ditimbulkan oleh Cd bersifat *irreversible* dan menyebabkan kematian pada hampir semua sel (Morselt *et al.*, 1983).

Kerusakan seluler yang ditimbulkan oleh Cd diakibatkan oleh kemampuan Cd untuk berikatan dengan gugus sulfhidril (-SH) dari protein dan enzim-enzim yang penting serta menghambat fungsinya (Timbrell, 1991).

Cd yang diabsorpsi tubuh terutama terakumulasi dalam hati dan ginjal. Cd pada ginjal disimpan dalam jaringan lunak dan terikat lebih kuat daripada pada hati dan lebih sedikit yang dilepas ke dalam darah karena Cd mempunyai afinitas kuat terhadap protein intrasel (Prigge, 1978; Goyer, 1986). Walaupun pada awalnya Cd lebih banyak terdapat dalam hati, sebagian besar Cd akhirnya terikat dalam tubulus proksimal, dimana Cd terakumulasi sampai suatu konsentrasi kritis, kurang lebih 200 µg/g dari korteks ginjal. Pada tingkat ini efeknya terlihat jelas, termasuk adanya proteinuria dan meningkatnya ekskresi Cd (Timbrell, 1991; Weeden, 1993). Prigge (1978) melaporkan bahwa pemberian 2-3 mg/kg Cd secara sub kutan (SC) menyebabkan proteinuria setelah satu bulan.

Secara umum logam berat menyebabkan nekrosis tubulus proksimal dengan lumen terisi materi protein. Adanya destruksi jaringan menyebabkan pengelupasan sel-sel tubulus proksimal ke dalam lumen dan dapat menyebabkan penyumbatan. Meskipun penyumbatan tidak terjadi pemberian logam berat dapat mengubah fungsi ginjal terutama pada tubulus proksimal (Hook *and* Hewitt, 1986).

Pada kasus pemaparan logam berat dosis kecil, lisosom ginjal dapat memainkan peran aktif dalam mekanisme protektif ginjal, meliputi endositosis kompleks logam-protein dan autofagi organela yang terintoksikasi misalnya mitokondria; tetapi

mekanisme ini tidak berfungsi pada pemaparan dengan dosis tinggi (Hook *and* Hewitt, 1986).

Bawang putih juga mengandung logam berat timbal (Pb) yang juga dapat menyebabkan kerusakan pada ginjal dengan mekanisme yang sama dengan Cd.

Bawang putih diketahui juga mengandung logam seperti Fe, Cu, Zn dan Se serta protein yang dapat memicu sintesis metalotionin (MT). Adanya MT dapat mengikat Cd sehingga absorpsi Cd melalui ginjal meningkat dan mempertinggi nefrotoksitasnya.

Metalotionin (MT) adalah kompleks protein-logam yang terlibat dalam detoksikasi atau pertahanan dari toksisitas beberapa logam antara lain Cd, seng (Zn), tembaga (Cu) (Rudd *and* Herschman, 1978; Murakami *et al.*, 1983). MT adalah protein jaringan dengan berat molekul rendah (6500 Da); mengandung 30% sistein; mempunyai afinitas kuat terhadap logam berat dan berhubungan dengan transport logam seperti seng dalam tubuh. Sifat lain adalah stabil terhadap suhu dan larut dalam air. Aktivitas enzimatis MT tidak diketahui (Timbrell, 1991). 80-90% Cd akan terikat pada MT karena adanya -SH grup dari MT (sistein) (Hook *and* Hewitt, 1986; Timbrell, 1991). Cd-MT terutama diangkut oleh ginjal. Cd-MT bersifat larut dalam air dan seluruhnya diserap oleh ginjal (Foulkes, 1978).

Enzim dengan gugus -SH dihambat oleh Cd tetapi tidak terhambat oleh kompleks Cd-MT (Goyer, 1986). Timbrell (1991) menyimpulkan bahwa Cd-MT dapat mencegah efek toksik Cd. Kapasitas produksi MT terbatas karena membutuhkan

protein terutama sistein dan logam untuk sintesisnya sehingga hanya dapat melindungi jika dosis Cd rendah (WHO, 1996a).

Cd-MT yang diserap oleh ginjal justru bersifat toksik bagi ginjal. Cd-MT lebih toksik untuk ginjal daripada Cd atau MT sendiri (Weeden, 1993). Ikatan Cd-MT menurunkan toksisitas Cd terhadap organ lain, misalnya testis, sehingga dapat melindungi organ tersebut dari keracunan Cd tetapi justru merusak ginjal karena meningkatkan nefrotoksisitas Cd. Kemungkinan karena kompleks Cd-MT lebih mudah diangkut oleh ginjal daripada Cd sebagai ion logam bebas (Timbrell, 1991). Cd yang ditransportasikan sebagai bentuk ikatan dengan MT dalam pembuluh darah, disaring oleh glomerulus dan mencapai permukaan batas sikat (*brush border*) epitel tubulus kontortus proksimal. Cd-MT diserap sangat cepat, bukan oleh segmen lurus (*pars rekta*) tubulus proksimal tetapi terutama oleh segmen kontortus (*pars kontorta*) (Murakami *et al.*, 1983). Di dalam sel-sel tubulus proksimal, Cd-MT mengalami proses endositosis (pinositosis). Ini berarti bahwa Cd-MT melekatkan diri ke reseptor khusus pada membran sel epitel dan bagian membran tersebut berinvaginasi ke dalam sel membentuk gelembung pinositik (vakuola). Satu atau lebih lisosom akan melekat pada gelembung tersebut dan mengosongkan enzim hidrolasenya ke dalam gelembung tersebut. Cd-MT didegradasikan oleh enzim protease lisosom untuk melepaskan Cd yang dapat merusak sel atau diikat dengan MT yang lain lagi. Enzim hidrolase akan menghidrolisis protein dan bahan lainnya menghasilkan antara lain asam amino yang selanjutnya berdifusi melalui membran gelembung dan masuk sitoplasma. Sisa hasil proses tersebut disebut bahan residual dan akan diekskresikan

keluar ke dalam lumen tubulus melewati membran sel oleh suatu proses yang disebut eksositosis (Timbrell, 1991; Guyton, 1994).

Patogenesis penyakit ginjal karena Cd-MT tidak diketahui dengan pasti. Beberapa hipotesa menyatakan bahwa nefrotoksisitasnya disebabkan karena ion Cd bebas yang dilepaskan dari molekul tionin selama degradasi MT di lisosom (Murakami *et al.*, 1983). Weeden (1993) juga menyebutkan bahwa ion Cd sitoplasmik yang dilepaskan oleh lisosom mungkin merupakan mediator kerusakan sel tubular. Nekrosis tubular ginjal terbukti karena kandungan Cd, bukan Cd-MT. Toksisitas pada ginjal mungkin timbul saat pemaparan melebihi kemampuan organ untuk mensintesis MT atau menyimpan kelebihan Cd (Goyer, 1986)

Cd serta Pb yang terkandung dalam bawang putih juga dapat memicu sintesis MT sehingga Cd-MT yang terbentuk semakin banyak dan memperparah kerusakan ginjal.

Faktor lain yang bisa mempengaruhi hasil penelitian ini di antaranya adalah karena kurangnya kuantitas bawang putih yang digunakan sehingga tidak seimbang dengan banyaknya Cd dalam tubuh. Sebagaimana dapat dilihat pada hasil penelitian, semakin besar dosis bawang putih yang diberikan semakin sedikit jumlah kerusakan histopatologi yang tampak, walaupun hal itu tidak nyata secara statistik.

Penelitian ini juga membuktikan bahwa pemberian perasan bawang putih pada dosis 0,1 cc per hari pada tikus putih tidak bersifat toksik. Hal ini ditunjukkan dengan tidak terdapatnya perbedaan secara statistik antara kontrol dengan pemberian 0,1 cc bawang putih per hari.

Waktu paruh yang dimiliki bawang putih kurang lebih adalah dua jam, jauh lebih singkat daripada waktu paruh Cd yang mencapai 38 tahun (WHO, 1984; Nagae *et al.*, 1994). Hal ini dapat membuat efektivitas bawang putih tidak sebanding dengan Cd.

Menurut Sjamsudin (1995) Cd didistribusikan ke tempat-tempat yang sulit atau tidak bisa dicapai oleh kelator, ini dapat menjadi sebab bawang putih tidak dapat mengikat Cd dan mengeluarkannya dari dalam tubuh.

Selain semua faktor diatas, Gad (1992a) menyatakan bahwa tikus jantan dewasa memiliki sensitivitas yang tinggi terhadap banyak agen toksik dengan tipe toksisitas yang sering adalah nekrosis tubulus ginjal. Menurut Gad (1992a) ini terkait dengan adanya hormon androgen dengan mekanisme yang tidak diketahui dengan pasti. Faktor ini dapat menjadi salah satu sebab mengapa pada penelitian ini banyak ditemukan kerusakan pada sel-sel tubulus ginjal tikus putih yang diteliti.

## **BAB VI**

# **KESIMPULAN DAN SARAN**

## BAB VI

### KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan tentang pengaruh pemberian perasan bawang putih (*Allium sativum*) sebagai pencegahan keracunan kadmium klorida ( $\text{CdCl}_2$ ) terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*), dapat diambil kesimpulan dan saran sebagai berikut:

#### VI.1. Kesimpulan

1. Pemberian air perasan bawang putih dengan dosis 0,05 cc; 0,1 cc dan 0,2 cc per hari satu jam sebelum injeksi sub kutan larutan kadmium klorida ( $\text{CdCl}_2$ ) 1 mg/kg berat badan selama tujuh hari tidak terbukti dapat mencegah terjadinya kerusakan sel-sel ginjal tikus putih.
2. Dosis pemberian air perasan bawang putih yang memberikan hasil terbaik dalam penelitian ini sebagai pencegahan kerusakan sel-sel ginjal tikus putih karena injeksi kadmium klorida adalah 0,2 cc per hari.

## **VI.2. Saran**

1. Perlu penelitian lebih lanjut mengenai efektivitas bawang putih sebagai alternatif pencegahan kerusakan sel ginjal karena keracunan logam berat kadmium.
2. Penelitian lanjutan dapat dilakukan dengan menggunakan dosis air perasan bawang putih lebih besar dari 0,2 cc.
3. Penelitian lanjutan dapat dilakukan dengan menambah frekuensi pemberian air perasan bawang putih.



## RINGKASAN

**Falia Hardiyanto.** Pengaruh Pemberian Perasan Bawang Putih (*Allium sativum*) Sebagai Pencegahan Keracunan Kadmium Klorida ( $\text{CdCl}_2$ ) Terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) dibawah bimbingan Bapak Drh. E. Djoko Poetranto, M.S. sebagai pembimbing pertama dan Bapak Achmad Sadik, DTAH&P, Drh. Sebagai pembimbing kedua.

Manusia senantiasa terpajan (*exposed*) logam berat dalam lingkungan hidupnya dan hal ini dapat menimbulkan keracunan tanpa disadari karena logam berat seperti kadmium (Cd) bersifat kumulatif. Ginjal merupakan target utama keracunan Cd. Keracunan Cd menyebabkan terjadinya perubahan degeneratif pada sel-sel tubulus ginjal dan dapat menyebabkan gangguan fungsi ginjal apabila akumulasinya mencapai konsentrasi kritis yaitu 200  $\mu\text{g/g}$ .

Penyakit ginjal yang timbul dari pemaparan logam berat memiliki peran penting dalam ilmu tentang ginjal (nefrologi) karena adanya potensi pencegahan yang besar. Kasus keracunan logam berat sampai saat ini belum mendapatkan penyelesaian yang memuaskan. Terapi yang umum dilakukan ialah pemberian kelator (*chelating agent*) tetapi karena kelator tidak bermanfaat apabila logam sudah terakumulasi dalam jaringan tubuh maka terapi yang bersifat kuratif sulit dilakukan. Hal ini masih ditambah dengan adanya sifat toksik dari kelator itu sendiri.



Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh bawang putih (*Allium sativum*) dalam bentuk perasan yang diberikan satu jam sebelum injeksi kadmium klorida ( $\text{CdCl}_2$ ) dibandingkan dengan pemberian air perasan bawang putih maupun injeksi  $\text{CdCl}_2$  saja serta untuk mengetahui dosis pemberian air perasan bawang putih yang memberikan hasil terbaik dalam pencegahan kerusakan sel-sel ginjal tikus putih karena injeksi  $\text{CdCl}_2$ .

Landasan teori dari penelitian ini adalah karena adanya kemampuan Cd untuk berikatan dengan gugus sulfhidril (-SH) dan banyaknya kandungan gugus -SH dalam bawang putih sehingga bawang putih mampu berikatan dengan Cd dan mencegah efek toksiknya.

Hewan coba yang digunakan adalah 30 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan berumur dua bulan dengan berat badan rata-rata 200 g yang dibagi dalam enam kelompok perlakuan, masing-masing berjumlah lima ekor. Enam kelompok perlakuan tersebut adalah perlakuan kontrol (P1); perlakuan dengan pemberian 0,1 cc air perasan bawang putih (P2); perlakuan dengan pemberian 1 cc larutan 1 mg/kg  $\text{CdCl}_2$  (P3); perlakuan dengan pemberian 0,05 cc air perasan bawang putih dan 1 cc larutan 1 mg/kg  $\text{CdCl}_2$  (P4); perlakuan dengan pemberian 0,1 cc air perasan bawang putih dan 1 cc larutan 1 mg/kg  $\text{CdCl}_2$  (P5); perlakuan dengan pemberian 0,2 cc air perasan bawang putih dan 1 cc larutan 1 mg/kg  $\text{CdCl}_2$  (P6). Pemberian air perasan bawang putih dilakukan secara per oral dengan masing-masing terlebih dahulu dilarutkan dalam NaCl fisiologis sampai 1 cc selama 28 hari. Pemberian  $\text{CdCl}_2$



dilakukan satu jam setelah pemberian air perasan bawang putih secara injeksi subkutan (SC) selama tujuh hari.

Rancangan penelitian yang digunakan adalah Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan ulangan sama tiap perlakuan. Data yang diperoleh dianalisis dengan menggunakan Uji Kruskal Wallis dan dilanjutkan dengan uji Z.

Hasil penelitian yang diamati adalah perubahan histopatologi organ ginjal. Pemberian air perasan bawang putih dengan dosis 0,2 cc menunjukkan perubahan histopatologi ginjal yang lebih kecil daripada pemberian dosis 0,1 dan 0,05 cc. Analisis statistik menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang nyata diantara perlakuan P3, P4, P5 dan P6 ( $P > 0,05$ ) sehingga dapat disimpulkan bahwa pemberian air perasan bawang putih pada dosis 0,05; 0,1 dan 0,2 cc per hari tidak terbukti dapat mencegah terjadinya kerusakan sel-sel ginjal tikus putih karena  $\text{CdCl}_2$ .



# DAFTAR PUSTAKA

DALAM PERPUSTAKAAN

**DAFTAR PUSTAKA**

- Bailar, Jr., J. C., T. Moeller, J. Kleinberg, C. O. Guss, M. E. Castellion and C. Metz. 1989. Chemistry. 3<sup>rd</sup> ed. Harcourt Brace Jovanovich, Inc. San Diego. New York. Chicago.
- Basori, A. 2000. Prinsip Dasar Toksikologi: Tinjauan Aspek Toksokinetik dan Toksodinamik. Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Surabaya.
- Block, E. 1985. The chemistry of garlic and onion. *Scient. Am.* 252:94-99.
- Bloomfield, M. M. and L. J. Stephens. 1996. Chemistry and the Living Organism. 6<sup>th</sup> ed. John Wiley & Sons, Inc. New York. Chichester. Brisbane.
- Bordia, A. K., S. K. Sanadhya, A. S. Rathore and N. Bhu. 1978. Essential oil of garlic on blood lipids and fibrinolytic activity in patients of coronary artery disease. *Jr. Asso. Phys. Ind.* 26:327-331.
- Brady, J. E. and J. R. Holum. 1993. Chemistry: The Study of Matter and its Changes. John Wiley & Sons, Inc. New York. Chichester. Brisbane.
- Buell, P. and J. Girard. 1994. Chemistry: An Environmental Perspective. Prentice-Hall International, Inc. New Jersey.
- Cantilena, Jr., L. R. and C. D. Klaassen. 1981. Comparison of the effectiveness of several chelators after single administration on the toxicity, excretion and distribution of cadmium. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 58:452-460.
- Caret, R. L., K. J. Denniston and J. J. Topping. 1993. Principles and Applications of Inorganic, Organic and Biological Chemistry. Wm. C. Brown Communications, Inc. USA.
- Cha, C. W. 1987. A study on the effect of garlic to the heavy metal poisoning of rat. *J. Korean Med. Sci.* 2(4):213-223.
- Chengelis, C. P. 1992. The Rat: Metabolism. In: S. C. Gad and C. P. Chengelis (eds.) *Animal Models in Toxicology.* Marcel Dekker, Inc. New York, New York.

- Daniel, W. W. 1989. Statistik Non Parametrik. Alih Bahasa A. T. Kantjono. PT Gramedia. Jakarta. 272-275.
- Darmansjah, I. 1995. Dasar Toksikologi. Dalam: S. G. Ganiswarna (ed.). Farmakologi dan Terapi. Ed. IV (rev.). Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran-Universitas Indonesia. Jakarta.
- Foulkes, E. C. 1978. Renal tubular transport of cadmium-metallothionein. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 45:505-512.
- Gad, S. C. 1992a. Model Selection and Scalling. In: S. C. Gad and C. P. Chengelis (eds.). *Animal Models in Toxicology*. Marcel Dekker, Inc. New York, New York.
- Gad, S. C. 1992b. Susceptibility Factors. In: S. C. Gad and C. P. Chengelis (eds.). *Animal Models in Toxicology*. Marcel Dekker, Inc. New York, New York.
- Gad, S. C. 1992c. The Rat: Pathology. In: S. C. Gad and C. P. Chengelis (eds.). *Animal Models in Toxicology*. Marcel Dekker, Inc. New York, New York.
- Goyer, R. A. 1986. Toxic Effect of Metals. In: C. D. Klaassen, M. O. Amdur and J. Doull (eds.). *Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*. 3<sup>rd</sup> ed. Macmillan Publishing Co., Inc. New York.
- Graef, J. W. 1994. Heavy Metal Poisoning. In: K. J. Isselbacher (ed.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Vol. 2. 13<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill, Inc. New York. St. Louis. San Fransisco.
- Guyton, A. C. 1994. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Alih Bahasa LMA. Ken Ariata Tengadi. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta.
- Hidajatullah, F. 1996. Pengaruh Pemberian Kadmium Klorida ( $CdCl_2$ ) Dosis Toksik Terhadap Perubahan Histopatologi Ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). Skripsi. Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga. Surabaya.
- Hie, O. L., A. Purwanto, M. Sadikin dan S. K. Siswojo. 1991. Uji toksisitas dan aktivitas biologik ekstrak bawang putih. *Cermin Dunia Kedokteran*. 73:29-32.
- Hook, J. B. and W. R. Hewitt. 1986. Toxic Responses of the Kidney. In: C. D. Klaassen, M. O. Amdur and J. Doull (eds.). *Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*. 3<sup>rd</sup> ed. Macmillan Publishing Co, Inc. New York.

- Horie, T., S. Awazu, Y. Itakura and T. Fuwa. 1992. Identified diallylpolysulfides from an aged garlic extract which protects the membranes from lipid peroxidation. *Planta Med.* 58:468-469.
- Jones, M. M., D. O. Johnston, J. J. Netterville, J. L. Wood and M. D. Joesten. 1987. *Chemistry and Society*. 5<sup>th</sup> ed. CBS College Publishing. Philadelphia. New York. Chicago.
- Leeson, C. R., T. S. Leeson and A. A. Paparo. 1990. *Buku Ajar Histologi*. Alih Bahasa S. K. Siswojo. Ed. V. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta.
- Levine, W. G. 1975. Heavy-Metal Antagonists. *In*: L. S. Goodman and A. Gilman (eds.). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 5<sup>th</sup> ed. Macmillan Publishing Co., Inc. New York.
- Link, R. P. 1974. Antinematodal Drugs. *In*: L. M. Jones (ed.). *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 3<sup>rd</sup> ed. 7<sup>th</sup> print. Iowa State University Press. Ames, Iowa, USA.
- Manik Kumala Asri. 1999. Gambaran Histopatologi Hepar dan Ginjal Tikus Putih yang Diberi Perasan Bawang Putih (*Allium sativum*, Linn.) Sebelum Injeksi Merkuri Klorida (HgCl<sub>2</sub>). Skripsi. Fakultas kedokteran Hewan Universitas Airlangga. Surabaya.
- Miller, Jr., G. T. and D. G. Lygre. 1991. *Chemistry: A Contemporary Approach*. 3<sup>rd</sup> ed. Wadsworth Publishing Company. Belmont, California.
- Morselt, A. F. W., J. H. J. Copuis Peereboom-Stegeman, E. J. Jongstra-Spaapen and J. James. 1983. Investigation of the mechanism of cadmium toxicity at cellular level. I. A Light Microscopical Study. *Arch. Toxicol.* 52:91-97.
- ✓ Murakami, M., C. Tohyama, K. Sano, R. Kawamura and K. Kubota. 1983. Autoradiographical studies on the location of metallothionein in proximal tubular cells of the rat kidney. *Arch. Toxicol.* 53:185-192.
- Murray, R. K. 1997. Metabolisme Xenobiotik. *Dalam*: R. K. Murray, D. K. Granner, P. A. Mayes dan V. W. Rodwell (ed.). *Biokomia Harper*. Alih Bahasa A. Hartono. Ed. XXIV. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta.
- Nagae, S., M. Ushijima, S. Hatono, J. Imai, S. Kasuga, H. Matsuura, Y. Itakura and Y. Higashi. 1994. Pharmacokinetics of the garlic compound S-allylsisteine. *Planta Med.* 60:214-217.

- Nordberg, G. F., R. Goyer and M. Nordberg. 1975. Comparative toxicity of cadmium-metallothionein and calciumchloride on mouse kidney. *Arch. Toxicol.* 99:192-197.
- Prigge, E. 1978. Early signs of oral and inhalative Cd uptake in rats. *Arch. Toxicol.* 40:231-247.
- Purseglove, J. W. 1985. *Tropical Crops: Monocotyledons*. Vol. 1 and 2 combined. English Language Book Society/Longman. Singapore.
- Pushpendran, C. K., T. P. A. Devasagayam, G. J. Chintalwar, A. Banerji and J. Eapen. 1980. The metabolic fate of [<sup>35</sup>S]-diallyl disulphide in mice. *Experientia*. 36:1000-1001.
- Robinson, J. R. 1988. *Reflections on Renal Function*. 2<sup>nd</sup> ed. Blackwell Scientific Publications. Oxford. London. Edinburgh.
- Roser, D. 1997. *Bawang Putih untuk Kesehatan*. Alih Bahasa D. S. Atmadja. Bumi Aksara. Jakarta.
- Rudd, C. J. and H. R. Herschman. 1978. MT accumulation in response to Cd in a clonal rat liver cell line. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 44:511-521.
- Samsudin, U. 1994. *Budidaya Bawang*. Cet. IV (rev.). Putra A Bardin, CV. Bandung.
- Saynor, R. 1995. *The Garlic Effect*. Hodder & Stoughton. London.
- Schnell, R. C., E. M. Yuhas, D. H. Pence, J. R. Means, S. A. Roberts, E. T. Yau, T. S. Miya and J. H. Mennear. 1978. Effect of acute and chronic Cd treatment on hepatic drug metabolism in male rats. *Arch. Toxicol.* 40:269-277.
- Semler, D. E. 1992. *The Rat: Toxicology*. In: S. C. Gad and C. P. Chengelis (eds.). *Animal Models in Toxicology*. Marcel Dekker, Inc. New York, New York.
- Sheela, C. G. and K. T. Augusti. 1992. Antidiabetic effects of S-allyl cysteine sulphoxide isolated from garlic *Allium sativum* Linn. *Indian J. Exp. Biol.* 30:523-526.
- Sirait, M. 1983. *Pemanfaatan Tanaman Obat*. Ed. III. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.

- Sjamsudin, U. 1995. Logam Berat dan Antagonis. Dalam: S. G. Ganiswarna (ed.). Farmakologi dan Terapi. Ed. IV (rev.). Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran-Universitas Indonesia. Jakarta. 781-799.
- Slamet, J. S. 1996. Kesehatan Lingkungan. Cet. III. Gajah Mada University Press. Yogyakarta.
- Soediono, E. I. 2000. Pengantar Toksikologi. Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Surabaya.
- Steel, R. G. D. and J. H. Torrie. 1981. Principles and Procedures Statistics. 2<sup>nd</sup> ed. McGraw-Hill, Kegokhusa Ltd. Tokyo, Japan.
- ✓ Stokinger, H. E. 1981. The Metals. In: G. D. Clayton and F. E. Clayton (eds.) Patty's Industrial Hygiene and Toxicology. Vol. 2A: Toxicology. 3<sup>rd</sup> rev. ed. John Wiley & Sons. New York. Chichester. Brisbane.
- Sugati, S. dan J. B. Huttapea. 1991. Inventaris Tanaman Obat Indonesia. Jilid I. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Sunarto, P. dan B. S. Pikir. 1995. Pengaruh garlic terhadap penyakit jantung koroner. Cermin Dunia Kedokteran. 102:28-31.
- ✓ Timbrell, J. A. 1991. Principles of Biochemical Toxicology. 2<sup>nd</sup> ed. Taylor & Francis. London. Washington DC.
- ✓ Weeden, R. P. 1993. Heavy Metals. In: R. W. Schrier and C. W. Gottschalk (eds.). Diseases of the Kidney. Vol. 2. 5<sup>th</sup> ed. Little, Brown and Company. Boston. Toronto. London.
- ✓ WHO. 1984. Guidelines for Drinking-Water Quality. Vol. 2: Health Criteria and Other Supporting Information. World Health Organization. Geneva
- ✓ WHO. 1996a. Guidelines for Drinking-Water Quality. Vol: 2: Health Criteria and Other Supporting Information. 2<sup>nd</sup> ed. World Health Organization. Geneva
- ✓ WHO. 1996b. Trace Elements in Human Nutrition and Health. World Health Organization. Geneva.

# LAMPIRAN

### Lampiran 1. Penentuan Peringkat (Rank) Hasil Penelitian

Perubahan peringkat (rank) diperoleh dari menjumlahkan nilai skor histopatologi terkecil, dibagi dengan banyaknya jumlah sampel yang menunjukkan derajat kerusakan histopatologi tersebut, sehingga diperoleh hasil sebagai berikut :

Nilai skor histopatologi ginjal 1 mempunyai rank :

$$\frac{1 + 2 + 3 + 4 + 5 + 6 + 7}{7} = \frac{28}{7} = 4$$

Nilai skor histopatologi ginjal 3 mempunyai rank :

$$\frac{8 + 9 + 10}{3} = \frac{27}{3} = 9$$

Nilai skor histopatologi ginjal 8 mempunyai rank :

$$\frac{11 + 12}{2} = \frac{23}{2} = 11,5$$

Nilai skor histopatologi ginjal 11 mempunyai rank :

$$\frac{13 + 14 + 15 + 16 + 17 + 18 + 19 + 20 + 21}{9} = \frac{153}{9} = 17$$

Nilai skor histopatologi ginjal 17 mempunyai rank :

$$\frac{22 + 23 + 24 + 25 + 26 + 27 + 28 + 29 + 30}{9} = \frac{234}{9} = 26$$

## Lampiran 2. Rank dan Nilai Skor Histopatologi Ginjal Hasil Penelitian

n	K											
	P1		P2		P3		P4		P5		P6	
	NS	R	NS	R	NS	R	NS	R	NS	R	NS	R
1	1	4	3	9	17	26	11	17	17	26	11	17
2	3	9	1	4	17	26	11	17	11	17	17	26
3	1	4	3	9	17	26	11	17	17	26	8	11,5
4	1	4	1	4	11	17	17	26	8	11,5	11	17
5	1	4	1	4	17	26	17	26	11	17	11	17
$\Sigma R$	25		30		121		103		97,5		88,5	
x	5		6		24,2		20,6		19,5		17,7	
$(\Sigma R)^2$	625		900		14641		10609		9506,25		7832,25	

Keterangan : K = Kelompok Perlakuan

n = Ulangan

NS = Nilai Skor Histopatologi

R = Rank

x = Rata-rata Rank

## Lampiran 3. Analisa Data Hasil Penelitian

Pertama-tama dilakukan pencarian nilai  $H_{hitung}^*$  :

Rumus :

$$H_{hitung} = \frac{12}{N(N+1)} \sum_{j=1}^K \frac{R_j^2}{n_j} - 3(N+1)$$

Keterangan : N = Jumlah sampel

n = Jumlah ulangan

Hitungan :

$$\begin{aligned} H_{hitung} &= \frac{12}{30(30+1)} \cdot \frac{25^2 + 30^2 + 121^2 + 103^2 + 97,5^2 + 88,5^2}{5} - 3(30+1) \\ &= 113,81 - 93 \\ &= 20,81 \end{aligned}$$

Karena dalam data terdapat angka kembar, maka  $H_{hitung}$  di atas dimasukkan dalam

$H_{hitung}$  terkoreksi.

Rumus :

$$H_{hitung \text{ terkoreksi}} = \frac{H_{hitung}}{1 - \frac{T}{N^3 - N}}$$

Keterangan :  $T = t^3 - t$

$t$  = banyaknya nilai pengamatan yang sama dalam kelompok skor yang sama.

$$\text{Nilai T diperoleh dari : } T_1 = 7^3 - 7 = 336$$

$$T_3 = 3^3 - 3 = 24$$

$$T_8 = 2^3 - 2 = 6$$

$$T_{11} = 9^3 - 9 = 720$$

$$T_{17} = 9^3 - 9 = 720$$

---


$$T = \text{Jumlah} = 1806$$

$$H_{\text{hitung terkoreksi}} = \frac{20,81}{1 - \frac{1806}{30^3 - 30}}$$

$$= 22,30$$

Rumus :

$$\text{Derajat bebas (db)} = K - 1$$

Keterangan :  $K$  = banyaknya perlakuan

$$\text{Derajat bebas (db)} = 6 - 1$$

$$= 5$$

Untuk derajat bebas (db) = 5;  $H$  tabel (0,05) = 11,07 dan  $H$  tabel (0,01) = 15,09

Dari perhitungan di atas ternyata  $H_{hitung} > H_{tabel (0.01)}$  sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang sangat nyata diantara perlakuan.

Untuk mengetahui perbedaan pengaruh dari masing-masing perlakuan, dilanjutkan dengan uji perbandingan berganda atau uji Z.

Rumus :

$$|R_i - R_j| = Z \sqrt{\frac{K \cdot 24 (N^2 - 1) - (t^3 - t)}{6N(N-1)}}$$

$$Z(0,05) = \frac{\alpha}{K(K-1)} = \frac{0,05}{30} = 0,0017 \rightarrow 2,93$$

$$Z(0,01) = \frac{\alpha}{K(K-1)} = \frac{0,01}{30} = 0,0003 \rightarrow 3,40$$

Perhitungan uji Z (0,05) :

$$\begin{aligned} &= 2,93 \sqrt{\frac{6 \cdot 24 (30^2 - 1) - 1806}{6 \cdot 30 (30 - 1)}} \\ &= 14,49 \end{aligned}$$

Perhitungan uji Z (0,01) :

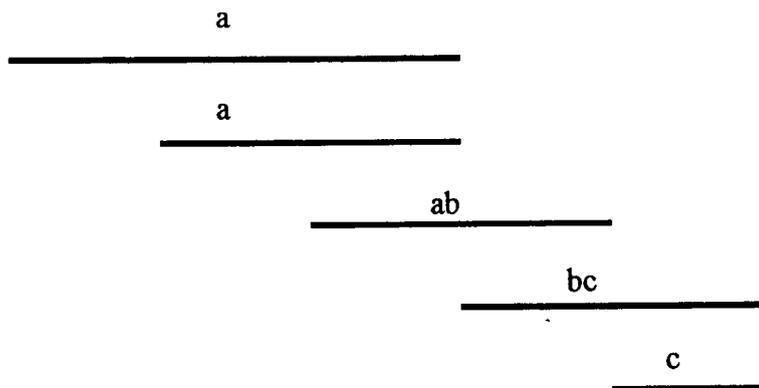
$$\begin{aligned} &= 3,40 \sqrt{\frac{6 \cdot 24 (30^2 - 1) - 1806}{6 \cdot 30 (30 - 1)}} \\ &= 16,81 \end{aligned}$$

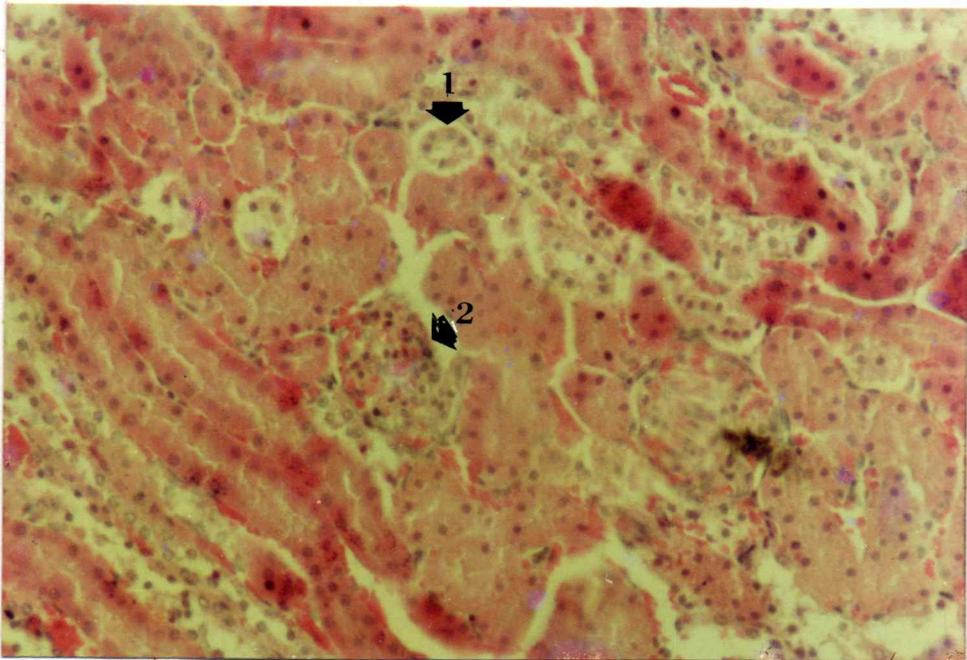
Perbedaan rata-rata rank nilai skor histopatologi ginjal hasil penelitian terhadap pengaruh perlakuan dengan uji Z :

Perlakuan	Rata-rata Rank (x)	Beda					Uji Z	
		x - P1	x - P2	x - P6	x - P5	x - P4	0,05	0,01
P3 <sup>a</sup>	24,2	19,2**	18,2**	6,5	4,7	3,6	14,49	16,81
P4 <sup>a</sup>	20,6	15,6*	14,6*	2,9	1,1			
P5 <sup>ab</sup>	19,5	14,5*	13,5	1,8				
P6 <sup>bc</sup>	17,7	12,7	11,7					
P2 <sup>c</sup>	6	1						
P1 <sup>c</sup>	5							

P3                      P4                      P5                      P6                      P2                      P1

---

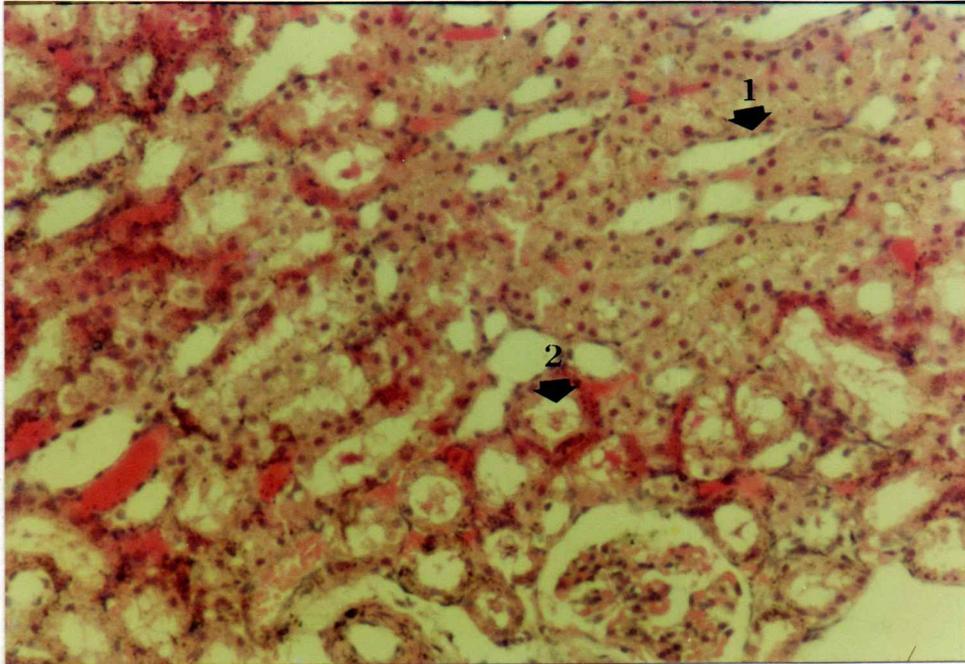




Gambar 4. Foto Preparat Histopatologi Ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)  
Perlakuan dengan Pemberian 1 cc larutan 1 mg/kg  $\text{CdCl}_2$  (P3).

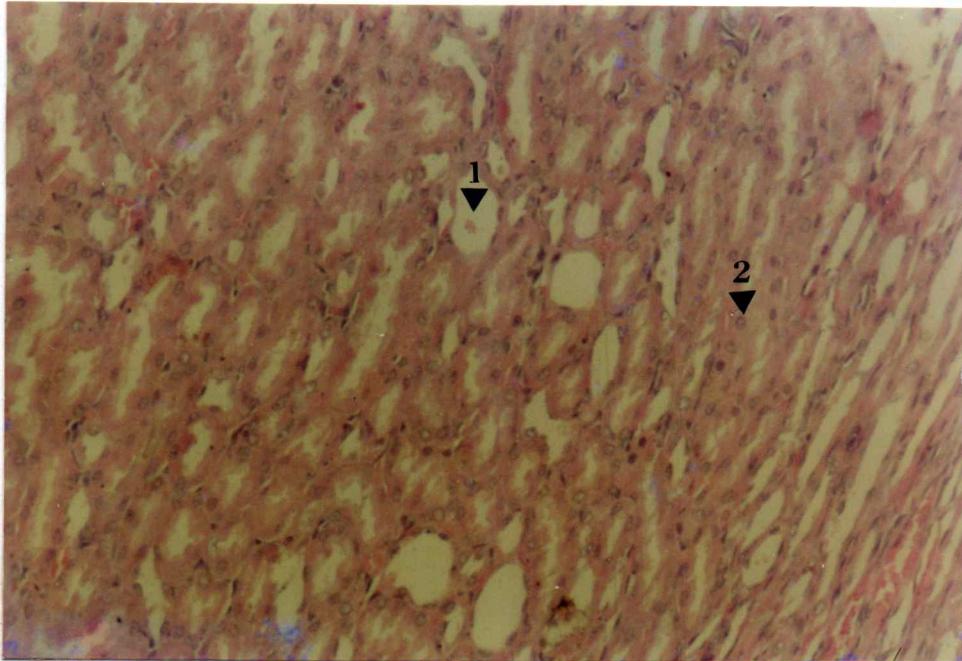
Keterangan : 1. Nekrosis tubulus distal

2. Nekrosis glomerulus



Gambar 5. Foto Preparat Histopatologi Ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)  
Perlakuan dengan Pemberian 0,05 cc Air Perasan Bawang Putih (*Allium sativum*) dan 1 cc larutan 1 mg/kg  $\text{CdCl}_2$  (P4).

- Keterangan: 1. Nekrosis tubulus proksimal  
2. *Hyalin cast* lumen tubulus



Gambar 6. Foto Preparat Histopatologi Ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Perlakuan dengan Pemberian 0,2 cc Air Perasan Bawang Putih (*Allium sativum*) dan 1 cc larutan 1 mg/kg CdCl<sub>2</sub> (P6).

- Keterangan :
1. *Hyalin cast* lumen tubulus
  2. Degenerasi tubulus proksimal