

## Risiko Herbisida Paraquat Diklorida terhadap Ginjal Tikus Putih *Sprague Dawley*

### *The Risk of Paraquat Dichloride Herbicide to Sprague Dawley Rat's Kidney*

Muhartono<sup>1</sup>, Indri Windarti<sup>1</sup>, Diah Septia L<sup>1</sup>, Susianti<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

<sup>2</sup>Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

#### ABSTRAK

Herbisida merupakan salah satu bahan kimia yang sering digunakan oleh para petani untuk mematikan tanaman pengganggu. Disisi lain penggunaan herbisida sering tidak sesuai prosedur sehingga dapat menimbulkan efek samping terhadap manusia. Paparan herbisida paraquat diklorida berpengaruh ke organ-organ tubuh manusia. Pada organ ginjal dapat merusak glomerulus dan tubulus ginjal. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian herbisida golongan paraquat diklorida per-oral terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague Dawley*. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental yang dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi FK Unila pada bulan Oktober sampai November 2014 dengan menggunakan 25 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague Dawley* berumur 8–10 minggu. Tikus dibagi dalam 5 kelompok secara acak dan diberi perlakuan selama 2 hari. K1 diberi *aquadest*, K2, K3, K4, K5 diberi herbisida paraquat diklorida 25mg/kgBB/hari, 50mg/kgBB/hari, 100mg/kgBB/hari dan 200mg/kgBB/hari. Hasil penelitian menunjukkan bahwa rerata skor kerusakan ginjal pada K1: 0, K2: 1,8, K3: 2,0, K4:3,6, K5; 4,4. Data yang diperoleh diuji dengan Uji Kruskal Wallis didapatkan perbedaan bermakna ( $p=0,001$ ). Simpulan, pemberian herbisida golongan paraquat diklorida per-oral dapat merusak ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague Dawley*

**Kata Kunci:** Ginjal, herbisida paraquat diklorida, tikus

#### ABSTRACT

Herbicide is one of chemicals commonly used by farmers to kill weeds. In the other hand, inappropriate use of herbicide causes adverse effect to human. The exposure of herbicide paraquat dichloride affects human organs. In kidney, it damages both glomerulus and renal tubules. The purpose of this study is to determine the effect of paraquat dichloride herbicide to kidney histopathology in male rats (*Rattus norvegicus*) Sprague dawley strain. This research was conducted experimentally in Laboratory of Anatomical Pathology of Medical Faculty in Lampung University from October to November 2014 by using 25 male rats (*Rattus norvegicus*) Sprague Dawley strain aged 8 to 10 weeks old and divided randomly into 5 groups and treated for 2 days. K1 was given *aquadest*; K2; K3; K4; and K5 were given herbicide paraquat dichloride 25 mg/kgBB; 50 mg/kgBB; 100 mg/kgBB; and 200 mg/kgBB, respectively. The results showed that the average number of kidney damage in K1:0, K2:1.8, K3:2.0, K4:3.6, K5:4.4. Data from Kruskal Wallis test showed a significant difference ( $p=0,001$ ). In conclusion, administration of herbicide paraquat dichloride class oral can damage the kidneys of male rats (*Rattus norvegicus*) Sprague Dawley strain.

**Keywords:** herbicide paraquat dichloride, kidney, rats

---

Jurnal Kedokteran Brawijaya, Vol. 29, No. 1, Februari 2016; Korespondensi: Muhartono. Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung Bandar Lampung, Jl. Prof. Dr. Sumantri Brojonegoro No. 1 Bandar Lampung, 35145 Tel. (721) 701609 Email: dmuhartono@yahoo.com

**PENDAHULUAN**

Herbisida merupakan suatu bahan atau senyawa kimia yang digunakan untuk menghambat pertumbuhan atau mematikan tanaman pengganggu. Herbisida paraquat diklorida merupakan herbisida non-selektif dan secara luas sering digunakan, terutama pada sistem pertanian dan perindustrian untuk memberantas tanaman pengganggu. Penggunaan herbisida apabila tidak benar dan tepat maka akan menimbulkan efek samping terhadap manusia (1-3).

Keracunan herbisida merupakan permasalahan kesehatan masyarakat di negara berkembang dengan perkiraan sekitar 300.000 kematian di daerah Asia-Pasifik. Dalam dosis kecil, herbisida tidak berbahaya bagi manusia dan hewan karena ukurannya yang jauh lebih besar dari hama tanaman pengganggu, namun apabila dosis kecil tersebut terakumulasi dalam jumlah tertentu akan membahayakan manusia dan hewan (1,2). Paraquat merupakan zat yang sangat toksik dan dapat memasuki tubuh dengan beberapa cara, terutama dengan cara tertelan tiba-tiba, atau melalui kulit yang rusak, mungkin juga melalui inhalasi. Paparan herbisida paraquat diklorida berpengaruh ke organ-organ tubuh seperti paru-paru, jantung, ginjal, hati, otot, limpa, kulit, mata dan otak (2,4).

Paraquat mempengaruhi siklus redoks dan membentuk *Reactive Oxygen Species* (ROS). ROS adalah senyawa yang mengandung O<sub>2</sub>, termasuk ke dalam radikal bebas yang sangat reaktif atau senyawa yang siap dikonversi menjadi radikal bebas O<sub>2</sub> dalam sel. Paraquat dimetabolisme oleh beberapa sistem enzim seperti *NADPH-Cytochrome p450 reductase*, *Xantin oksidase*, *NADH*, dan *ubiquinone oxireductase* serta *nitric oxide synthase*. Metabolisme paraquat melalui sistem enzim ini menyebabkan terbentuknya *paraquat mono-cation radical* (PQ<sup>+</sup>) di dalam sel. PQ<sup>+</sup> secara cepat di reoksidasi menjadi PQ<sup>2+</sup> dan proses ini mencetuskan terbentuknya *superoxide* (O<sub>2</sub><sup>-</sup>). *Superoxide* bertindak sebagai reseptor elektron dan NADP bertindak sebagai donor elektron pada reaksi ini. Reaksi ini lebih jauh membentuk *Hydroxyl free radical* (HO). Paraquat secara langsung atau tidak langsung menginduksi *nitric oxide synthase* menghasilkan *Nitric Oxide* (NO). NO berikatan dengan O<sub>2</sub> membentuk *peroxynitrite* (ONOO<sup>-</sup>) yang merupakan oksidan yang sangat kuat. Terbentuknya oksigen reaktif dan nitrite menyebabkan toksisitas pada organ (2,5,6).

Radikal bebas merupakan spesies kimiawi dengan satu elektron tak berpasangan di orbital luar yang sangat tidak stabil dan mudah bereaksi dengan zat kimia anorganik atau organik. Saat dibentuk dalam sel, radikal bebas segera menyerang dan mendegradasi asam nukleat serta berbagai molekul membran (7).

Setiap obat atau racun yang masuk dalam tubuh akan mengalami absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi. Ginjal merupakan organ ekskresi utama. Ekskresi zat toksik di ginjal dapat menyebabkan nekrosis tubuler akut (NTA), nefritis intersisial akibat obat dan glomerulonefritis membranosa. Kerusakan ginjal ditandai dengan adanya proteinuria, hematuria, piuria, dan azotemia (8,9). Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian herbisida golongan paraquat diklorida per-oral terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley*.

**METODE**

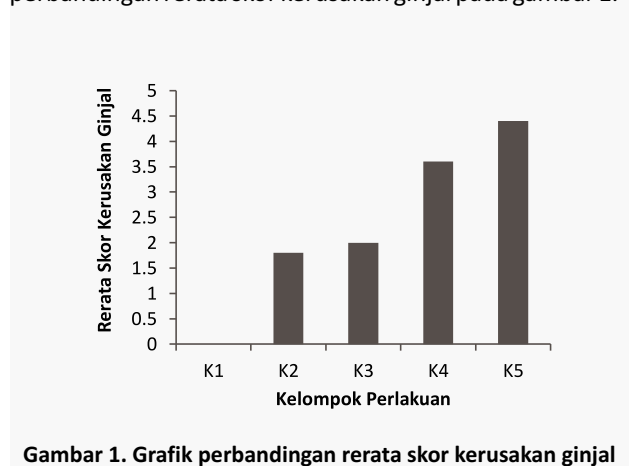
Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung pada bulan Oktober sampai November 2014. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan pola *post test-only control group design*. Sebanyak 25 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley* berumur 8-10 minggu yang dipilih secara acak dan dibagi menjadi 5 kelompok. Kelompok 1 (K1) merupakan kelompok kontrol negatif yaitu kelompok yang tidak diberi herbisida paraquat diklorida dan hanya diberi *aquadest*; kelompok 2 (K2) diberi herbisida paraquat diklorida 25mg/kgBB/hari; Kelompok 3 (K3) diberi herbisida paraquat diklorida 50mg/kgBB/hari; kelompok 4 (K4) diberi herbisida paraquat diklorida 100mg/kgBB/hari dan kelompok 5 (K5) diberi herbisida paraquat diklorida 200mg/kgBB/hari.

Gambaran kerusakan ginjal dilihat melalui pengamatan mikroskopis dengan pewarnaan *Hematoxylin Eosin*. Pengamatan dilakukan menggunakan mikroskop dengan perbesaran 10 kali dan 40 kali pada seluruh lapang pandang. Kerusakan ginjal yang paling sering dan mudah diamati secara histopatologi adalah kerusakan glomerulus dan tubulus, sehingga kerusakan ginjal lebih mudah dinilai dari skor kerusakan glomerulus dan skor kerusakan tubulus. Skor kerusakan glomerulus yaitu 0=infiltrasi sel radang; 1=edema *spatium* Bowman; 3=nekrosis. Skor kerusakan tubulus ginjal 0= infiltrasi sel radang; 1=pembengkakan sel epitel tubulus; 3=nekrosis tubulus. Penilaian derajat kerusakan ginjal diambil dari kerusakan tertinggi kemudian dihitung dari total kerusakan glomerulus dan total kerusakan tubulus ginjal dengan skor kerusakan yaitu 0-6.

Analisis data menggunakan uji *Shapiro-wilk* digunakan untuk uji normalitas data. Karena sebaran data tidak normal, maka digunakan uji *Kruskal Wallis* dan dilanjutkan dengan uji *Mann Whitney*. Uji statistik dilakukan pada derajat kepercayaan 95% dengan  $\alpha=0,05$ . Hasil uji dinyatakan bermakna apabila  $p<0,05$ . Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor 2287/UN26/8/DT/2014.

**HASIL**

Pemberian herbisida paraquat diklorida menunjukkan adanya peningkatan kerusakan ginjal. Makin tinggi dosis paraquat, makin tinggi pula tingkat kerusakan yang teramati pada histologi ginjal. Rerata kerusakan ginjal secara berurutan yaitu kelompok 1:0; kelompok 2:1,8; kelompok 3:2,0; kelompok 4:3,6; kelompok 5: 4,4. Grafik perbandingan rerata skor kerusakan ginjal pada gambar 1.



**Gambar 1. Grafik perbandingan rerata skor kerusakan ginjal**

Hasil uji normalitas didapatkan nilai  $p=0,005$  ( $p<0,05$ ) sehingga data berdistribusi tidak normal. Karena data berdistribusi tidak normal maka dilakukan transformasi data. Setelah tranformasi data, kemudian dilanjutkan kembali dengan uji normalitas *Shapiro-Wilk*. Hasil uji *Shapiro-Wilk* didapatkan nilai  $p=0,001$  ( $p<0,05$ ) yang menunjukkan distribusi data tetap tidak normal. Sehingga dilakukan uji *Kruskal-Wallis*. Hasil uji *Kruskal-Wallis* menunjukkan bahwa  $p=0,001$  ( $p<0,05$ ) yang menunjukkan terdapat perbedaan rata-rata kerusakan ginjal yang bermakna pada dua kelompok atau lebih. Selanjutnya dilakukan uji *Mann Whitney* untuk menilai perbedaan masing-masing kelompok (Tabel 1).

**Tabel 1. Analisis Mann Whitney**

Kelompok	1	2	3	4	5
1	-	0,017*	0,017*	0,004*	0,005*
2	0,017*	-	0,906	0,026*	0,010*
3	0,017*	0,906	-	0,065	0,018*
4	0,004*	0,026*	0,065	-	0,142
5	0,005*	0,010*	0,018*	0,142	-

**Keterangan:** \*Hasil analisis *Mann Whitney* bermakna jika  $p<0,05$

Hasil analisis *Mann Whitney* menunjukkan bahwa adanya perbedaan yang signifikan ( $p<0,05$ ) antara K1 dan K2, K1 dan K3, K1 dan K4, K1 dan K5, K2 dan K4, K2 dan K5 serta K3 dan K5. Sedangkan antara K2 dan K3, K3 dan K4 serta K4 dan K5 tidak menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ( $p>0,05$ ). Foto mikroskopis gambaran histologi ginjal disajikan pada Gambar 2.

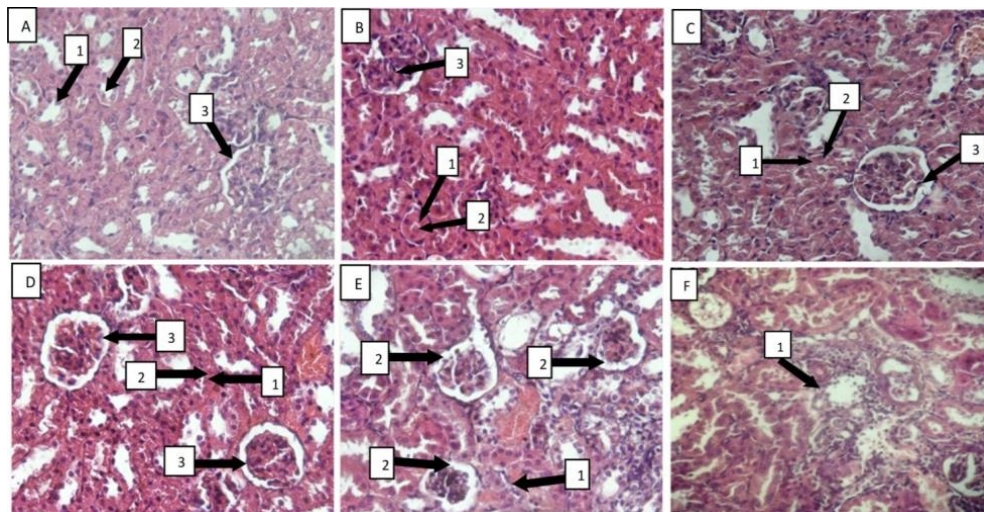
**DISKUSI**

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian

herbisida paraquat diklorida menyebabkan kerusakan pada glomerulus dan tubulus ginjal. Pada kelompok 1 (K1) yang diberikan aquadest, tidak menunjukkan adanya kerusakan ginjal. Pada kelompok 2 (Gambar 2B) yang diberi herbisida paraquat diklorida dengan dosis 25 mg/kgBB/hari terdapat pembengkakan sel epitel tubulus yang ditandai dengan sitoplasma yang membengkak serta warna inti sel pucat. Namun, pada glomerulus belum ditemukan kerusakan. Zat toksik menyebabkan perubahan muatan listrik permukaan sel epitel tubulus, transport aktif ion dan asam organik serta kemampuan mengkosentrasikan dari ginjal yang akhirnya mengakibatkan tubulus rusak, aliran urin terganggu, tekanan intra tubulus meningkat, kecepatan filtrasi glomerulus menurun (11).

Pada kelompok 3 (Gambar 2C) yang diberi herbisida paraquat diklorida dengan dosis 50mg/kgBB/hari terdapat pembengkakan sel epitel tubulus lebih banyak dari kelompok 2. Pada glomerulus sudah tampak edema *spatium* Bowman yang ditandai dengan *spatium* Bowman melebar. Edema terjadi akibat adanya kongesti, penambahan permeabilitas kapiler, dan tekanan osmotik darah maupun cairan sehingga menyebabkan lolosnya protein pada filtrat glomerulus ginjal. edema merupakan peningkatan volume cairan ekstraseluler dan ekstraseluler yang disertai penimbunan cairan dalam jaringan dan rongga serosa (10,12).

Pada kelompok 4 (Gambar 2D) yang diberi herbisida paraquat diklorida dengan dosis 100mg/kgBB/hari tampak pembengkakan sel epitel tubulus edema *spatium* Bowman lebih banyak. Pada kelompok 5 (Gambar 2E dan 2F) yang diberi herbisida paraquat diklorida dengan dosis 200mg/kgBB/hari tampak tubulus nekrosis dan terdapat infiltrasi sel radang. Pada glomerulus tampak edema *spatium* Bowman. Pada nekrosis terjadi perubahan inti nukleus yaitu inti menjadi keriput, tidak vasikuler lagi dan tampak lebih padat, warnanya gelap hitam atau



**Gambar 2. Foto mikroskopis ginjal normal dan ginjal yang mengalami kerusakan akibat pemberian herbisida paraquat diklorida per-oral dengan pembesaran 40x**

**Keterangan:**

- A. Histopatologi ginjal K1: 1. Inti sel epitel tubulus, 2. Lumen tubulus, 3. *Spatium* Bowman
- B. Histopatologi ginjal K2: 1. Pembengkakan sitoplasma tubulus, 2. Inti sel tubulus pucat, 3. Glomerulus normal
- C. Histopatologi ginjal K3: 1. Pembengkakan sitoplasma tubulus, 2. Inti sel tubulus pucat, 3. Edema *spatium* Bowman
- D. Histopatologi ginjal K4: 1. Pembengkakan sitoplasma tubulus, 2. Inti sel tubulus pucat, 3. Edema *spatium* Bowman
- E. Histopatologi ginjal K5: 1. Tubulus nekrosis, 2. Edema *spatium* Bowman
- F. Histopatologi ginjal K5: 1. Infiltrat sel radang

kariopiknosis, inti pucat tidak nyata atau kariolisis, dan inti terpecah-pecah menjadi beberapa gumpalan atau karioreksis (13). Adanya infiltrasi sel radang merupakan respon terhadap kerusakan sel oleh pembuluh darah dan jaringan ikat. Adanya reaksi peradangan ini berguna untuk mempertahankan keseimbangan dan gangguan fungsi jaringan dari bahaya (12).

Pada penelitian yang dilakukan sebelumnya didapatkan bahwa pemberian paraquat secara subkutan dengan dosis 3,5 mg/kgBB, 7 mg/kgBB dan 10 mg/kgBB menyebabkan perubahan gambaran histopatologi pada ginjal berupa nefritis interstitial multifokal, endapan protein pada tubulus atau tiroidisasi dan degenerasi tubulus (14). Dibanding dengan penelitian ini kerusakan ginjal terutama tubulus dan glomerulus lebih berat

dibandingkan dengan pemberian secara subkutan.

Pada penelitian ini ginjal mengalami kerusakan pada glomerulus dan tubulus yang bersifat *reversible* dan *irreversible*. Kerusakan pada glomerulus berupa edema *spatium* Bowman yang merupakan jejas *reversible*. Sedangkan kerusakan pada tubulus berupa infiltrasi sel radang, dan pembengkakan sel epitel tubulus yang merupakan jejas *reversible* serta nekrosis yang merupakan jejas *irreversible*. Kerusakan *reversible* dialami oleh kelompok 2, kelompok 3 dan kelompok 4. Kerusakan *irreversible* terjadi pada kelompok 5 dengan dosis 200 mg/kgBB/hari. Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian herbisida golongan paraquat diklorida per-oral dapat merusak ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague Dawley* terutama glomerulus dan tubulus.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Riadi M. *Bahan Ajar Kuliah: Herbisida dan Aplikasinya*. Makassar: Universitas Hasanuddin; 2011.
2. Gawarammana IB and Buckley NA. *Medical Management of Paraquat Ingestion*. British Journal of Clinical Pharmacology. 2011; 72(5): 745-757.
3. World Health Organization. *Children's Health and Environment. WHO Training Package for Health Sector*. (Online) 2008. <http://www.who.int/ceh/capacity/Lead.pdf> [diakses tanggal 10 September 2014].
4. Ginting AW, Endang S, Marpaung S, et al. *Intoksikasi herbisida (paraquat)*. IKAAPDA (Ikatan Keluarga Asisten Ahli Penyakit Dalam). (Online) 2012. <http://www.ikaapda.com/resources/> [diakses tanggal 11 September 2014].
5. Halliwell B and Whiteman M. *Measuring Reaction Species Andoxidative Damage in Vivo and in Cell culture: How Should You do it and What do the Result Mean*. British Journal of Pharmacology. 2004; 142(2): 231-255.
6. Wu D and Cederbaum WI. *Alcohol, Oxidative Stres, and Free Radical Damage*. Alcohol Research and Health. 2003; 27(4): 277-284.
7. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. *Buku Ajar Patologi*. Edisi ke-7. Jakarta: EGC; 2011.
8. Widiyanto P. *Pengaruh Pemberian Propoxur Dosis Bertingkat Per-oral terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Mencit Balb/c*. [Skripsi]. Universitas Diponegoro, Semarang. 2006.
9. Kim SJ, Gil HW, Yang JO, Lee EY, and Hong SY. *The Clinical Features of Acute Kidney Injury in Patients with Acute Paraquat Intoxication*. Nephrology Dialysis Transplantation. 2009; 24(4): 1226–1232.
10. Juhryyah S. *Gambaran Histopatologi Organ Hati dan Ginjal Tikus pada Intoksikasi Akut Insektisida (Metofluthrin, D-Phenothrin, D-Allethrin) dengan Dosis Bertingkat*. [Skripsi]. Institut Pertanian Bogor, Bogor. 2008.
11. Wijaya I dan Miranti IP. *Patologi Ginjal dan Saluran Kemih*. Edisi ke-3. Semarang: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro; 2005.
12. Assiam N, Setyawati I, dan Sudirga SK. *Pengaruh Dosis dan Lama Perlakuan Ekstrak Daun Kaliandra Merah (Calliandra Calothyrsus Meissn.) terhadap Struktur Histologi Ginjal Mencit (Mus Musculus L.)*. Jurnal Simbiosis. 2014;2(2):236-246
13. Manurung RD. *Manfaat Pemberian Madu terhadap Perubahan Kadar Ureum dan Kreatinin serta Makroskopik Ginjal dan Histopatologi Tubulus Proksimal Ginjal Mencit (Mus Musculus L.) Jantan yang Diberi RhodaminB*. [Tesis]. Universitas Sumatera Utara, Medan. 2011.
14. Malekinejad H, Rezabakhsh A, Rahmani F, and Razi M. *Paraquat Exposure Up-regulates Cyclooxygenase-2 in the Lungs, Liver, and Kidneys in Rats*. Iranian Journal of Pharmaceutical Research. 2013; 12(4): 887-896.