

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Herbisida Golongan Paraquat Diklorida**

##### **2.1.1 Deskripsi Herbisida Golongan Paraquat Diklorida**

Herbisida merupakan suatu bahan atau senyawa kimia yang digunakan untuk menghambat pertumbuhan atau mematikan tumbuhan. Herbisida ini dapat mempengaruhi proses pembelahan sel, perkembangan jaringan, pembentukan klorofil, fotosintesis, respirasi, metabolisme nitrogen, aktivitas enzim dan sebagainya yang sangat diperlukan tumbuhan untuk mempertahankan kelangsungan hidupnya. Herbisida berasal dari metabolit, hasil ekstraksi, atau bagian dari suatu organisme. Di samping itu herbisida bersifat racun terhadap gulma atau tumbuhan pengganggu juga terhadap tanaman. Herbisida yang diaplikasikan dengan dosis tinggi akan mematikan seluruh bagian dan jenis tumbuhan. Pada dosis yang lebih rendah, herbisida akan membunuh tumbuhan dan tidak merusak tumbuhan yang lainnya (Riadi, 2011).

Herbisida paraquat diklorida merupakan herbisida yang dapat diaplikasikan pada saat purna tumbuh. Herbisida ini merupakan herbisida kontak yang dapat mematikan jaringan tumbuhan yang terkontaminasi dan beracun pada sel-sel tumbuhan yang hidup. Apabila

daun tanaman terkena herbisida, daun akan segera layu dan akhirnya seperti terbakar. Keuntungan penggunaan herbisida kontak adalah gulma cepat mati sehingga dapat segera ditanami (Sarbino & Syahputra, 2012).

Penetrasi paraquat terjadi melalui daun. Aplikasi paraquat akan lebih efektif apabila ada sinar matahari karena reaksi keduanya akan menghasilkan hidrogen peroksida yang merusak membran sel. Cara kerja paraquat yaitu menghambat proses dalam fotosistem I, yaitu mengikat elektron bebas hasil fotosistem dan mengubahnya menjadi elektron radikal bebas. Radikal bebas yang terbentuk akan diikat oleh oksigen membentuk superoksida yang bersifat sangat aktif. Superoksida tersebut mudah bereaksi dengan komponen asam lemak tak jenuh dari membran sel, sehingga akan menyebabkan rusaknya membran sel dan jaringan tanaman (Pusat Informasi Paraquat, 2006).

### **2.1.2 Penggunaan Herbisida Golongan Paraquat Diklorida**

Pada era peningkatan mekanisasi dan program budidaya intensif ini, peran penggunaan herbisida dalam upaya meningkatkan hasil dan mengurangi biaya produksi semakin besar. Seperti kita ketahui bersama bahwa peran herbisida kini sangat penting dalam mengurangi jumlah gulma yang mengganggu tanaman utama. Penggunaan herbisida dan jenis pestisida lainnya telah memberikan kontribusi yang sangat penting terhadap peningkatan produktivitas pertanian (Riadi, 2011).

Penggunaan herbisida untuk mendukung produktivitas pertanian dunia masih dominan yaitu 49,6% dibandingkan dengan jenis pestisida lainnya. Tiga bahan aktif herbisida paling luas digunakan adalah *glifosat*, *paraquat dichloride*, dan *dichloro phenoxyacetic acid* (Supriadi, 2011).

### **2.1.3 Kandungan Kimia Herbisida Golongan Paraquat Diklorida**

Paraquat merupakan suatu herbisida golongan *bipyridylium*. Komposisi kimia dari paraquat adalah  $C_{12}H_{14}N_2$  (karbon, hidrogen dan nitrogen). Paraquat merupakan herbisida yang paling umum digunakan dari golongan ini. Angka kematian akibat toksisitas dari paraquat sangat tinggi dikarenakan toksisitasnya secara langsung dan belum adanya pengobatan yang efektif (Indika & Buckley, 2011).

Menurut *WHO's Classification of Pesticides by Hazard*, bahan aktif paraquat termasuk golongan II dimana absorpsi paraquat mempunyai efek serius dalam jangka panjang. Dengan dosis rendah paraquat relatif berbahaya dan fatal jika termakan atau mengenai kulit secara langsung (WHO, 2009). Selain itu herbisida paraquat dapat mempengaruhi kesehatan manusia lewat tanah dan air yang tercemar sehingga produk makanan manusia ikut tercemar paraquat (Purnawati, 2008).

#### **2.1.4 Mekanisme Toksisitas Herbisida Golongan Paraquat Diklorida**

Herbisida dapat menimbulkan efek pada hama khususnya tanaman pengganggu, namun herbisida dapat mempengaruhi mekanisme yang penting bagi bentuk kehidupan yang lebih tinggi seperti manusia dan hewan. 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. Kontak dengan herbisida akan mengakibatkan efek bakar yang langsung dan dapat terlihat pada penggunaan kadar tinggi karena kandungan asam sulfat 70%, besi sulfat 30%, tembaga sulfat 40%, dan paraquat. Keracunan herbisida menyebabkan rusaknya lapisan selaput lendir saluran pernafasan, dehidrasi, rasa terbakar di saluran pencernaan, terganggunya sistem pernafasan yang akhirnya menyebabkan korban kejang, muntah, koma akibat kekurangan oksigen hingga kematian mendadak jika tidak segera mendapatkan pertolongan (Riadi, 2011).

Faktor resiko yang berhubungan dengan kejadian keracunan pestisida yaitu umur, jenis kelamin, pengetahuan, pengalaman, keterampilan, pendidikan, pemakaian alat pelindung diri, status gizi dan praktek penanganan pestisida. Sedangkan fase kritis yang harus diperhatikan adalah penyimpanan pestisida, pencampuran pestisida, penggunaan pestisida dan pasca penggunaan pestisida (Achmadi, 2005). Terdapat 3 faktor yang menyebabkan keracunan pestisida pada petani yaitu luas

lahan, banyak pestisida yang digunakan dan frekuensi penyemprotan (Saftarina, 2011)

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. Beribu kematian dijumpai karena menelan paraquat atau kontak dengan kulit biasanya karena pekerjaan. Paraquat sangat bersifat korosif terhadap kulit dan sangat mudah terabsorpsi ke dalam tubuh. Seorang petani meninggal hanya dalam 3,5 jam setelah menyemprot paraquat yang sudah diencerkan dengan luka pada tangan dan kaki yang tidak tertutup. Lebih dari ribuan para pekerja yang pernah terpapar paraquat baik akut maupun kronik, terkena efek paraquat tersebut (Indika & Buckley, 2011).

Di negara berkembang, paraquat sering digunakan dengan sembarangan dan tidak memperhatikan label peringatan sehingga menyebabkan angka keterpaparan yang tinggi. Hanya sedikit sendok teh paraquat, maka dapat menyebabkan kematian. Kematian dikarenakan kegagalan pernafasan dan mungkin bisa dijumpai dalam beberapa hari setelah keracunan bahkan sampai beberapa bulan kemudian (Indika & Buckley, 2011).

Lama reaksi racun ditentukan dari kondisi fisik korban. Korban dengan kondisi fisik lemah, kurang gizi, perut kosong atau menderita tukak lambung akan cepat mengalami muntah–muntah dan mulut berbuih. Jika terindikasi keracunan, secepatnya korban diberikan antidotum seperti norit, putih telur atau susu. Tujuan pemberian antidotum agar dinding usus tidak rusak dan racun tidak diserap oleh darah. Namun cara yang paling penting adalah agar korban muntah sehingga jumlah herbisida yang masuk berkurang (Riadi, 2011).

Paraquat menginduksi toksisitas dikarenakan kemampuannya untuk mempengaruhi siklus redoks dan membentuk *Reactive Oxygen Species* (ROS). 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 ( $PQ^+$ ) di dalam sel.  $PQ^+$  secara cepat di reoksidasi menjadi  $PQ^{2+}$  dan proses ini mencetuskan terbentuknya *superoxide* ( $O_2^-$ ). *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  $O_2$  membentuk *peroxinitrite* ( $ONOO^-$ ) yang merupakan oksidan yang sangat kuat. Terbentuknya

oksigen reaktif dan nitrite menyebabkan toksisitas pada kebanyakan organ (Indika & Buckley, 2011).

Paraquat merupakan bahan reduksi alternatif dan reoksidasi berulang akan menyebabkan terbentuknya oksigen *free radicals*, seperti superoksida, hidrogen peroksida, dan hidroksil radikal, yang menyebabkan kerusakan oksidatif terhadap lemak, protein dan DNA. Siklus redoks juga menyebabkan berkurangnya jumlah NADPH dan Thiol intraseluler (Indika & Buckley, 2011). Paraquat akan menyebabkan peningkatan reaksi oksidasi di dalam tubuh dengan cara dimetabolisme oleh berbagai enzim seperti *Nikotinamideadenine dinukleotide phosphate oxidase* (NADPH) sehingga akan meningkatkan ROS (Haliwell & Whiteman, 2004).

Paparan herbisida golongan paraquat diklorida berpengaruh ke organ-organ tubuh seperti paru-paru, jantung, ginjal, hati, otot, limpa, kulit, mata dan otak. Paru-paru merupakan target primer dari toksisitas paraquat baik akut dan kronik. Pada paru-paru akan terjadi edema paru akut, yang akan menyebabkan gangguan pertukaran gas sehingga proliferasi jaringan ikat fibrosa semakin progresif di alveoli dan menyebabkan asfiksia dan anoxia jaringan. Pada kulit, paraquat menyebabkan kerusakan kulit lokal termasuk dermatitis kontak yang menimbulkan eritema, abrasi dan ulserasi (Ginting *et al.*, 2012).

Traktus gastrointestinal merupakan tempat awal kerusakan yang ditandai mukosa edema, ulserasi pada mulut, faring, esofagus dan lambung. Paraquat juga menyebabkan kerusakan hepatoseluler, peningkatan bilirubin dan enzim hepatoseluler. Otak merupakan organ yang sangat vital, karena di otak terdapat sistem saraf pusat yang apabila terjadi gangguan pada otak bisa memicu munculnya berbagai penyakit misalnya, alzheimer dan sindrom parkinson. Pada organ ginjal didapatkan kerusakan pada tubulus ginjal. Gangguan fungsi ginjal memainkan peranan penting untuk menentukan *outcome* dari keracunan paraquat (Ginting *et al.*, 2012).

Setiap obat atau racun yang masuk dalam tubuh akan mengalami absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi. Ginjal merupakan organ ekskresi utama. Ekskresi di ginjal dapat berefek samping baik karena toksik, obat atau konsentrasi tinggi zat yang potensial dapat merusak, menyebabkan nekrosis tubuler akut (NTA), nefritis intersisial akibat obat dan glomerulonefritis membranosa (Dharma, 2006).

Pemberian formulasi pestisida menyebabkan perubahan histopatologi pada ginjal baik pada glomerulus, tubulus maupun interstisiumnya. Perubahan yang ditemukan pada glomerulus adalah edema ruang Bowman. Pada tubulus terjadi degenerasi, apoptosis, endapan protein pada lumen dan dilatasi lumen tubulus. Kongesti adalah perubahan yang ditemukan pada interstisium (Juhryyah, 2008).

## 2.2 Ginjal

### 2.2.1 Anatomi Ginjal

Ginjal terletak pada dinding posterior abdomen di daerah lumbal, di sebelah kanan dan kiri tulang belakang dibungkus lapisan lemak, dibelakang peritonium (Price & Wilson, 2012). Kedua ginjal terletak retroperitoneal pada dinding abdomen, masing-masing disisi dekstra dan sinistra columna vertebralis setinggi vertebra T12 sampai L3. Ginjal dekstra terletak sedikit lebih rendah daripada ginjal sinistra karena besarnya lobus hepatis dekstra. Masing-masing ginjal memiliki facies anterior dan facies posterior, margo medialis dan margo lateralis, extremitas superior dan extremitas inferior (Moore, 2002).

Pada orang dewasa, panjang ginjal adalah sekitar 12 cm sampai 13 cm, lebarnya 6 cm, tebalnya 2,5 cm dan beratnya sekitar 150 gram. Ukurannya tidak berbeda menurut bentuk dan ukuran tubuh. (Price & Wilson, 2012). Sisi medial ginjal berbentuk cekung dan sisi lateralnya cembung. Sisi cekung medial ginjal atau disebut hilum merupakan tempat masuknya saraf, keluar masuknya pembuluh darah dan pembuluh limfa, serta keluarnya ureter (Junqueira & Carneiro, 2007).

Ginjal mendapatkan aliran darah dari arteri renalis yang merupakan cabang langsung dari aorta abdominalis, sedangkan darah vena dialirkan melalui vena renalis yang bermuara ke dalam vena kava inferior. Sistem arteri ginjal adalah *end arteries* yaitu arteri yang tidak

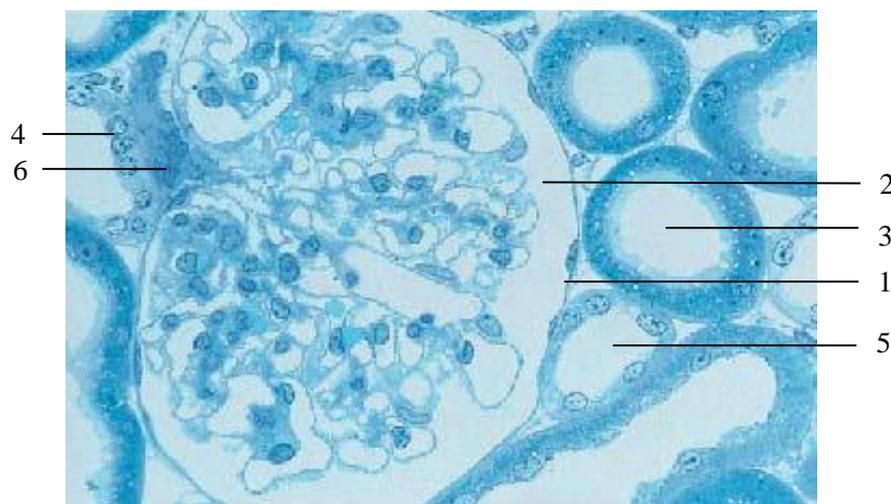
mempunyai anastomosis dengan cabang–cabang dari arteri lain, sehingga jika terdapat kerusakan salah satu cabang arteri ini, berakibat timbulnya iskemia atau nekrosis pada daerah yang dilayaninya (Purnomo, 2012).

Aliran darah di dalam kedua ginjal seorang dewasa berjumlah 1,2–1,3L darah permenit. Hal ini berarti bahwa seluruh darah yang beredar dalam tubuh mengalir melalui ginjal setiap 4–5 menit. Glomerulus terdiri atas kapiler arteri dengan tekanan hidrostastik lebih kurang 45 mmHg yang lebih tinggi dari tekanan hidrostatik kapiler lain di tubuh (Junqueira & Carneiro, 2007).

### **2.2.2 Histologi Ginjal**

Unit fungsional setiap ginjal yaitu tubulus uriniferus mikroskopik. Tubulus ini terdiri dari nefron dan duktus koligentes yang menampung curahan dari nefron. Jutaan nefron terdapat di setiap korteks ginjal. selanjutnya, nefron terbagi lagi menjadi dua komponen yaitu korpuskulum ginjal dan tubulus ginjal. Korpuskulum ginjal terdiri dari suatu kumpulan yang disebut glomerulus yang dikelilingi oleh dua lapis sel epitel, yaitu kapsul glomerulus (Bowman). Ada dua lapisan dalam korpuskulum ginjal yaitu lapisan dalam atau stratum viseral yang terdiri dari sel epitel khusus disebut podosit dan lapisan luar atau stratum parietal terdiri dari epitel gepeng selapis (Eroschenko, 2010)

Korpuskulum ginjal menyaring darah melalui kapiler-kapiler di glomerulus dan filtrat masuk ke stratum kapsulare yang terletak diantara stratum parietal dan stratum viseral. Filtrasi darah di korpuskulum ginjal difasilitasi oleh endotel glomerulus. Endotel di kapiler glomerulus ini berfenestra dan sangat permeabel terhadap banyak substansi di dalam darah, kecuali elemen darah yang terbentuk atau protein plasma. Oleh karena itu, filtrat glomerulus yang masuk ke spatium kapsulare bukanlah urin, melainkan ultrafiltrat yang mirip dengan plasma, kecuali tidak mengandung protein (Eroschenko, 2010). Secara histopatologi, gambaran glomerulus ginjal normal manusia terlihat pada gambar 3.

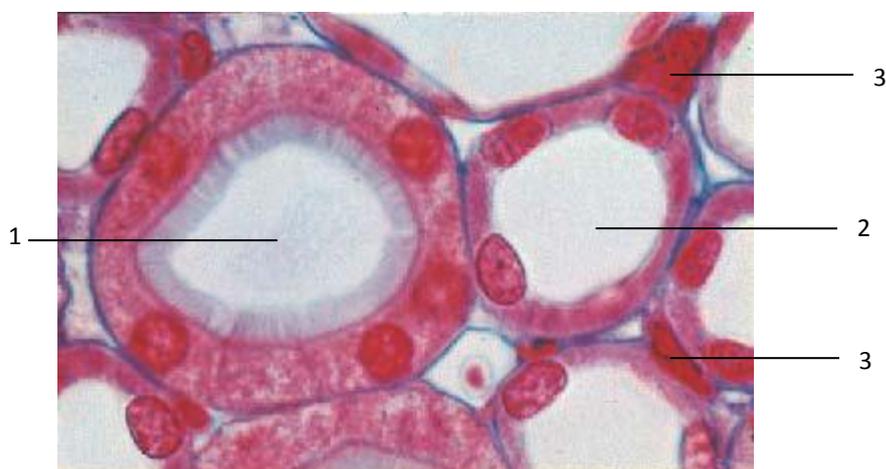


**Gambar 3.** Histologi glomerulus ginjal normal manusia (Sumber: Kuehnel, 2003).

Keterangan: 1. Kapsular Bowman, 2. *Spatium* Bowman, 3. Arteriol glomerulus aferen, 4. Tubulus distal, 5. Makula densa, 6. Polus urinarius.

Pada kutub urinarius di korpuskel renalis, epitel gepeng di lapisan parietal kapsula bowman berhubungan langsung dengan epitel tubulus kontortus proksimal yang berbentuk kuboid atau silindris rendah.

Tubulus ini lebih panjang dari tubulus kontortus distal dan karenanya tampak lebih banyak di dekat korpuskel ginjal dalam korteks ginjal. Sel-sel epitel kuboid ini memiliki sitoplasma asidofilik yang disebabkan oleh adanya mitokondria panjang dalam jumlah besar. Apeks sel memiliki banyak mikrovili dengan panjang kira-kira 1  $\mu\text{m}$  yang membentuk suatu *brush border* (Junquiera & Carneiro, 2007). Secara histopatologi, gambaran tubulus ginjal normal manusia terlihat pada gambar 4.



**Gambar 4.** Histologi tubulus ginjal normal manusia (Sumber: Kuehnel, 2003).

Keterangan: 1. Tubulus proximal, 2. Tubulus distal, 3. Pembuluh darah

Filtrat glomerulus keluar dari korpuskulum ginjal di polus urinarius dan mengalir melalui berbagai bagian nefron sebelum sampai tubulus ginjal yaitu tubulus koligens dan duktus koligens. Filtrat glomerulus mula-mula masuk ke tubulus ginjal, yang terbentang dari kapsul glomerulus sampai tubulus koligens. Tubulus ginjal ini memiliki beberapa bagian histologik dan fungsional yang berbeda. Bagian tubulus yang berawal

di korpuskulum ginjal sangat berkelok atau melengkung sehingga disebut tubulus kontortus proksimal (Eroschenko, 2010).

Tubulus kontortus proksimal mengabsorpsi seluruh glukosa dan asam amino dan lebih kurang 85% natrium klorida dan air dari filtrat, selain fosfat dan kalsium. Selain aktivitas tersebut, tubulus kontortus proksimal menyekresikan kreatinin dan substansi asing bagi organisme, seperti asam para aminohippurat dan penisilin, dari plasma interstitial ke dalam filtrat. Hal tersebut merupakan suatu proses aktif yang disebut sekresi tubulus (Junquiera & Carneiro, 2007).

Sel epitel tubulus proksimal sangat peka terhadap anoksia dan rentan terhadap toksik. Banyak faktor yang memudahkan tubulus mengalami toksik, seperti permukaan bermuatan listrik yang luas untuk reabsorpsi tubulus, sistem transport aktif untuk ion dan asam organik serta kemampuan melakukan pemekatan secara efektif. Iskemia menyebabkan banyak perubahan struktural di sel epitel. Hilangnya polaritas sel tampaknya merupakan kejadian awal yang penting secara fungsional atau reversibel (Robbins *et al.*, 2011).

Tubulus kontortus distal tidak memiliki *brush border*, tidak ada kanalikuli apikal, dan ukuran sel yang lebih kecil. Tubulus ini mengadakan kontak dengan kutub vaskular di korpuskel ginjal yang berasal dari induk nefronnya. Pada tempat kontak ini, tubulus distal

mengalami modifikasi, seperti halnya dengan arteriol aferennya. Di daerah jukstaglomerulus ini, sel-sel tubulus kontortus distal biasanya menjadi silindris dan intinya berhimpitan. Kebanyakan selnya memiliki kompleks Golgi di bagian basal. Dinding segmen tubulus distal yang termodifikasi ini, yang tampak lebih gelap pada sediaan mikroskopik karena rapatnya inti, disebut makula densa (Junqueira & Carneiro, 2007).

Fungsi utama aparatus jukstaglomerulus adalah mempertahankan tekanan darah yang sesuai di ginjal untuk filtrasi glomerulus. Sel di aparatus ini bekerja sebagai baroreseptor dan kemoreseptor. Sel jukstaglomerulus memantau perubahan tekanan darah sistemik dengan berespon terhadap peregangan dinding arteriol aferen. Sel-sel makula densa peka terhadap perubahan konsentrasi natrium klorida. Penurunan tekanan darah menyebabkan jumlah filtrat glomerulus berkurang dan akibatnya, konsentrasi ion natrium di filtrat berkurang sewaktu filtrat melewati makula densa di tubulus kontortus distal. Penurunan tekanan darah sistemik atau penurunan konsentrasi natrium dalam filtrat merangsang sel jukstaglomerulus untuk melepaskan enzim renin ke dalam aliran darah (Eroschenko, 2010).

Urin mengalir dari tubulus kontortus distal ke tubulus koligentes, yang saling bergabung membentuk duktus koligentes yang lebih besar dan lebih lurus. Tubulus koligentes yang lebih kecil dilapisi oleh epitel

kuboid. Di sepanjang perjalanannya, tubulus dan duktus koligentes terdiri atas sel-sel yang tampak pucat dengan pulasan biasa. Epitel duktus koligentes responsif terhadap vasopresin arginin atau hormon antidiuretik, yang disekresi hipofisis posterior. Jika masukan air terbatas, hormon antidiuretik disekresi dan epitel duktus koligentes mudah dilalui air yang diabsorpsi dari filtrat glomerulus. Air berpindah ke kapiler darah sehingga air dipertahankan dalam tubuh (Junquiera & Carneiro, 2007).

### **2.2.3 Fisiologi Ginjal**

Ginjal melakukan berbagai fungsi yang ditujukan untuk mempertahankan homeostasis. Ginjal bekerja sama dengan masukan hormonal dan saraf yang mengontrol fungsinya. Ginjal merupakan organ yang terutama berperan dalam mempertahankan stabilitas volume, komposisi elektrolit dan osmolaritas/konsentrasi zat terlarut cairan ekstra seluler. Dengan menyesuaikan jumlah air dan berbagai konstituen plasma yang dipertahankan ditubuh atau dikeluarkan di urin, ginjal dapat mempertahankan keseimbangan air dan elektrolit dalam kisaran yang sangat sempit yang memungkinkan kehidupan, meskipun pemasukan dan pengeluaran konstituen-konstituen ini melalui saluran yang bervariasi (Sherwood, 2011).

Price & Wilson (2012) menjelaskan secara singkat fungsi utama ginjal yaitu:

Fungsi Eksresi:

- 1) Mempertahankan osmolalitas plasma sekitar 285 mili Osmol dengan mengubah-ubah ekresi air.
- 2) Mempertahankan volume *ekstracellular fluid (ECF)* dan tekanan darah dengan mengubah-ubah ekresi natrium.
- 3) Mempertahankan konsentrasi plasma masing-masing elektrolit individu dalam rentang normal.
- 4) Mempertahankan derajat keasaman atau pH plasma sekitar 7,4 dengan mengeluarkan kelebihan hidrogen dan membentuk kembali karbonat.
- 5) Mengeksresikan produk akhir nitrogen dari metabolisme protein terutama urea, asam urat dan kreatinin.
- 6) Bekerja sebagai jalur ekskretori untuk sebagian besar obat.

Fungsi non eksresi:

Menyintesis dan mengaktifkan hormon :

- 1) Renin: penting dalam pengaturan tekanan darah
- 2) Eritropoietin: merangsang produksi sel darah merah oleh sumsum tulang
- 3) *1,25-dihidroksivitamin D3* sebagai hidroksilasi akhir vitamin D3 menjadi bentuk yang paling kuat.

- 4) Prostaglandin: sebagian besar adalah vasodilator bekerja secara lokal dan melindungi dari kerusakan iskemik ginjal.
- 5) Degradasi hormon polipeptida
- 6) Insulin, glukagon, parathormon, prolaktin, hormon pertumbuhan, ADH dan hormon gastrointestinal yaitu gastrin, polipeptida intestinal vasoaktif.

Ginjal adalah organ utama untuk membuang produk sisa metabolisme yang tidak diperlukan lagi oleh tubuh. Produk-produk ini meliputi urea dari sisa metabolisme asam amino, kreatinin asam urat dari asam nukleat, produk akhir dari pemecahan hemoglobin yaitu bilirubin. Gangguan pada fungsi ginjal dapat diketahui melalui pengukuran beberapa bahan-bahan hasil metabolisme diantaranya adalah ureum dan kreatinin (Guyton & Hall, 2008).

#### **2.2.4 Patologi Ginjal**

Ginjal menerima darah sebesar 20%–25% dari curah jantung melalui arteri renalis. Tingginya aliran darah yang menuju ginjal inilah yang menyebabkan berbagai macam obat, bahan kimia, dan logam–logam berat dalam sirkulasi sistemik dikirim ke ginjal dalam jumlah yang besar. Zat-zat toksik ini akan terakumulasi di ginjal dan menyebabkan kerusakan bagi ginjal itu sendiri (Schnellman & Goldstein, 2001). Ginjal memiliki kemampuan untuk mengkonsentrasikan larutan dan substansi bahan kimia sehingga ginjal sangat rentan terhadap kerusakan

yang disebabkan bahan-bahan kimia berbahaya yang ada di dalam sirkulasi darah (Susianti, 2013). Pada keadaan normal glomerulus tidak dapat dilalui oleh protein yang bermolekul besar, tetapi pada keadaan patologis protein tersebut dapat lolos (Junquiera & Carneiro, 2007).

Setiap ginjal memiliki kira-kira satu sampai satu setengah juta nefron. Bila terjadi kerusakan pada ginjal tersebut, maka akan terjadi gangguan ekskresi ginjal yang menyebabkan perubahan fungsi dan perubahan struktur yang meliputi reaksi inflamasi, degenerasi, nekrosis dan fibrosis. Tubulus proksimal yang rusak akibat iskemia atau nefrotoksik, gagal untuk menyerap jumlah natrium dan air yang terfiltrasi. Akibatnya makula densa mendeteksi adanya kadar natrium di tubulus distal dan merangsang peningkatan produksi renin dari sel-sel jukstaglomerulus. Terjadi aktivasi angiotensin II yang menyebabkan vasokonstriksi arteriol afferen, mengakibatkan penurunan aliran darah ginjal dan laju filtrasi glomerulus (Dharma, 2006).

## **2.3 Radikal Bebas dan Stres Oksidatif**

### **2.3.1 Radikal Bebas**

Radikal bebas merupakan spesies kimiawi dengan satu elektron tak berpasangan di orbital luar. Keadaan kimiawi tersebut 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. Selain

itu, radikal bebas menginisiasi reaksi autokatalitik. Sebaliknya, molekul yang bereaksi dengan radikal bebas diubah menjadi radikal bebas, semakin memperbanyak rantai kerusakan (Robbins *et al.*, 2011).

Tiga reaksi yang paling relevan dengan jejas sel yang diperantarai radikal bebas:

1) Peroksidasi membran lipid

Ikatan ganda pada lemak tak jenuh membran mudah terkena serangan radikal bebas berasal dari oksigen. Interaksi radikal lemak menghasilkan peroksida yang tidak stabil dan reaktif sehingga terjadi reaksi rantai autokatalitik.

2) Fragmentasi DNA

Reaksi radikal bebas dengan timin pada DNA mitokondria dan nuklear menimbulkan kerusakan untai tunggal. Kerusakan DNA tersebut telah memberikan implikasi pada pembunuhan sel dan perubahan sel menjadi ganas.

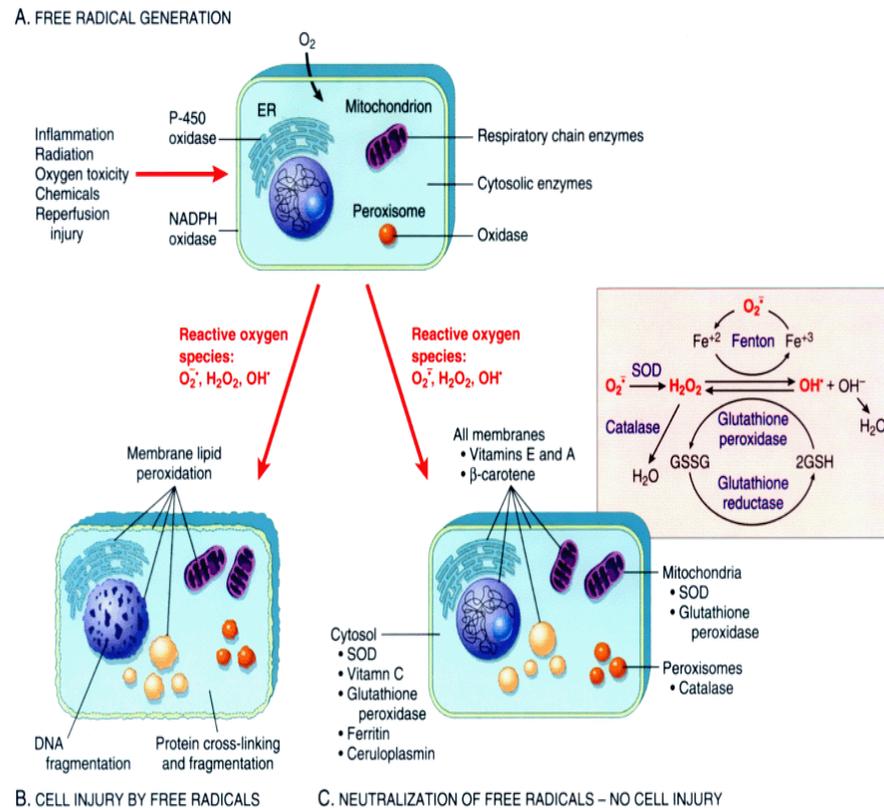
3) Ikatan silang protein

Radikal bebas mencetuskan ikatan silang protein diperantarai sulfhidril, menyebabkan peningkatan kecepatan degradasi atau hilangnya aktivitas enzimatis. Reaksi radikal bebas juga bisa secara langsung menyebabkan fragmentasi polipeptida (Robbins *et al.*, 2011).

*Reactive Oxygen Species* adalah senyawa yang mengandung  $O_2$ , termasuk ke dalam radikal bebas yang sangat reaktif atau senyawa yang siap dikonversi menjadi radikal bebas  $O_2$  dalam sel. Radikal hidroksil mungkin adalah ROS yang paling poten. ROS terbentuk di sel secara konstan, sekitar 3%–5%  $O_2$  yang dikonsumsi dikonversi menjadi radikal bebas  $O_2$ . Sumber utama produksi ROS dalam sel adalah mitokondria karena sekitar 80%–90%  $O_2$  yang masuk digunakan oleh mitokondria untuk membentuk ROS (Wu & Cederbaum, 2004).

*Reactive Oxygen Species* terbentuk di hati dan akan masuk kedalam sirkulasi darah sistemik yang dapat merusak struktur sel-sel jaringan yaitu jaringan otak, paru-paru, jantung dan ginjal. ROS yang dihasilkan akan terakumulasi dalam tubuh dan bersifat sebagai radikal bebas dan dapat menimbulkan kerusakan sel, termasuk sel ginjal (Muhartono *et al.*, 2012)

Selain ROS yang terbentuk secara alami dalam tubuh, manusia secara konstan terpapar radikal bebas dari lingkungan dalam bentuk radiasi. Sinar ultra violet, asap rokok, pestisida, dan beberapa obat kanker adalah contoh radikal bebas dari lingkungan (Wu & Cederbaum, 2004). Proses pembentukan radikal bebas terlihat pada gambar 5.



**Gambar 5.** Pembentukan radikal bebas (Sumber: Robbins *et al.*, 2011)

### 2.3.2 Stres Oksidatif

Keadaan dimana terjadi gangguan keseimbangan antara produksi ROS dan pembuangan ROS disebut stres oksidatif (Wu & Cederbaum, 2004). Pada kondisi stres oksidatif, radikal bebas akan menyebabkan terjadinya peroksidasi lipid membran sel dan merusak organisasi membran sel. Membran sel ini sangat penting bagi fungsi reseptor dan fungsi enzim, sehingga terjadinya peroksidasi lipid membran sel oleh radikal bebas dapat mengakibatkan hilangnya fungsi seluler secara total (Evans, 2000).

## 2.4 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur *Sprague dawley*

### 2.4.1 Klasifikasi Tikus Putih

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Kelas	: Mamalia
Ordo	: Rodentia
Subordo	: Sciurognathi
Familia	: Muridae
Genus	: <i>Rattus</i>
Species	: <i>Rattus norvegicus</i> (Setiorini, 2012).

### 2.4.2 Jenis Tikus Putih

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) merupakan hewan pengerat dan sering digunakan sebagai hewan percobaan atau digunakan untuk penelitian, dikarenakan tikus merupakan hewan yang mewakili dari kelas mamalia, sehingga kelengkapan organ, kebutuhan nutrisi, metabolisme biokimianya, sistem reproduksi, pernafasan, peredaran darah dan ekskresi menyerupai manusia. Tikus yang digunakan dalam penelitian adalah galur *Sprague dawley* berjenis kelamin jantan berumur kurang lebih 3 bulan. Tikus *Sprague dawley* dengan jenis kelamin betina tidak digunakan karena kondisi hormonal yang sangat berfluktuasi pada saat mulai beranjak dewasa, sehingga dikhawatirkan akan memberikan respon yang berbeda dan dapat mempengaruhi hasil penelitian (Kesenja, 2005).

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) juga memiliki beberapa sifat menguntungkan seperti berkembang biak, mudah dipelihara dalam jumlah banyak, lebih tenang dan ukurannya lebih besar daripada mencit. Tikus putih juga memiliki ciri-ciri yaitu albino, kepala kecil dan ekor lebih panjang dibandingkan badannya, pertumbuhan cepat, tempramen baik, kemampuan laktasinya tinggi dan tahan terhadap perlakuan. Keuntungan utama tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* adalah ketenangan dan kemudahan penanganannya (Kesenja, 2005).

#### **2.4.3 Biologi Tikus Putih**

Di Indonesia hewan percobaan ini sering dinamakan tikus besar. Dibandingkan dengan tikus liar, tikus laboratorium lebih cepat menjadi dewasa dan umumnya lebih mudah berkembang biak. Berat badan tikus laboratorium lebih ringan dibandingkan dengan berat tikus liar. Biasanya pada umur empat minggu beratnya 35–40 gram dan berat dewasa rata-rata 200–250 gram (FKH UGM, 2006).