

Pengaruh Kadmium terhadap Gangguan Patologik pada Ginjal Tikus Percobaan

Anna Ratnaningsih

Abstract

Once of environmental pollution is heavy metal cadmium that causes toxic effect to the human and animal life. This research is to identify the effect of cadmium on kidney function. Cadmium was administered by adding it in drinking water. This study was performed by using four cadmium's concentrations on drinking water which are 0 mg/L (control); 0.06 mg/L; 6.60 mg/L and 66.00 mg/L. Observation was conducted during 0 week; 2 week; 4 week; 6 week and 8 week. The failure of kidney function is indicated by accumulation of cadmium on the kidney and protein contents in the urin of Wistar rats. The result showed that the exposure of cadmium through drinking water caused pathophysiology effect in rats such as increasing of proteinuria and accumulation of cadmium in kidney. Pathological effect such as cell degeneration of kidney was also observed.

Key words: cadmium, environmental pollution, kidney, toxic effect

PENDAHULUAN

Pesatnya laju pembangunan, terutama di bidang industri, transportasi dan ditambah dengan kegiatan manusia di bidang intensifikasi pertanian maupun perikanan telah menimbulkan dampak nyata berupa meningkatnya jumlah buangan/limbah yang selanjutnya akan menyebabkan pencemaran air, tanah, dan udara. Selain itu juga dengan berkembangnya ilmu pengetahuan dan teknologi dewasa ini memungkinkan manusia memanfaatkan berbagai jenis bahan kimia termasuk logam berat untuk memenuhi kebutuhan hidupnya.

Bila tanaman hidup pada tanah yang tercemar oleh logam berat walaupun kadarnya rendah, tetapi dapat terakumulasi dalam sistem jaringan tanaman, karena tanaman mempunyai kemampuan menyerap unsur mineral termasuk logam berat. Selain dari tanah, tanaman juga dapat terkontaminasi logam berat dari udara dan diserap melalui daun.

Melalui rantai makanan akan terjadi pemindahan dan peningkatan kadar logam berat pada tingkat trofik (pemangsa) yang lebih tinggi. Manusia sebagai konsumen hasil tanaman, baik jenis biji-bijian (misalnya beras, jagung), daun (misalnya bayam, kangkung), maupun umbi (misalnya ketela, ubi), dapat terkontaminasi logam berat melalui rantai makanan ini.

Di dalam tubuh, logam berat akan terakumulasi, sehingga kadarnya akan jauh lebih tinggi dari kadar logam berat tersebut pada sumbernya. Hal ini membahayakan kesehatan manusia, karena dapat menyebabkan toksisitas kronis bila dikonsumsi terus menerus. Seperti yang telah terjadi di Jepang pada tahun 1947, timbul penyakit yang disebut penyakit "itai-itai" sebagai akibat dari mengkonsumsi beras yang mengandung kadar kadmium yang tinggi (Kobayashi, 1978)

Beras merupakan makanan pokok bangsa Indonesia. Penelitian Suzuki, dkk. (1980) dan Roechan, dkk. (1993) menemukan kandungan kadmium dalam beras di Indonesia cukup tinggi yaitu 0.07-0.09 mg/hari/orang dan apabila dikonsumsi terus menerus dapat melebihi batas ambang yang ditetapkan oleh FAO-WHO (0.06 mg/hari/orang).

Kerugian akibat cemaran kadmium tidak hanya terjadi pada tanaman padi di sawah yang tercemar, tetapi juga terhadap manusia dan hewan yang mengkonsumsi tanaman atau padi tersebut, karena itu perlulah kadmium di waspadai (Soemarwoto, 1998). Apabila kadmium masuk ke dalam tubuh, maka sebagian besar akan terkumpul di dalam ginjal, hati dan ada sebagian yang dikeluarkan lewat saluran pencernaan (Slamet, 1996; Eco USA Search, 1999). Secara umum gejala keracunan kadmium pada manusia baik secara akut maupun kronis dapat mengakibatkan gangguan pada sistem pernafasan, kerusakan pada fungsi organ hati dan ginjal, perdarahan, gangguan terhadap pertumbuhan tulang yang menyebabkan kerapuhan tulang.

Akumulasi dapat terjadi karena logam berat dalam tubuh cenderung membentuk senyawa kompleks dengan zat-zat organik yang terdapat dalam tubuh, sehingga logam tersebut terfiksasi atau tidak diekskresi (Linder, 1992). Kadmium dapat terakumulasi dengan jalan terikat pada metalothionien. Di ginjal, kompleks kadmium-metalothionien melewati glomerulus dan diserap oleh tubulus proxima. Di dalam sel ginjal, kadmium dilepas dari protein metalothionien dan dapat terakumulasi sampai pada tingkat toksik. Penyerapan kadmium ditemukan di ginjal kira-kira $\frac{1}{2}$ - S! dari beban tubuh dan konsentrasi tertinggi ditemukan di bagian korteks, (The Biology Project, 1999).

Hasil otopsi di USA menunjukkan bahwa absorpsi kadmium dalam tubuh masyarakat umum secara rata-rata 30 mg, yang didistribusikan dalam ginjal 33%, hati 14%, paru-paru 2% dan pankreas 0,3%, sisanya diekskresikan melalui saluran pencernaan. Efek toksik kadmium ginjal dapat berupa degenerasi sel-sel tubulus ginjal (Clarke, dkk., 1981). Tingkat akumulasi kadmium tergantung pada jumlah dosis yang diberikan dan lama mengkonsumsi. Gejala klinis keracunan kadmium kronis sangat mirip dengan penyakit glomerulo-nephritis. Oleh karena itu gejala keracunan kadmium ini selalu disertai dengan proteinuria, glukosuria, kadar kalsium dan asam-amino dalam urine juga meningkat.

Berdasarkan tinjauan tersebut di atas, dilakukan penelitian tentang berbagai kombinasi perlakuan antara pemberian minum yang mengandung logam berat kadmium dan lama pemaparan terhadap ginjal, yaitu akumulasi kadmium dalam ginjal dan seberapa jauh kerusakan organ ginjal yang ditimbulkan. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui gangguan patologik pada ginjal tikus percobaan akibat pengaruh kadmium, meliputi akumulasinya, perubahan kadar protein dalam urine serta perubahan histopatologi pada ginjal.

METODE PENELITIAN

Alat yang digunakan antara lain tempat pemeliharaan tikus, alat bedah tikus, alat analisis (timbangan analitik, oven, pipet volumetric, hotplate, Spektrofotometer Human 815, Spektrofotometer Serapan Atom merk Varian Techtron AA 1275, mikroskop merk Olympus), sedangkan bahan yang digunakan antara lain hewan percobaan (tikus putih jantan strain Wistar), bahan kimia (asam nitrat pekat, asam sulfat pekat, asam klorida pekat, CdCl_2 , larutan untuk analisis kadar protein urine, larutan untuk pembuatan histopatologi).

Pemberian kadmium terhadap tikus percobaan dilakukan melalui air minum yang dicampur secara merata. Penentuan dosis kadmium menggunakan standar yang dikeluarkan oleh FAO-WHO yaitu kadar maksimum yang boleh masuk ke dalam tubuh manusia perhari, dan berdasarkan perhitungan rata-rata konsumsi beras masyarakat Indonesia. Perlakuan dosis kadmium pada tikus yang disesuaikan dengan hal tersebut yaitu 0.06 mg/L; 6,60 mg/L dan 66,00 mg/L. Air minum diberikan kepada tikus secara *ad libitum* sebanyak 100 ml/ekor/dua hari. Ransum sebanyak 45 gram/ekor/hari diberikan secara *ad libitum* juga.

Rancangan yang digunakan pada percobaan ini adalah Rancangan Acak Lengkap Faktorial yang terdiri dari dua perlakuan yaitu konsentrasi pemberian kadmium pada air minum (K_0 = kontrol, K_1 = 0,06 mg/L, K_2 = 6,60 mg/L, dan K_3 = 66,00 mg/L) dan lama waktu mengkonsumsi (T_0 = 0 minggu, T_1 = 2 minggu, T_2 = 4 minggu, T_3 = 6 minggu, dan T_4 = 8 minggu). Dengan demikian diperoleh 20 kombinasi perlakuan. Pengamatan dilakukan setiap dua minggu dan pada setiap pengamatan dibedah 12 ekor tikus. Data yang diperoleh dianalisis dengan menggunakan analisis sidik ragam (ANOVA). Jika terdapat hasil yang signifikan antar perlakuan dilanjutkan dengan menggunakan uji beda Duncan's Multiple Range Test. Analisis histopatologi diuji dengan analisis deskriptif.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Ginjal terbagi dalam korteks dan medulla. Di dalam korteks terdapat bagian yang dengan mata telanjang seperti butiran kasar disebut nefron. Tiap nefron merupakan unit fungsional dari ginjal (sebagai unit filtrasi ginjal) dan terdiri dari glomerulus dan tubulus bagian yang berfungsi sebagai penyaring (Meyer, dkk., 1992; OSHA, 1999). Di dalam ginjal inilah terjadi penyaringan zat-zat yang tidak berguna bagi tubuh seperti urea, kreatinin dan ammonia. Air dapat melewati saringan, sedangkan zat yang berguna bagi tubuh seperti protein terutama dengan ukuran molekul besar tidak dapat melewati saringan ini, tetap dalam aliran darah (Japaries, 1995).

Pada keadaan normal, protein tidak terdapat dalam urin, karena celah pada membran filtrasi glomerulus normal kecil untuk dapat dilewati protein. Bila membran glomerulus mengalami kerusakan dapat menyebabkan celah menjadi besar dan protein dapat melewati filtrasi masuk kedalam urin (Reesal, dkk., 1987).

Kadmium berpengaruh terhadap permeabilitas glomerulus dan penurunan daya reabsorpsi di tubulus karena kerusakan tubulus proximal (Soemirat, 2000). Menurut Darmono (1995) terjadinya gejala proteinuria pada kasus keracunan kadmium secara kronis menunjukkan adanya hambatan aktivitas enzim yang mengikat Zn.

Hasil dari analisis kadmium dalam ginjal terlihat bahwa pada pengamatan minggu ke 0, kadar kadmium dalam ginjal antara 0,033 – 0,220 $\mu\text{g/g}$, pengamatan minggu ke 2 kadar kadmium dalam ginjal antara 0,035 – 3,127 $\mu\text{g/g}$, sedangkan pada pengamatan minggu ke 4 kadar kadmium dalam ginjal berkisar antara 0,045 – 6,654 $\mu\text{g/g}$. Hasil pengamatan pada minggu ke 6, kadar kadmium dalam ginjal antara 0,209 – 9,825 $\mu\text{g/g}$ dan pada pengamatan minggu ke 8 kadar kadmium dalam ginjal berkisar antara 0,817 – 19,167 $\mu\text{g/g}$. Disini terlihat bahwa baik pada kontrol dan kadmium 0,06 mg/L belum menunjukkan hasil yang nyata antar waktu pemaparan. Secara umum kadar kadmium pada ginjal tikus lebih tinggi dengan semakin tingginya konsentrasi perlakuan dan semakin lama waktu pemaparan. Pengamatan minggu ke 8 dan dengan konsentrasi kadmium dalam larutan minum 66,00 mg/L, kadar kadmium dalam ginjal paling tinggi yaitu 19,167 $\mu\text{g/g}$. Ini terjadi karena dengan makin tingginya kadar kadmium yang masuk serta makin lama pemaparan akan mengakibatkan kadar kadmium yang terakumulasi dalam ginjal makin tinggi. Data kadar kadmium dalam ginjal rata-rata dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Kadar rata-rata kadmium (µg/g) pada ginjal tikus berdasarkan konsentrasi kadmium dan waktu pemaparannya

Waktu (minggu)	Kadar rata-rata kadmium ginjal (µg/g)			
	Konsentrasi pemberian kadmium (mg/L)			
	0	0.06	6.60	66.00
0	0,220±0,046a	0,025±0,052a	0,033±0,070b	0,033±0,071c
2	0,035±0,074a	0,037±0,078a	0,243±0,129b	3,127±2,114bc
4	0,045±0,096a	0,076±0,161a	0,555±0,235b	6,654±6,342bc
6	0,209±0,443a	0,214±0,453a	1,307±0,639ab	9,825±8,016ab
8	0,817±1,732a	1,907±4,045a	3,596±4,601a	19,167±2,624a

Keterangan: huruf yang sama pada kolom yang sama tidak berbeda nyata secara statistik menurut Duncan's pada taraf uji 1 %.

Kadar rata-rata protein urin pada tikus (Table 2) berkisar 51,70 mg/ 100 ml (kontrol) sampai 276,03 mg/ 100 ml (perlakuan kadmium 66,00 mg/L). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa makin besar konsentrasi kadmium yang masuk ke dalam tubuh dan dengan makin lama pemaparan akan mengakibatkan kadar protein urin makin tinggi secara nyata ($p < 0.01$) yang berarti bahwa fungsi ginjal sebagai penyaring mengalami gangguan. Kerusakan dalam sel penyaring ginjal mengakibatkan protein dapat melewati saringan tersebut. Menurut Fox (1976) adanya protein dalam urin merupakan tanda awal dari adanya kadmium yang turut masuk ke dalam aliran darah melalui saluran pencernaan maupun pernafasan sehingga protein dengan ukuran molekul besar dapat melewati saringan tersebut dan urin yang dihasilkan mengandung protein.

Secara umum morfologi kondisi tikus yang diberi perlakuan kadmium sampai dengan konsentrasi 6,60 mg/L tidak berbeda dibandingkan dengan tikus kontrol, tetapi pada konsentrasi kadmium 66,00 mg/L, 5 ekor tikus mengalami kerontokan bulu terutama pada bagian kepala (kerontokan terlihat mulai minggu ke 5) dan aktivitas menurun. Hasil penimbangan yang dilakukan setiap hari juga terlihat bahwa dengan makin tinggi konsentrasi dan lama waktu pemaparan pemberian kadmium, berat tikus relatif tidak mengalami kenaikan (kenaikan rata-rata per hari pada kontrol dan perlakuan kadmium 0,06 mg/L = 0,3 - 0,5 gram, perlakuan kadmium 6,60 mg/L = 0,1 - 0,3 gram dan perlakuan kadmium 66,00 mg/L sampai pengamatan minggu ke 4 kenaikan berat = 0,1 - 0,2 gram, selanjutnya tidak ada kenaikan berat).

Tabel 2. Kadar rata-rata protein urin (mg/100 ml) pada ginjal tikus berdasarkan konsentrasi kadmium dan waktu pemaparannya

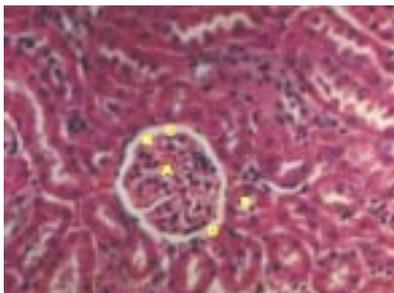
Waktu (minggu)	Kadar rata-rata protein urin (mg/100ml)			
	Konsentrasi pemberian kadmium (mg/L)			
	0	0.06	6.60	66.00
0	57,13±1,76a	59,83±15,06b	62,03±6,36c	58,26±6,85d
2	58,83±6,22a	71,26±36,55b	78,26±25,66bc	127,90±1,62c
4	51,70±0,99a	54,50±1,55b	83,73±1,06bc	136,80±15,13c
6	58,90±1,06a	69,66±4,59b	103,30±6,85ab	185,70±4,24b
8	59,26±0,84a	75,76±0,14a	123,20±1,55a	276,03±1,13a

Keterangan: huruf yang sama pada kolom yang sama tidak berbeda nyata secara statistik menurut Duncan's pada taraf uji 1 %

Hasil pembacaan histopatologi jaringan ginjal memperlihatkan bahwa dengan makin tingginya kadmium yang terakumulasi dalam ginjal mengakibatkan adanya perubahan sel pada jaringan bagian korteks ginjal.

Dari pengamatan histopatologi pada konsentrasi kadmium 0,06 mg/L belum ada perubahan seperti halnya pada keadaan kontrol, yang ditunjukkan dengan susunan glomerulus dan tubulus masih teratur (Gambar 1).

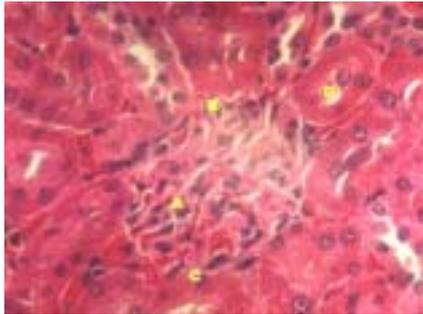
Gambar 1: Penampang melintang ginjal kontrol dengan perbesaran 20 X



Keterangan gambar : A. Glomerulus ; B. Epitel glomerulus ;
C. Ruang kapsula ; D. Epitel kapsula ; E. Tubulus

Perubahan mulai terlihat pada konsentrasi kadmium dalam minuman 6,60 mg/L dan pengamatan minggu ke 2, dimana batas antara glomerulus mulai tidak jelas dan juga jarak antara tubulus mulai tidak jelas (Gambar 2).

Gambar 2: Penampang melintang Ginjal dengan konsentrasi kadmium 6,60 mg/L, pengamatan minggu ke 2, perbesaran 800 x.

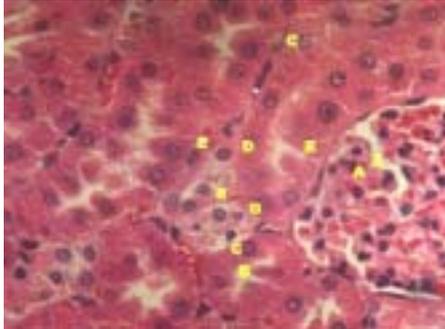


Keterangan gambar: A. Glomerulus, B. Epitel Glomerulus,
C. Epitel kapsula, D. Tubulus.

Ruang kapsula di sekitar glomerulus mulai menipis,
sehingga epitel glomerulus dan epitel kapsula terlihat
berdekatan, sedangkan tubulus masih terlihat teratur

Pengamatan minggu ke 4 sampai minggu ke 8 pada konsentrasi kadmium 6,60 mg/L, ruang kapsula makin tidak terlihat, epitel glomerulus dan epitel kapsula makin tidak jelas, sehingga tampaknya glomerulus menempel pada tubulus. Batas antara tubulus semakin tidak terlihat. Sel-sel mengalami karioreksis (pecahnya inti sel yang disertai dengan hancurnya kromatin) dan eosinofilik inclusion (adanya endapan eosin dalam sitoplasma dan diduga kadmium yang dapat mengikat pewarnaan eosin secara intensif)) mulai tampak (Gambar 3).

Gambar 3: Penampang melintang ginjal dengan konsentrasi kadmium 6,60 mg/L, minggu ke 8, perbesaran 800x.



Keterangan gambar: A. Glomerulus; B. Tubulus;
C. sel yang mengalami karioreksis;
D. eosinofilik inclusion.

Ruang kapsula dan batas antara tubulus tidak jelas, sel yang mengalami karioreksis dan eosinofilik inclusion mulai tampak.

Pada konsentrasi kadmium 66,00 mg/L, perubahan glomerulus mulai terjadi pada pengamatan minggu ke 2 dan perubahan tubulus mulai pengamatan minggu ke 4. Pada pengamatan minggu ke 2 ini glomerulus mulai agak rapat dan makin lama makin rapat seperti yang terlihat pada minggu ke 8, sedangkan tubulus mulai terlihat agak rapat pada pengamatan minggu ke 4 dan makin rapat pada pengamatan minggu ke 8 (Gambar 4).

Gambar 4: Penampang melintang ginjal dengan konsentrasi 66,00 mg/L, minggu ke 8, perbesaran 400x.

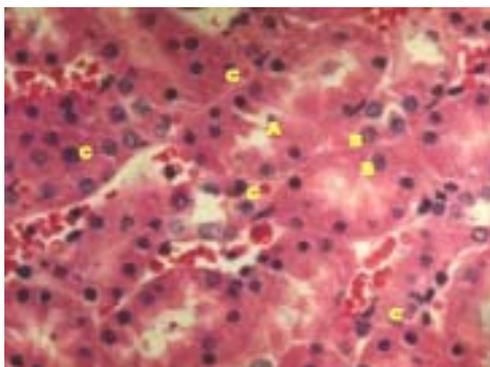


Keterangan gambar: A. Glomerulus; B. Tubulus.

Ruang kapsula yang mengelilingi glomerulus tidak tampak dan juga batas antara tubulus tidak jelas.

Selain itu juga sel-sel yang berada di glomerulus dan tubulus mulai mengalami karioreksis pada pengamatan minggu ke 4 dan makin banyak pada pengamatan minggu ke 8. Sama halnya dengan sel yang mengalami karioreksis, eosinofilik inclusion mulai tampak pada pengamatan minggu ke 4 dan makin banyak pada pengamatan minggu ke 8 (Gambar 5).

Gambar 5: Penampang melintang ginjal dengan konsentrasi kadmium 66,00 mg/L, minggu ke 8, perbesaran 800 X.



Keterangan gambar: A. Tubulus; B. sel yang mengalami karioreksis; C. eosinofilik inclusion

Sel yang mengalami karioreksi makin banyak, demikian juga dengan eosinofilik inclusion

Dengan melihat gambaran histopatologi ginjal dan hasil klinis, terlihat bahwa dengan makin tinggi konsentrasi kadmium yang masuk ke dalam tubuh serta makin lama pemaparan, jaringan pada ginjal mengalami kerusakan sehingga mengakibatkan protein dalam urin makin tinggi.

Ini terjadi karena kadmium yang masuk ke dalam saluran pencernaan akan berikatan dengan protein metalothionien dan di dalam ginjal ikatan ini mengakibatkan kerusakan pada celah membran glomerulus yang berfungsi sebagai penyaring, sehingga protein yang seharusnya kembali masuk ke dalam aliran darah menjadi masuk ke dalam urin. Rusaknya fungsi filtrasi ginjal dibuktikan dengan adanya akumulasi kadmium dalam ginjal dan protein dalam urin.

PENUTUP

Dari uji klinis dan gambaran histopatologi ginjal, terlihat bahwa dengan makin tinggi konsentrasi kadmium yang masuk ke dalam tubuh serta makin lama pemaparan, terlihat bahwa kadar protein urin meningkat sebanding dengan makin tingginya akumulasi kadmium dalam ginjal dan lama pemaparannya. Selain itu juga terlihat adanya perubahan pada tubulus dan glomerulus sebagai akibat dari makin banyaknya akumulasi kadmium dalam ginjal. Hal ini dapat menyebabkan terganggunya fungsi ginjal sebagai penyaring. Lebih lanjut dapat mengakibatkan terjadinya gagal ginjal.

REFERENSI

- Clarke, M., D. G. Harvey, and D. J. Humphrey, 1981, *Veterinary Toxicology*, 2nd edition, London, The English Language Book Society and Balliere Tindall,
- Darmono, 1995, *Logam Dalam Sistem Biologi Makhluk Hidup*, Jakarta, Penerbit Universitas Indonesia.
- ECO-USA Search, 1999, Cadmium, <http://www.eco-usa.net/toxics/cadmium.html>.
- Fox, M. R. S., 1976, Cadmium Metabolism – A Review of Aspects Pertinent to Evaluating Dietary Cadmium Intake by Man *dalam Trace Element In Human Health and Disease Vol. II Essential and Toxic Elements*, New York, Academic Press.
- Japaries, W., 1995, *Penyakit Ginjal*, Edisi ke 3, Jakarta, Penerbit Arcan.
- Kobayashi, J., 1978, Pollution by Cadmium and Itai-Itai Disease in Japan *dalam Toxicology of Heavy Metals in Environment part I*, Ed. By. F. W. Oehme.
- Linder, M. C., 1992, *Biokimia Nutrisi dan Metabolisme*, Jakarta, Universitas Indonesia Press.
- Meyer. D.J., E. H. Coles, L. J. Rich, 1992, *Veterinary Laboratory Medicine Interpretation and Diagnosis*, Philadelphia, W. B. Saunders Company.

Occupational Safety and Health Administration (OSHA), 1999, *Cadmium*, http://www.osha-scl.gov/Preamble/Cadmium_toc/Cadmium_toc_by_sect.html

Reesal. M. R., R. M. Dufresne, K. Corbet, 1987, *Adverse Health Effects from Industrial and Environmental Cadmium*, *Community Medicine*, Departemen of Community Health Sciences, Faculty of Medicine, The University of Calgary.

Roechan.S, I. Nasution dan A.K. Makarin, 1993, *Peranan Cadmium Dalam Sistem Tanah pada Tanaman Padi Sawah*, *Risalah Hasil Penelitian Tanaman Pangan*, Balittan Bogor.

Slamet, Y. S., 1996, *Kesehatan Lingkungan*, Yogyakarta, Gajah Mada University Press.

Soemarwoto, O., 1998, *Dampak Lingkungan Terhadap Kesehatan dalam Manusia, Kesehatan dan Lingkungan, Kualitas Hidup Dalam Perspektif Perubahan Lingkungan Global*, Bandung, Penerbit Alumni.

Soemirat, 2000, *Epidemiologi Lingkungan*, Yogyakarta, Gajah Mada University Press.

Suzuki.S, N. Djuangsih, K.Hyodo and O. Soemarwoto, 1980, *Cadmium, Copper and Zinc in Rice Produced in Java*, *Arch. Environm. Contam.*9:437-449

The Biology Project, 1999, *Kidney and Metal Problem set*, http://www.biology.arizona.edu/chh/problem_sets/kidneymetals/08c.html