

## **PERBEDAAN GAMBARAN HISTOPATOLOGI OTAK DAN GINJAL TIKUS WISTAR DENGAN PENINGKATAN KADAR UREUM DAN KREATININ SETELAH PEMBERIAN CIPERMETRIN BERBAGAI DOSIS SELAMA 30 HARI**

Yudhitya Meglan Haryanto\*, Sigid Kirana Lintang Bhima\*\*, Saebani\*\*

\*PPDS I Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang

\*\* Staf Bagian Ilmu Kedokteran Forensik dan Medikolegal Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang

### **ABSTRACT**

**Introduction:** *The use of modern insecticides has substantially increased the economic and social welfare of the population in developing countries because it results in increased food production and control of vector-borne diseases in aspects of public health. Cipermetrin is an insecticide that belongs to the synthetic pyrethroid group. This compound was first marketed in 1977. Cipermetrin can become an air pollutant and give unexpected side effects to the health of non-target organisms, and cause acute or chronic abnormalities. Cipermetrin is a toxic compound in the nervous system.*

**Objective:** *To determine the difference in histopathological picture of wistar rat brain and kidney damage with an increase in urea creatinine levels to cipermetrin in oral doses for 30 days.*

**Material and Methods:** *This study is an experimental study that uses wistar rats as experimental objects. The outcome assessed was that there was a difference in the histopathology of wistar rat brain and kidney damage with an increase in urea creatinine levels to cipermetrin in oral doses for 30 days. The rats used were 30. And it is divided into 3 doses of each group of 10 Wistar rats. Group 1 with 0 doses, second group 5 mg / kg body weight / day, third group 20 mg / kg body weight / day.*

**Results:** *In this study, slides reading in the view of brain and kidney histopathology showed that the control group showed cell damage in the form of congestion, in the first treatment group showed more cell damage in the form of congestion and edema, in the second treatment group showed cell damage in the form of congestion and increasing edema and necrosis, while laboratory urea creatinine showed that the control group showed no glomerular and tubular damage, in the first treatment group showed more glomerular and tubular damage, in the second treatment group showed glomerular and tubular damage.*

**Conclusion:** *There was a change in the histopathological picture of brain and kidney cells, as well as the urea value of wistar rat creatinine after being given oral cipermetrin exposure, damage to brain cells in the form of congestion, edema and neuronal necrosis, there was also an increase in creatinine urea value.*

**Keyword:** *Cipermetrin, Histopathology, Ureum Creatinine*

## ABSTRAK

**Pendahuluan :** Penggunaan insektisida modern secara substansial telah meningkatkan kesejahteraan ekonomi dan sosial penduduk di negara berkembang karena dihasilkan peningkatan produksi pangan dan pengendalian penyakit yang ditularkan melalui vektor dalam aspek kesehatan masyarakat. Cipermetrin merupakan insektisida yang termasuk dalam golongan piretroid sintetik. Senyawa ini pertama kali dipasarkan pada tahun 1977. Cipermetrin dapat menjadi suatu polutan udara dan memberikan efek samping yang tidak diharapkan terhadap kesehatan organisme non-target, serta menyebabkan adanya kelainan akut atau kronik. Cipermetrin merupakan senyawa beracun bagi sistem saraf.

**Tujuan :** Untuk mengetahui perbedaan gambaran histopatologi kerusakan otak dan ginjal tikus wistar dengan peningkatan kadar ureum kreatinin terhadap cipermetrin dalam dosis oral selama 30 hari.

**Materi dan Metode :** Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental yang menggunakan tikus wistar sebagai obyek percobaan. Keluaran (outcome) yang dinilai adalah terdapat perbedaan gambaran histopatologi kerusakan otak dan ginjal tikus wistar dengan peningkatan kadar ureum kreatinin terhadap cipermetrin dalam dosis oral selama 30 hari. Tikus yang digunakan sebanyak 30 ekor. Dan dibagi menjadi 3 dosis masing-masing kelompok terdiri dari 10 ekor tikus Wistar. Kelompok 1 dengan 0 dosis, kelompok kedua 5 mg/kgbb/hari, kelompok ketiga 20 mg/kgbb/hari.

**Hasil :** Dalam penelitian ini, pada pembacaan slides perlapangan pandang histopatologi otak dan ginjal menunjukkan kelompok kontrol memperlihatkan adanya kerusakan sel berupa kongesti, pada kelompok perlakuan pertama memperlihatkan adanya kerusakan sel berupa kongesti dan edema lebih banyak, pada kelompok perlakuan kedua memperlihatkan kerusakan sel berupa kongesti dan edema yang semakin banyak dan adanya nekrosis, sementara pada pemeriksaan laboratorium ureum kreatinin menunjukkan kelompok kontrol memperlihatkan tidak adanya kerusakan glomerulus dan tubulus, pada kelompok perlakuan pertama memperlihatkan adanya kerusakan glomerulus dan tubulus lebih banyak, pada kelompok perlakuan kedua memperlihatkan kerusakan glomerulus dan tubulus.

**Kesimpulan :** Terdapat perubahan gambaran histopatologis sel otak dan ginjal, serta nilai ureum kreatinin tikus wistar setelah diberi paparan oral cipermetrin, kerusakan sel otak berupa kongesti, edema dan nekrosis neuron, tampak juga peningkatan nilai ureum kreatinin.

**Kaca Kunci :** Cipermetrin, Histopatologi, Ureum Kreatinin

## LATAR BELAKANG

Penggunaan insektisida modern secara substansial telah meningkatkan kesejahteraan ekonomi dan sosial penduduk di negara berkembang karena dihasilkan peningkatan produksi pangan dan pengendalian penyakit yang ditularkan melalui vektor dalam aspek kesehatan masyarakat.

Piretroid jenis insektisida yang paling banyak digunakan dalam insektisida rumah tangga terutama pada insektisida koil/bakar dan semprot. Berdasarkan produknya piretroid dibedakan dengan piretroid yang berasal dari alam yang diperoleh dari bunga *Chrysanthemum cinerariaefolium* dan piretroid sintetis yang merupakan sintesa dari piretrin. Piretroid sintetis sering dikombinasikan dengan bahan kimia lain sehingga mempunyai efek yang sinergis, menaikkan potensi namun lebih persisten di lingkungan. Piretroid sintetis lebih lambat terurai dibandingkan dengan piretroid yang berasal dari tanaman.<sup>7,8</sup> Piretroid tanaman cepat terurai oleh sinar matahari, panas dan lembab. Piretroid pada serangga merupakan racun saraf yang bekerja menghalangi sodium channels pada serabut saraf sehingga mencegah transmisi impuls saraf.<sup>12,13</sup>

Piretroid mempunyai toksisitas rendah pada manusia karena piretroid tidak terabsorpsi dengan baik oleh kulit. Walaupun demikian insektisida ini dapat menimbulkan alergi pada orang yang peka. Piretroid jenis transfultrin, dalletrin, permetrin dan cipermetrin banyak digunakan sebagai insektisida rumah tangga baik dalam bentuk semprot non aerosol (manual) maupun aerosol (dengan gas pendorong), elektrik maupun koil/bakar.<sup>13</sup>

Cipermetrin merupakan insektisida yang termasuk dalam golongan piretroid sintetis. Senyawa ini pertama kali dipasarkan pada tahun 1977. Cipermetrin dapat menjadi suatu polutan udara dan memberikan efek samping yang tidak diharapkan terhadap kesehatan organisme non-target, serta menyebabkan adanya kelainan akut atau kronik. Cipermetrin merupakan senyawa beracun bagi sistem saraf. Gejala paparan Cipermetrin meliputi pusing, mual, nyeri kepala, dan kejang.<sup>19</sup> Senyawa ini juga menekan sistem imun, menghambat bentukan antibodi pada penyakit yang menghasilkan mikroba. Cipermetrin diklasifikasikan oleh US EPA sebagai kategori C-onkogen lemah, suatu karsinogen yang mungkin berbahaya bagi manusia, dan sementara ini terdapat bukti bahwa insektisida ini menyebabkan karsinogenesis pada hewan, meskipun tidak terdapat bukti mengenai insektisida ini yang dapat menyebabkan karsinogenesis pada manusia. Hal ini menunjukkan adanya potensi karsinogenik lengkap dan ko-karsinogenik, dan pada tikus terdapat tumor jinak pada kulit mereka yang diberikan paparan senyawa tersebut. Insektisida ini bersifat genotoksik pada lien tikus dan sel-sel sumsum tulang, dari induksi penyimpangan kromosomal dan perubahan kromatid.<sup>18,19</sup> Insektisida ini menginduksi genotoksitas sistemik pada mamalia yang disebabkan oleh kerusakan DNA pada organ-organ vital seperti otak, hepar, dan ginjal, terpisah dari sistem hematopoietic. Insektisida ini tidak hanya menunjukkan aktivitas mutagenik yang menginduksi mutasi letal dominan pada sel *germ* tikus jantan tetapi juga menunjukkan penyimpangan kromosom dan pemutusan rantai tunggal DNA pada limfosit manusia yang dikultur. Terlebih lagi, insektisida ini mempengaruhi siklus sel yang menyebabkan penurunan indeks tingkat proliferasi.<sup>19,20</sup> Cipermetrin dan piretroid lainnya menunjukkan kemampuan untuk menginduksi karsinogenesis kutaneus pada tikus albino Swiss, menyebabkan adanya perkembangan ke arah tumor kulit jinak.

Sebagian besar penelitian mengenai piretroid, khususnya cipermetrin, telah banyak dilakukan melalui pemberian oral, dibandingkan melalui paparan inhalasi yang merupakan rute utama paparan terhadap insektisida ini. Sehingga, tujuan dari penelitian saat ini adalah untuk mengetahui karakteristik yang lebih baik mengenai efek samping yang tidak diharapkan dari

piretroid terhadap kesehatan masyarakat dan untuk mengingatkan pihak yang berwenang untuk mengendalikan paparan agen kimia sejenisnya terhadap manusia.<sup>22</sup>

Di India angka kejadian tertinggi dalam usia rentang 14-40 tahun, dengan laki-laki (57%) lebih banyak jumlah perempuan (43%). Modus keracunan yang paling umum adalah bunuh diri (53%), diikuti oleh kecelakaan (47%). Rute paparan terutama oral (88%). Dermal (5%), inhalasi dan paparan okular berkontribusi 7% terhadap total. Insiden keracunan tertinggi disebabkan oleh agen rumah tangga (44,1%) diikuti oleh obat (18,8%), bahan pertanian (12,8%), bahan kimia industri (8,9%), gigitan hewan dan sengatan (4,7%), tanaman (1,7%), tidak diketahui (2,9%) dan kelompok lain-lain (5,6%).

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental yang menggunakan tikus wistar sebagai obyek percobaan. Keluaran (outcome) yang dinilai adalah terdapat perbedaan gambaran histopatologi kerusakan otak dan ginjal tikus wistar dengan peningkatan kadar ureum kreatinin terhadap cipermetrin dalam dosis oral selama 30 hari.

Paparan cipermetrin dalam dosis oral berulang 5 mg/kg/hari dan 20 mg/kg/hari selama 30 hari. Perlakuan pada hewan coba 30 tikus wistar usia 3 – 4 bulan dengan berat 300 gram hingga 400 gram, diberi makan dengan pelet standar dan air minum. Tikus ditempatkan dalam suhu kamar dalam waktu 24 jam. Tikus - tikus tersebut dibagi menjadi tiga kelompok (K, P1, P2) dengan kelompok K sebagai kelompok kontrol dan kelompok P1, P2 sebagai kelompok eksperimen. Kelompok kontrol kelompok K ( n = 10 ) tidak diberikan cipermetrin sama sekali. Tikus dalam kelompok P1 ( n = 10 ) diberikan cipermetrin menggunakan sonde lambung dengan dosis 5 mg/kg/hari selama 30 hari. Tikus dalam kelompok P2 ( n = 10 ) diberikan cipermetrin menggunakan sonde lambung dengan dosis 20 mg/kg/hari selama 30 hari. Semua tikus diberi makan dengan pelet standar dan air minum selama masa percobaan. Tikus - tikus tersebut dimatikan pada waktu berakhirnya paparan cipermetrin untuk masing – masing kelompok, yang sebelumnya dilakukan anestesi dengan Ketamine + Xylazine dosis 0,2 ml/ 200 gr/im terlebih dahulu. Setelah tikus terminasi, selanjutnya kepala dan rongga perut tikus dibuka, otak dan hatinya diambil. Jaringan otak dan ginjal di masukan ke dalam pot plastik berisi larutan buffer formalin 10 %. Kemudian tabung yang berisi sampel organ tersebut diserahkan ke analis untuk diolah mengikuti metode beku histologi dengan pewarnaan Haematoxylin Eosin ( HE ). Slide diperiksa di bawah mikroskop cahaya dengan pembesaran 400x dan di catat adanya kerusakan dari sel otak dan ginjal.

Tikus yang dipakai dalam penelitian ini adalah Spesies *rattus* yang berasal dari penjinakan *Rattus Norvegicus* atau tikus Norway, yang didapatkan dari laboratorium unit pengembangan hewan penelitian Universitas Negeri Semarang. Tikus Wistar yang dipakai dalam penelitian ini berjumlah 30 ekor, berjenis kelamin jantan dan betina, dengan usia 3-4 bulan, dengan berat badan 300-400 gram dan dalam keadaan sehat serta tidak ada kelainan anatomi. Pengambilan sampel secara allocation random sampling kedalam 3 kelompok berikut dengan kontrol, dengan jumlah tikus perkelompok 10 ekor. Tikus diaklimatisasi selama 3 hari dan pada hari ke 4 diberikan perlakuan masing-masing. Tiap kelompok perlakuan di tempatkan dalam kandang dengan diberi makan dengan pelet standar dan air minum. Tikus ditempatkan dalam suhu kamar dalam waktu 24 jam. Kelompok kontrol (K) tidak diberikan perlakuan, Kelompok perlakuan 1 (P1) : diberikan cipermetrin menggunakan sonde lambung dengan dosis 5 mg/kg/hari selama 30 hari. Kelompok

perlakuan 2 (P2) : diberikan cipermetrin menggunakan sonde lambung dengan dosis 20 mg/kg/hari selama 30 hari.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Jenis Perlakuan	OTAK						GINJAL					
	Kongesti			Edema			Kerusakan Glomerulus			Kerusakan Tubulus		
	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
Tanpa Perlakuan	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Jenis Perlakuan	OTAK						GINJAL					
	Kongesti			Edema			Kerusakan Glomerulus			Kerusakan Tubulus		
	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
5 mg / kgb / hari	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
	1	1	2	2	2	2	1	2	1	2	2	3
	1	2	2	2	2	2	0	1	1	2	2	2
	1	1	1	2	2	2	1	1	3	2	2	2
	2	1	2	2	2	2	1	2	1	2	3	2
	1	1	1	2	2	2	2	2	1	1	2	2
	2	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	2	2	1	2	2	2	0	1	1	2	2	2
	1	1	1	2	2	2	1	1	3	2	2	2

**Tabel 1.** Histopatologi Otak dan Ginjal Kelompok Kontrol

Tabel di atas menunjukkan semua sampel penelitian pada hari ke 1, 3, dan 5 masih terdeteksi positif metanol sebanyak 27 buah sampel (100%) pada lambung tikus wistar jantan dengan menggunakan metode kalium dikromat.

Pada penelitian ini dari seluruh sampel menunjukkan hasil positif yang berarti hingga hari kelima post mortem, alkohol masih bisa dideteksi meski tubuh sudah dalam keadaan membusuk. Hanya saja semakin lama proses pembusukan akan membuat waktu yang dibutuhkan untuk perubahan warna dari kuning menjadi hijau menjadi lebih lama, hal ini disebabkan kontaminasi alkohol sekunder yang dihasilkan dari pemecahan karbohidrat akibat pembusukan.

Pemecahan karbohidrat terjadi selama tahap awal pembusukan, terutama pada hepar. Glikogen diurai oleh mikroorganisme untuk membentuk monomer glukosa yang kemudian dapat digunakan sebagai sumber karbon oleh jamur, bakteri aerob, dan bakteri anaerob. Jamur memetabolisme glukosa untuk membentuk asam organik seperti asam glukoronat, asam sitrat dan oksalat asam (4). Dalam kondisi aerobik glukosa dipecah melalui intermediat piruvat menjadi ethanol, asam laktat, karbon dioksida, dan air. Pada kondisi anaerobik, asam seperti asam asetat dan asam butirat juga diproduksi bersama sejumlah alkohol yang termasuk 2-butyl-alkohol., etil alkohol dan aseton. Metana dan hydrogen sulfide juga terbentuk selama degradasi glukosa anaerob (5).

Pada kasus keracunan methanol, methanol masih bisa terdeteksi hingga hari kelima karena lambung menjadi lebih tidak mudah membusuk sehingga specimen di dalamnya menjadi lebih tahan lama. Hal tersebut karena methanol termetabolisme menjadi formaldehid. Formaldehid adalah penghambat mikroorganisme pengurai, kehadiran senyawa ini akan memperlambat degradasi jaringan sekitarnya (5).

2-Butyl-Alkohol dihasilkan oleh pemecahan glukosa pada suasana anaerobic (6). 2-Butyl Alkohol merupakan alkohol sekunder. Pada saat dilakukan oksidasi menggunakan kalium dikromat, alkohol sekunder dioksidasi menjadi keton. Tidak ada reaksi lebih lanjut yang terjadi seperti pada oksidasi alkohol primer, dan tidak menghasilkan atom hydrogen. Tidak adanya atom hydrogen berdampak pada tidak terjadinya perubahan  $Cr^{2+}$  menjadi  $Cr^{3+}$ , sehingga tidak terjadi perubahan warna dari kuning menjadi hijau, dan tidak adanya atom hydrogen membuat reaksi oksidasi menjadi lebih poten, sehingga kalium dikromat akan bereaksi dulu dengan 2-Butyl-Alkohol baru kemudian akan bereaksi dengan alkohol primer, yang akan menyebabkan waktu untuk terjadi perubahan warna menjadi lebih lambat (6).

## KESIMPULAN

Deteksi methanol pada semua sampel positif tetap dapat dilakukan meski organ sudah dalam keadaan membusuk.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Putrawati AAM, Rahayu NKM. 2010, Visual Acuity of Methanol Intoxicated Patiens Before and After Hemodialysis, Methylprednisolone and Prednisone Therapy. Jurnal Oftalmologi Indonesia Vol 7; p 129-132
2. Peraturan Presiden Republik Indonesia Nomor 74 Tahun 2013 Tentang Pengendalian Dan Pengawasan Minuman Beralkohol
3. Peraturan Kepala Kepolisian Negara Republik Indonesia Nomor 10 Tahun 2009 Tentang Tata Cara Dan Persyaratan Permintaan Pemeriksaan Teknis Kriminalistik Tempat

Kejadian Perkara Dan Laboratoris Kriminalistik Barang Bukti Kepada Laboratorium Forensik Kepolisian Negara Republik Indonesia

4. Knight B. Knight's Forensic Pathology. 4th ed. Boca Raton: CRC Press; 2016. Chapter 2, The Pathophysiologi of Death; p. 55-90.
5. Dent BB, Forbes SL, Stuart BH. 2004. Review of Human Decomposition Process in Soil. *Environmental Geology* 45: 575-585
6. Omil F, Mendez D, Vidal G, Mendez R. 1999. Toxicity and Anaerobic Biodegradation of Formaldehyde. *Enzyme and Microbial technology* 24:255-262