

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Timbal telah digunakan secara luas sejak zaman dahulu, salah satunya penggunaan timbal pada pipa air selama kekaisaran romawi. Penggunaan timbal tersebut secara luas masih berlanjut hingga saat ini.¹ Penggunaan timbal yang masih berlanjut menyebabkan paparan terhadap timbal sering terjadi pada lingkungan. Paparan timbal terjadi pada sebagian besar pekerjaan yang menggunakan timbal seperti tempat produksi bensin bertimbal, peleburan dan pembakaran timbal pada proses industri, pembuatan tembikar, pembuatan kapal, daur ulang baterai, dan proses pemurnian.²

Paparan terhadap timbal dapat kita temukan pada kehidupan sehari-hari. Penelitian yang dilakukan di tahun 2015 pada pekerja industri pengecoran logam di Klaten menemukan sebanyak 51% responden memiliki kadar timbal dalam darah melebihi baku mutu yang telah ditetapkan oleh *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH) yaitu sekitar 10 µg/dl untuk orang dewasa.³ Penelitian lain yang dilakukan pada polisi lalu lintas yang bertugas di sekitar pusat Kota Manado ditemukan hasil analisa sampel darah sebanyak 12 sampel didapatkan kadar timbal dalam darah dengan kadar tertinggi 800 ug/dl dan terendah 400 ug/dl. Kadar tersebut menunjukkan telah melebihi ambang batas normal kadar timbal darah jika dikaitkan dengan nilai standar timbal darah menurut *World Health Organization* (WHO) yaitu 10 ug/dl.⁴

Paparan timbal dapat terjadi melalui inhalasi, ingesti, dan kontak melalui kulit.² Timbal dapat menjadi agen toksik yang berbahaya bagi manusia karena paparannya pada makanan jarang diketahui oleh manusia. Makanan yang terkontaminasi oleh timbal kemudian masuk ke dalam tubuh melalui ingesti.⁵ Timbal masuk ke dalam tubuh, menempel pada sel darah merah, terdistribusi pada jaringan lunak, dan terakumulasi pada tulang dengan waktu paruh berkisar selama 20 sampai 30 tahun. Timbal yang terakumulasi di dalam tulang akan kembali ke dalam darah dan memengaruhi proses fisiologi didalam tubuh seperti kehamilan, menopause, dan menyusui. Paparan dari timbal dapat menyebabkan beberapa

penyakit seperti pada paparan yang sangat lama dari timbal dapat menyebabkan ensefalopati dan dapat menyebabkan gangguan metabolisme.^{6,7}

Timbal dapat menyebabkan gangguan dari metabolisme tubuh dengan cara memproduksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) seperti *Superoxide anion* (O_2^+), dan Hidroperoksida (H_2O_2). Sebuah studi menyatakan kadar timbal dalam tubuh dapat meningkatkan kadar *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan kalsium (Ca) di dalam sel yang dapat menyebabkan penurunan potensi membran mitokondria dan apoptosis melalui pelepasan Sitokrom C. Timbal dapat merusak keseimbangan oksidan/antioksidan di dalam tubuh. Timbal yang masuk ke dalam tubuh dapat terabsorpsi ke dalam plasma sel setelah terakumulasi pada jaringan lunak dan keras pada tubuh. Timbal yang terakumulasi pada tubuh akan diekskresikan melalui ginjal sebagai akhir dari perjalanan timbal di dalam tubuh.⁷

Ginjal merupakan salah satu rute utama dari ekskresi timbal darah pada tubuh dan menjadi organ yang mengalami kerusakan melalui stres oksidatif dan peroksidasi lipid akibat toksikasi timbal.⁸ Paparan timbal secara akut dapat mengganggu arsitektur tubulus proksimal dengan perubahan pada histologis ginjal yang menampilkan gambaran eosinofilik intranuklear dalam sel tubulus yang terdiri dari kompleks protein timbal, selular nekrosis, serta adanya pembengkakan pada mitokondria. Paparan timbal secara kronik pada ginjal dapat menyebabkan kerusakan yang meluas dari tubulus proksimal sampai ke tubulus distal dengan peningkatan sekresi asam urat, vasokonstriksi pada tubular, interstisial fibrosis, dan penurunan pada fungsi ginjal yang ditandai dengan adanya penurunan dari laju filtrasi glomerulus dan peningkatan penilaian kadar kreatinin dan ureum serum.^{9,10}

Ureum dan kreatinin merupakan suatu indikator yang menggambarkan fungsi ginjal normal dan indikator tersebut meningkat ketika terjadinya kerusakan pada ginjal.¹¹ Penggunaan serum kreatinin untuk mengukur kemampuan filtrasi glomerulus telah direkomendasikan oleh *The National Kidney Disease Education Program* (NKDEP) untuk melihat perjalanan penyakit ginjal. Nilai kreatinin serum dapat meningkat di atas nilai rujukan normal pada saat terjadinya kerusakan pada tubulus proksimal akibat terpapar oleh timbal secara kronis. Pengukuran serum ureum dapat digunakan sebagai evaluasi fungsi ginjal, status hidrasi, dan menilai

progresivitas penyakit ginjal. Peningkatan serum ureum memberikan gambaran terjadinya penurunan fungsi ginjal.¹⁰

Timbal diketahui dapat mengganggu sistem antioksidan endogen pada sel dengan cara menghambat fungsi antioksidan endogen seperti grup Sulfhidril (SH) yang mengakibatkan peningkatan radikal bebas dan mengurangi ketersediaan antioksidan pada tubuh. Antioksidan eksogen yang kuat diperlukan untuk memperbaiki kondisi tersebut¹². Salah satu antioksidan eksogen yang memiliki kadar antioksidan tinggi adalah *Syzygium cumini* atau dikenal dengan tumbuhan jamblang.¹³ Penelitian yang dilakukan oleh Sari (2017) mengemukakan bahwa ekstrak daun jamblang memiliki nilai aktivitas antioksidan *Half-maximal inhibitory concentration* (IC50) sebesar 8.85 ppm dengan pemeriksaan menggunakan metode *1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl* (DPPH).¹⁴ Nilai IC50 yang rendah menunjukkan daun jamblang memiliki potensi aktivitas antioksidan yang kuat.

Tumbuhan Jamblang atau dalam bahasa latin disebut *Syzygium cumini* merupakan tumbuhan yang sering digunakan sebagai pengobatan tradisional sejak dahulu karena memiliki efek terapeutik.¹⁵ Buah dari tanaman jamblang berperan sebagai antidiabetes dan daunnya yang dapat digunakan untuk mengobati leukorea dan demam. Daun dari tanaman jamblang diketahui memiliki kandungan β -sitosterol, betulinic acid, mycaminose, crategolic acid, n-hepatcosane, n-nonacosane, n-hentriacontane, noctacosanol, n-triacontanol, n-dotricontanol, quercetin, myricetin, myricitrin dan flavonol glycosides, myricetin 3-O-(4''-acetyl)- α -L-rhamnopyranosides, acylated flavonol glycosides, triterpenoids dan tannin, eicosane, octacosane, dan octadecane.¹⁶ Dalam sebuah penelitian yang dilakukan oleh Amriza dkk. pada tes fitokimia ekstrak daun jamblang menemukan adanya kandungan positif dari flavonoids, phenolic, triterpenoids, alkaloids, saponins, dan steroids.¹⁷

Flavonoid pada daun jamblang memiliki efek antioksidan, antimikroba, anti-inflamasi, dan antikarsinogenik.¹⁸ Mirisetin dapat menetralsir ROS dan mengkelat ion logam transisi intraseluler yang menghasilkan ROS. Mirisetin juga memiliki kemampuan untuk meningkatkan kemampuan antioksidan lain. Studi *in vitro* memperlihatkan Mirisetin secara signifikan dapat meningkatkan aktivitas *Glutathione S-transferase* (GST) dan *quercetin* yang memiliki fungsi dalam

meningkatkan kapasitas antioksidan pada tubuh dengan menginduksi sintesis *Gluthatione* (GSH).^{19,20} Penelitian secara *in vivo* memperlihatkan adanya penurunan kadar *Malondialdehyde* (MDA) pada tikus yang diinduksi dengan timbal dan diberikan daun jambang sebagai antioksidan eksogen. Penurunan kadar MDA pada tikus yang diinduksi oleh timbal asetat dapat memperbaiki lipid yang mengalami peroksidasi disebabkan oleh timbal asetat.¹³

Antioksidan eksogen dapat ditemukan dalam berbagai bentuk diantaranya adalah vitamin yang dapat ditemukan pada sel organisme.²¹ Vitamin merupakan nutrisi penting yang dibutuhkan oleh tubuh karena memiliki fungsi dalam membantu proses fisiologi dan biokimia di dalam tubuh. Vitamin terbagi menjadi dua jenis yaitu vitamin larut dalam air (C dan B kompleks) dan tidak larut dalam air (A, D, E, dan K).²² Vitamin C merupakan suatu antioksidan lini pertama dan antioksidan yang sangat efektif karena memiliki kemampuan untuk menyumbangkan elektron dengan mudah sehingga vitamin C mudah berikatan dengan radikal bebas yang ada pada tubuh. Hal ini menjadikan vitamin C sebagai perantara beberapa efek menguntungkan pada reaksi redoks dan mitokondria pada sistem imun, inflamasi pada tubuh, penuaan pada kulit, keutuhan endotel, metabolisme lipoprotein, dan juga melindungi biomolekul penting seperti protein dan lipid dari kerusakan yang diakibatkan oleh oksidan bebas yang dihasilkan oleh metabolisme sel maupun melalui paparan racun dan polutan.^{23,24} Vitamin C dapat mencegah dampak kerusakan ginjal terhadap toksistas pengobatan menggunakan deferasirox dengan menurunkan kadar ureum dan kreatinin.²⁵

Pengobatan modern saat ini telah mengembangkan pengobatan sinergitas dengan berbagai bahan herbal dalam suatu formula pengobatan. Penggabungan bahan herbal dalam suatu pengobatan dapat meningkatkan hasil terapeutik, menurunkan toksisitas, dan dapat mengobati kompleksitas dari suatu penyakit.²⁶

Manusia mendapatkan vitamin C dari konsumsi makanan ataupun minuman yang mengandung vitamin C karena manusia tidak dapat memproduksi vitamin C. Vitamin C selain menjadi antioksidan lini pertama juga bisa menjadi racun apabila dikonsumsi berlebihan yang disebut dengan pro oksidan. Prooksidan pada vitamin C dapat terjadi karena kadar *dehydroascorbate* (DHA) yang berlebih pada tubuh dapat meningkatkan penggunaan GSH, thioredoxin, dan *Nicotinamide Adenine*

Dinucleotide Phosphate (NADPH) untuk mereduksi kembali DHA menjadi vitamin C yang menyebabkan kadar ROS di dalam sel tubuh meningkat akibat dari pengurangan sistem ROS *scavenging* yang melibatkan antioksidan endogen seperti NADPH dan GSH.²⁷

Penggunaan daun jamblang tidak memberikan gambaran toksisitas pada dosis tinggi. Silva *et al.* tidak menemukan adanya gejala akut pada tikus yang diinduksi dengan ekstrak daun jamblang dosis lebih dari 5000mg/kgBB. Komponen aktif dari ekstrak daun jamblang tidak memberikan gambaran toksisitas akut saat diberikan secara oral pada tikus hingga 10 kali lipat dari dosis efektif ekstrak daun jamblang.²⁸

Daun jamblang dan vitamin C merupakan antioksidan eksogen yang kuat dan efektif sebagai pengobatan toksisikasi timbal sehingga memunculkan minat peneliti untuk melakukan penelitian pengaruh ekstrak daun jamblang yang dikombinasikan dengan vitamin C terhadap kadar ureum dan kreatinin serum pada tikus yang diinduksi oleh timbal asetat.

1.2 Rumusan Masalah

1. Berapa kadar kreatinin dan ureum serum pada tikus yang diinduksi dan tidak diinduksi timbal asetat dengan dosis 40 mg/kgBB?
2. Berapa kadar kreatinin dan ureum serum pada tikus yang diinduksi timbal asetat dosis 40 mg/kgBB dengan pemberian daun jamblang dosis 75 mg/KgBB serta daun jamblang dosis 150 mg/kgBB?
3. Berapa kadar kreatinin dan ureum serum pada tikus yang diinduksi timbal asetat dosis 40 mg/kgBB dengan pemberian vitamin C dosis 75 mg/KgBB?
4. Berapa kadar kreatinin dan ureum serum pada tikus yang diinduksi timbal asetat dosis 40 mg/kgBB dengan pemberian ekstrak daun jamblang dosis 150 mg/KgBB dan vitamin C dosis 75 mg/KgBB serta pemberian ekstrak daun jamblang dosis 75 mg/KgBB dan vitamin C dosis 35 mg/KgBB?
5. Bagaimana perbedaan antara pemberian ekstrak daun jamblang, vitamin C, serta daun jamblang dan vitamin C terhadap kadar kreatinin dan ureum serum pada tikus yang diinduksi timbal asetat dosis 40 mg/kgBB?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian vitamin C dan ekstrak daun jamblang (*Syzygium cumini*) terhadap kadar kreatinin dan ureum serum pada tikus (*Rattus norvegicus*) Galur wistar yang diinduksi timbal asetat dosis 40 mg/kgBB

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui kadar kreatinin dan ureum serum pada tikus yang diinduksi dan tidak diinduksi timbal asetat dengan dosis 40 mg/kgBB
2. Mengetahui kadar kreatinin dan ureum serum pada tikus yang diinduksi timbal asetat dosis 40 mg/kgBB dengan pemberian daun jamblang dosis 75 mg/KgBB serta daun jamblang dosis 150 mg/kgBB
3. Mengetahui kadar kreatinin dan ureum serum pada tikus yang diinduksi timbal asetat dosis 40 mg/kgBB dengan pemberian vitamin C dosis 75 mg/KgBB
4. Mengetahui kadar kreatinin dan ureum serum pada tikus yang diinduksi timbal asetat dosis 40 mg/kgBB dengan pemberian kombinasi ekstrak daun jamblang dosis 150 mg/KgBB dan vitamin C dosis 75 mg/KgBB serta pemberian kombinasi ekstrak daun jamblang dosis 75 mg/KgBB dan vitamin C dosis 35 mg/KgBB
5. Menganalisis perbedaan pemberian ekstrak daun jamblang, vitamin C, serta daun jamblang dan vitamin C terhadap kadar kreatinin dan ureum serum pada tikus yang diinduksi timbal asetat dosis 40 mg/kgBB

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat bagi Pendidikan

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi, pengetahuan, kemampuan, dan juga landasan bagi penelitian pada bidang kesehatan yang berhubungan dengan ekstrak daun jamblang yang dikombinasikan dengan vitamin C.

1.4.2 Manfaat bagi Masyarakat

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat kepada masyarakat sebagai pengobatan preventif yang dapat dikonsumsi sehari-hari dan mampu memberikan jawaban terhadap permasalahan kesehatan masyarakat yang terjadi saat ini.

1.4.3 Manfaat bagi Peneliti

Penelitian ini diharapkan menjadi suatu wadah bagi para peneliti untuk mengasah kemampuan dalam mengembangkan riset ilmiah terkait ekstrak daun jambang dan vitamin C serta dapat memberikan pandangan terhadap pengetahuan mengenai topik yang diteliti sehingga penelitian tersebut dapat menjadi rujukan dan bermanfaat bagi para peneliti yang ingin mendalami topik tersebut.

