

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Timbal merupakan logam berat yang beracun, tidak dapat diuraikan, cepat terakumulasi dalam makhluk hidup, dan dapat menyebabkan penyakit dan gangguan berat. Timah masuk ke dalam tubuh melalui pernafasan, makanan, dan minuman dalam bentuk yang cepat larut dan mudah diserap tubuh. Setelah diserap, timbal dapat mempengaruhi hampir setiap organ dan berada di gigi dan tulang untuk beberapa waktu. Paparan timbal akut sangat terkait dengan kejadian penyakit pada anak-anak karena otak dan sistem saraf mereka dapat menyerap timbal empat sampai lima kali lebih banyak daripada orang dewasa. Sistem saraf anak-anak lebih peka terhadap efek merusak dari timbal.

Paparan timbal dapat menyebabkan berbagai gangguan pada sistem saraf seperti sakit kepala, mual, tremor, mati rasa, dan pada tingkat yang paling parah menyebabkan penumpukan timbal di gusi. Anak-anak merupakan kelompok yang berisiko mengalami anemia akibat paparan timbal. Mereka terjadi karena BLL dapat mengganggu sistem biosintesis heme, yang berfungsi sebagai pembangun sel darah merah dan dapat memperpendek umur eritrosit, sehingga berisiko anemia.

WHO memperkirakan bahwa 0,6 juta anak dengan keterbelakangan mental ringan sampai sedang terjadi setiap tahun akibat keracunan timbal (Landrigan et al., 2018). Paparan timbal pada anak setiap tahunnya menyumbang 600.000 kasus baru anak tunagrahita, 99% di antaranya tinggal di negara berkembang (Bellinger, 2011). Menurut studi Global Burden of Disease pada tahun 2015, ditemukan bahwa 9,3 juta tahun kehidupan terkait kecacatan (disability associated life years/DALYs) disebabkan oleh paparan timbal, dengan insiden kematian dini sebesar 0,5%, 2,5% menyebabkan serangan jantung, dan 12,4% gangguan kecerdasan. kemunduran (keterbelakangan mental). Bahkan dengan penghapusan bahan bakar yang mengandung timbal, di negara berkembang masih terjadi peningkatan BLL akibat pencemaran timbal di lingkungan akibat daur ulang baterai bekas. Produksi timbal global terus meningkat, dengan perkiraan 85% permintaan timbal global berasal dari industri manufaktur timbal dan ULAB (Forouzanfar, 2016). Oleh karena itu, menjalankan industri manufaktur dan daur ulang baterai timbal-asam merupakan sumber penyebab utama kontaminasi timbal.

Timbal adalah logam berat, leleh rendah, abu-abu kebiruan yang terjadi secara alami di kerak bumi. Namun, jarang ditemukan secara alami sebagai logam. Biasanya ditemukan bergabung dengan dua atau lebih unsur lain untuk membentuk senyawa timbal. Karena ini adalah salah satu logam yang pertama kali ditemukan dan paling banyak digunakan dalam sejarah manusia dan salah satu logam yang paling banyak ditemui di lingkungan. (Kshirsagar et al., 2015)

Pelepasan produk emisi gas buang yang mengandung timbal secara terus-menerus ke lingkungan sebagai, serta penggunaan industri yang meluas, telah menyebabkan ancaman serius bagi kesehatan manusia. Sebagian besar timbal yang digunakan oleh industri berasal dari bijih yang ditambang ("Primer") atau dari logam

bekas daur ulang atau baterai (“Sekunder”). Namun, kebanyakan timbal saat ini adalah timbal “sekunder”, yang diperoleh dari baterai timbal-asam. Dilaporkan bahwa 97% dari baterai ini didaur ulang.

Penggunaan timbal industri terbesar saat ini adalah untuk produksi baterai timbal, banyak digunakan dalam industri otomotif. Kegunaan lain dari timbal termasuk produksi paduan timbal, digunakan dalam bahan penyolderan, perisai untuk mesin sinar-X, dan dalam pembuatan bahan tahan korosi dan asam yang digunakan dalam industri bangunan. Timbal telah lama diketahui dapat mengubah sistem hematologi dengan menghambat aktivitas beberapa enzim yang terlibat dalam biosintesis heme, khususnya δ -aminolevulinic acid dehydratase (δ -ALAD). Penghambatan aktivitas δ -ALAD terjadi pada berbagai Pb dalam darah mulai dari $<10 \mu\text{g/dL}$ [1]. Anemia yang diinduksi oleh timbal terutama merupakan hasil dari penghambatan biosintesis heme dan pemendekan masa hidup eritrosit, tetapi timbal juga dapat menginduksi produksi eritropoietin yang tidak tepat yang menyebabkan pematangan progenitor sel darah merah yang tidak memadai, yang dapat menyebabkan anemia. Timbal yang diserap oleh GIT berasal dari asupan timbal dalam makanan, minuman dan tanah atau debu dalam kasus anak-anak yang lebih tua dan orang dewasa dan populasi paparan pekerjaan sebagian besar dari udara atmosfer. (Papp et al., 2008; Kshirsagar et al., 2015)

Biasanya setelah diserap oleh bagian tubuh, timbal selanjutnya masuk ke dalam darah. Konsentrasi timbal dalam darah saat ini dianggap sebagai indeks paparan timbal yang paling dapat diandalkan. Lebih dari 95% timbal darah terikat pada eritrosit dan tampaknya berada dalam keseimbangan dinamis dengan timbal plasma. Setelah diserap didistribusikan terutama ke hati dan ginjal, kemudian disimpan di tulang dan menyebabkan kerusakan pada organ termasuk hati, ginjal, jantung dan gonad pria serta menyebabkan efek pada sistem kekebalan tubuh. (ATSDR, 2005)

Pada Penelitian Timbal mengganggu fungsi enzim dan kation esensial (khususnya kalsium) dalam sel di seluruh tubuh, dan keracunan timbal biasanya dikaitkan dengan tanda dan gejala multi-sistemik. Logam tersebut menyebabkan kerusakan tubulus ginjal proksimal, ditandai dengan aminoasiduria umum, hipofosfatemia, dengan hiperfosfatemia relatif dan glikosuria disertai badan inklusi nukleus, perubahan mitokondria, dan sitomegali sel epitel tubulus proksimal. Timbal juga mempengaruhi fungsi hati yang normal, mengganggu detoksifikasi xenobiotik (racun lingkungan dan obat-obatan), mengubah metabolisme triptofan, dan meningkatkan serotonin dan asam indole asam asetat hidroksi di otak, mengakibatkan fungsi neurotransmitter terganggu. (Patil, 2006)

Pada penelitian Nascimento et al. (2016) menjelaskan bahwa Ada bukti yang jelas dalam penelitian mereka bahwa akumulasi Pb dalam tulang meningkat seiring bertambahnya usia pada tikus betina, karena Pb dalam tulang hewan dalam kelompok Pb45d, Pb90d, dan Pb140d meningkat dalam urutan yang meningkat, mencerminkan periode keracunan Pb yang lebih lama. Namun, ketika membandingkan kelompok

keturunan (OffPb45d dan OffPb90d) dengan tikus non-keturunan pada usia yang sama (Pb45d dan Pb90d), konsentrasi timbal yang lebih tinggi ditemukan di jaringan tulang keturunan yang lahir dari ibu yang mengonsumsi makanan yang terkontaminasi. Karena Pb dapat melewati penghalang plasenta, hewan-hewan ini pertama kali terpapar logam tersebut saat berada di dalam rahim dan terpapar lebih lanjut setelah lahir, karena Pb terdapat dalam ASI, yang merupakan bahaya kesehatan bagi bayi baru lahir. Oleh karena itu, kontaminasi susu ibu kemungkinan merupakan faktor yang berkontribusi terhadap akumulasi kadar Pb dalam tulang anak, karena susu yang dikumpulkan dari kelompok Ibu 140d mengungkapkan adanya Pb (0,03 g g⁻¹ susu).

Dalam penelitian Haouas (2014) diungkapkan bahwa Parenkim hati tikus kontrol menunjukkan arsitektur normal yang terdiri dari tali yang memanjang dari vena sentral ke ruang portal (portal triad). Hepatosit disusun dalam tali yang dipisahkan oleh sinusoid kapiler yang dilapisi dengan sel endotel. Sel Kupffer juga hadir di sepanjang kapiler sinusoidal. Setiap hepatosit adalah sel poligonal dengan inti sferoid besar yang terletak di tengah yang memiliki struktur kromatin dan nukleolus yang berbeda. Sitoplasma hepatosit sedikit berbutir. Pada tikus yang dirawat, pemeriksaan histopatologis hati mengungkapkan perubahan degeneratif yang luar biasa seperti disorganisasi hepatik yang difus, kongesti vaskular, dilatasi kapiler sinusoid, vena sentral dan ruang portal. Limfoid ringan dan infiltrasi mononuklear diamati di dalam area portal dan vena sentral yang dindingnya mengalami dislokasi. Kromatin inti terfragmentasi dan sitoplasma mengandung banyak vakuola. Kami mengamati variasi dalam ukuran hepatosit, beberapa memiliki inti yang sangat bernoda dan sitoplasma homogen dan asidofil.

Banyak paparan timbal yang perlahan-lahan atau secara kumulatif dapat merusak organ dalam tubuh manusia, seperti: tulang, hati/liver dan ginjal. Namun belum banyak penelitian yang dilakukan di Indonesia, yang menghubungkan pengaruh seledri terhadap penurunan timbal dalam darah atau yang lebih spesifik untuk penelitian ini yaitu pada ginjal. Berdasarkan latar belakang tersebut peneliti termotivasi untuk melakukan penelitian eksperimental laboratorium tentang mengetahui pengaruh pemberian ekstrak seledri terhadap ekspresi gen Caspase-3 dan ekspresi gen TNF- α ginjal pada tikus putih (*Rattus governicus*) galur wistar yang terpapar timbal.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah bagaimana pengaruh ekstrak seledri terhadap kadar SOD dan ekspresi Caspase-3 testis tikus putih (*Rattus governicus*) galur wistar yang terpapar timbal asetat.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini yaitu untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak seledri terhadap ekspresi gen Caspase-3 dan ekspresi gen TNF- α ginjal pada tikus putih (*Rattus governicus*) galur wistar yang terpapar timbal.

1.3.2. Tujuan Khusus

Adapun tujuan khususnya adalah:

1. Mengetahui kandungan zat aktif yang ada pada ekstrak seledri.
2. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak seledri secara oral terhadap ekspresi gen Caspase-3 pada tikus galur wistar yang terpapar timbal.
3. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak seledri secara oral terhadap ekspresi TNF- α pada tikus galur wistar yang terpapar timbal.

1.4. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian eksperimental laboratorium ini diharapkan dapat memberikan berbagai manfaat antara lain:

1. Bagi para peneliti, sebagai wahana pengetahuan tentang pengaruh pemberian ekstrak seledri terhadap ekspresi gen Caspase-3 dan ekspresi gen TNF- α ginjal pada tikus putih (*Rattus governicus*) galur wistar yang terpapar timbal.
2. Bagi masyarakat umum, hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai bahan informasi dan pertimbangan tentang pemanfaatan dan pemberian ekstrak seledri dalam menghambat dan menurunkan paparan timbal asetat dalam tubuh.
3. Hasil penelitian ini juga diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan dan sumbangan ilmiah bagi dunia kesehatan tentang pemanfaatan ekstrak seledri sebagai produk farmasi yang bermanfaat dalam bidang kesehatan.