

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA DAN HIPOTESA

#### 2.1.1. Tinjauan Umum Mencit (*Mus musculus*)

*Mus musculus* disebut juga 'mencit' dan ada juga yang menyebutnya tikus putih. Merupakan hewan yang banyak digunakan untuk penelitian di laboratorium ( Smith dan Mangkoewidjojo, 1988 )

Tikus putih / mencit dapat ditemukan di seluruh dunia. Mencit merupakan hewan yang tergolong omnivorus ( pemakan segala jenis makanan ). Adapun data biologis tikus putih sebagai berikut:

Rentang waktu hidup	: 1 – 2 tahun, ada yang sampai 3 tahun
Berat saat lahir	: 0,5 – 1 gram
Berat saat dewasa	: 20 – 50 gram
Laju pertumbuhan	: $\pm$ 1 gram / hari

( Blackshaw dan Allan, 1984; Smith dan Mangkoewidjojo, 1988 )

Mencit dewasa mempunyai kebutuhan air minum  $\pm$  4 – 8 ml per hari dan kebutuhan pakan sebanyak  $\pm$  3 – 5 gram per hari. Mencit yang digunakan sebagai hewan penelitian di laboratorium, biasanya diberi makan dalam bentuk pellet. Pellet diberikan secara *ad libitum* ( tanpa batasan ). Pellet yang diberikan sebagai pakan mencit dapat menggunakan pellet untuk anak ayam ( Blackshaw dan Allan, 1984 ).

Pakan mencit harus mengandung nutrisi sesuai dengan yang dibutuhkan mencit supaya dapat tumbuh dengan baik. Komposisi pakan mencit yang lengkap

terdiri atas karbohidrat, lemak, protein, mineral, vitamin, serat kasar dan juga abu ( Blackshaw dan Allan, 1984; Smith dan Mangkoewidjojo, 1988 ).

### 2.1.2. Timbal

Timbal merupakan logam yang mempunyai sifat lunak, mudah dibentuk, mempunyai kerapatan besar, tahan terhadap karat dan dapat menghantarkan listrik dengan baik. Keberadaannya di alam timbal cukup banyak ( Palar, 1994 ). Berat atom timbal adalah 207,9; berat jenis 11,34; titik lebur 327,5 °C; titik didih ±1740 °C dan berwarna perak keabu-abuan / kebiruan; ( Parikh,1986 ).

Sebagai logam yang tidak mudah teroksidasi oleh udara, timbal banyak digunakan untuk melapisi besi, tembaga dan alat-alat dapur. Selain itu timbal juga digunakan sebagai bahan aditif untuk bahan bakar dalam bentuk timbal tetraethyl dan timbal tetramethyl. Keadaan tersebut mempercepat persebaran timbal ke lingkungan ( Djuangsih, 1992 ).

Keracunan timbal disebabkan karena masuknya logam timbal atau persenyawaannya ke dalam tubuh. Proses masuknya timbal ke dalam tubuh dapat melalui beberapa jalur yaitu melalui makanan dan minuman, udara ( jalur pernafasan ), maupun perembesan atau penetrasi pada selaput atau lapisan kulit. Melalui makanan dan minuman, timbal dapat masuk dalam tubuh kemudian terlibat proses metabolisme. Keracunan yang ditimbulkan akan mempengaruhi banyak jaringan dan organ tubuh, antara lain sistem saraf, ginjal, sistem reproduksi, sistem endokrin, dan jantung. Setiap bagian akan menunjukkan efek yang berbeda-beda ( Palar, 1994 ).

Bentuk logam maupun senyawa garam, timbal bersifat racun baik. Garam timbal antara lain adalah: timbal karbonat, timbal tetraoksida, timbal monoksida, timbal sulfida dan timbal asetat. Penyebab keracunan timbal yang paling sering terjadi adalah timbal asetat ( Chadha, 1995 ).

Rumus molekul timbal asetat adalah  $Pb ( C_2H_3O_2 )_2 \cdot H_2O$ . Berat molekulnya adalah 379,2798. Timbal asetat berbentuk padat, berwarna putih dan mempunyai pH berkisar 5,5 – 6,5. Titik cairnya 75 °C dan akan terdekomposisi dengan sempurna pada suhu 200 °C, dapat larut dalam air dan gliserin. Timbal asetat disebut juga timbal ( II ) asetat trihidrat ( MSDS Chemistry, 2000 ). Penampakan timbal asetat berupa kristal dan disebut juga *sugar of lead* karena rasanya yang manis ( Neymetals, 1999 ).

### 2.1.3. Laju Pertumbuhan

Pertumbuhan dapat diterapkan terhadap suatu sel, suatu organ, individu suatu hewan, atau populasi dari suatu hewan. Definisi yang sederhana dari pertumbuhan adalah perubahan ukuran yang dapat dinyatakan dalam bentuk panjang, volume, atau massa ( Davies, 1982 ).

Pertambahan jaringan-jaringan pembentuk seperti otot, tulang, jantung, otak, alat – alat tubuh dan jaringan tubuh lainnya merupakan suatu bentuk pertumbuhan. Pertumbuhan murni adalah suatu penambahan jumlah protein dan zat-zat mineral yang tertimbun dalam tubuh. ( Anggorodi, 1994 ). Dua aspek pertumbuhan hewan yaitu peningkatan berat badan seiring dengan berjalannya waktu, dan perubahan dalam hal penyusun bagian – bagian tubuh yang terdiferensiasi ( Davies, 1982 ).

Pertambahan berat badan dapat digunakan sebagai parameter pertumbuhan. Laju pertumbuhan pada hewan dapat dinyatakan dengan pengukuran berat badan pada satuan waktu tertentu ( per hari, minggu, bulan dan tahun) ( Tillman et al., 1991 ).

Faktor yang mempengaruhi laju pertumbuhan antara lain adalah pakan, genotip, sex, hormon dan kastrasi. Pakan merupakan faktor utama yang mempengaruhi pertumbuhan. Secara umum pakan terdiri atas karbohidrat, lemak, protein, mineral dan vitamin yang disebut sebagai zat gizi. Selanjutnya untuk dapat digunakan sebagai sumber energi, pemeliharaan dan pertumbuhan, pakan tersebut diubah dahulu menjadi molekul – molekul yang dapat masuk ke dalam sel – sel dan mengalami berbagai reaksi kimia yang penting dalam sistem metabolisme. Kandungan zat gizi sangat penting bagi pertumbuhan dan komposisi penyusun tubuh ( Leat, 1980 ). Sistem metabolisme tersebut merupakan suatu proses biokimiawi yang melibatkan banyak enzim ( Poedjadi, 1994 ). Enzim berperan sebagai biokatalistor pada reaksi metabolisme yang mengkatalisis ratusan reaksi yaitu menguraikan molekul-molekul nutrien ( zat gizi ) dan juga mengkatalisis penyusunan makromolekul dari prekursor sederhana ( Lehninger, 1997 ).

Faktor yang menghambat laju pertumbuhan antara lain penyakit, parasit, pakan yang kurang baik dan suhu. Laju pertumbuhan yang cepat terjadi pada saat pubertas, dan laju pertumbuhan yang relatif lambat akan terjadi saat kedewasaan fisik telah tercapai sehingga akan terbentuk gambaran sigmoidal bila dinyatakan dalam grafik ( Tillman, *et al.*, 1991 ).

#### 2.1.4. Efek Toksisitas Timbal Terhadap Sistem Metabolisme

Setelah masuk ke dalam tubuh, timbal akan diabsorpsi melalui dinding saluran pencernaan dan kemudian akan dibawa oleh sistem darah untuk didistribusikan ke jaringan – jaringan, sebagian lagi ada yang dideposisi dalam organ – organ tubuh seperti tulang dan hati ( Chang, 1996; Darmono 1995 ). Rangsangan yang ditimbulkan timbal pada mukosa saluran pencernaan akan menyebabkan berbagai gangguan terhadap gastrointestinal antara lain terjadi pembengkakan, gerak peristaltik usus terganggu dimana hal –hal tersebut menyebabkan terjadinya konstipasi, mual, sakit perut yang terus menerus, muntah dan kembung. Kondisi tersebut menyebabkan proses pencernaan makanan yang diperlukan bagi pertumbuhan menjadi tidak optimal dan juga mengurangi keinginan untuk makan berkurang sehingga terjadi efek negatif bagi laju pertumbuhan ( Filov, 1993 ).

Selain gangguan gastrointestinal, toksisitas timbal juga mempengaruhi sistem darah, enzim dan saraf. Toksisitas timbal pada sistem darah juga dipicu oleh jumlah eritrosit yang menurun. Hal tersebut berkaitan dengan sifat timbal yang dapat larut dalam lemak, sehingga timbal dapat menembus membran eritrosit yang tersusun oleh lemak dan membran eritrosit menjadi rapuh, mudah pecah yang berakibat jumlah eritrosit dalam darah menurun. Kekurangan hemoglobin juga akan mempengaruhi jumlah eritrosit ( Chang, 1996 ). Jumlah eritrosit yang turun mengakibatkan volume darah di dalam tubuh berkurang, atau disebut juga anemia. ( Lehninger, 1997 ). Pengurangan volume darah akan menyebabkan menyebabkan penurunan absorpsi pada saluran pencernaan karena adanya

perubahan konsentrasi di kedua sisi membran dan juga terjadi hambatan transpor aktif karena pengurangan kandungan oksigen ( Aiache, 1993 ).

Efek yang negatif pada sistem darah ( hematopoietik ) juga berkaitan dengan kemampuan timbal yang dapat menghambat kerja enzim, dalam hal ini adalah enzim  $\delta$ -ALAD (  $\delta$ -Amino Levulinic Acid Dehidratase ) karena gugus aktif yang berupa Zn digantikan oleh timbal. Enzim  $\delta$ -ALAD merupakan enzim yang mengkatalisis pembentukan *heme* yang selanjutnya akan berikatan dengan globin membentuk hemoglobin, akibatnya jumlah hemoglobin dalam darah akan menurun ( Palar, 1994 ). Menurunnya jumlah hemoglobin akan mengganggu proses distribusi oksigen, karena hemoglobin berperan sebagai pengikat oksigen dalam darah untuk didistribusikan ke seluruh jaringan untuk digunakan dalam proses metabolisme ( Bevelander dan Ramaley, 1988 ). Oksigen sangat diperlukan untuk proses oksidasi untuk mencukupi kebutuhan energi bagi pertumbuhan. Energi yang tidak terpenuhi akan menghambat pertumbuhan ( laju pertumbuhan akan turun ) ( Davies, 1982; Poedjiadi, 1994 )

Proses metabolisme dalam tubuh sangat membutuhkan peran enzim karena enzim merupakan biokatalisator reaksi - reaksi biokimia dalam metabolisme. Komponen struktur enzim mengandung kofaktor / gugus aktif yang dapat berupa logam ( Toha, 2001 ). Sifat timbal sebagai inhibitor akan menggantikan logam yang merupakan gugus aktif dari suatu enzim. Hal tersebut terjadi karena enzim yang menggunakan logam sebagai gugus aktifnya mempunyai ikatan yang labil sehingga mudah lepas dan dapat digantikan oleh logam lain ( Chang, 1996; Toha 2001 ). Sebagai contoh, enzim yang

menggunakan logam Zn sebagai gugus aktifnya ada sekitar 200 enzim ( Darmono, 1993 ). Kerja enzim – enzim tersebut akan dihambat oleh timbal yang masuk dalam tubuh dan menggagalkan reaksi yang dikatalisis oleh enzim tersebut, seperti sintesis protein, dimana protein merupakan komponen utama penyusun tubuh. Sintesis protein yang gagal menyebabkan pertumbuhan terhambat sehingga laju pertumbuhan menurun ( Chang, 1996; Poedjiadi,1994 ). Proses oksidasi bahan makanan yang mengandung karbohidrat sebagai sumber energi bagi pertumbuhan juga terganggu ( Poedjiadi, 1994 ).

Kusnawidjaja ( 1993 ) menyatakan bahwa dalam proses pencernaan makanan juga diatur oleh sistem saraf. Terhadap sistem saraf, timbal memicu terjadinya demyelinasi. Demyelinasi terjadi karena kerusakan struktur sel glia dimana sel glia berfungsi untuk pembentukan selubung mielin. Kerusakan struktur sel glia tersebut diduga disebabkan karena rusaknya sistem darah yang mengandung timbal. Kerusakan selubung mielin pada sistem saraf ( sel saraf sensorik ) yang menginervasi sel pengecap menyebabkan palatabilitas lidah menurun ( Koeman, 1987; Subowo, 1993 ). Taraf selanjutnya kondisi tersebut menyebabkan anoreksia ( hilangnya nafsu makan ), yang diikuti turunnya berat badan ( Parikh, 1986 ).

Anoreksia juga dipicu oleh defisiensi Zn yang terjadi karena absorpsi Zn terhambat oleh adanya timbal. Mineral Zn diperlukan untuk sintesis protein sel pengecap pada lidah yang disebut gustin. Penderita anoreksia memiliki kandungan Zn dalam plasma sangat rendah yaitu  $\pm 58 - 86 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ , sedangkan kadar normal seharusnya  $90 - 120 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ . Kemampuan mengecap yang menurun

atau hipogeusia pada penderita anoreksia menyebabkan nafsu makan berkurang yang diikuti turunnya berat badan ( Amerongen, 1987 ).

## 2.2. Hipotesis

Timbal yang masuk secara oral, di dalam tubuh akan mempengaruhi gastrointestinal, sistem darah, struktur enzim dan sistem saraf. Gangguan gastrointestinal yang disebabkan timbal akan menimbulkan sakit perut yang terus menerus, mual dan muntah, akibatnya keinginan untuk makan berkurang, yang menyebabkan pertumbuhan terhambat. Setelah diabsorpsi, timbal masuk dalam sistem darah. Sifatnya yang dapat menembus membran eritrosit menyebabkan membran eritrosit rapuh dan mudah pecah. Hal tersebut menyebabkan jumlah eritrosit turun diiringi volume darah yang juga turun. Pengurangan volume darah, terhadap saluran pencernaan akan menyebabkan penurunan absorpsi zat gizi karena perubahan konsentrasi di kedua sisi membran saluran pencernaan juga akan terjadi hambatan transpor aktif karena kurangnya oksigen ( yang terikat pada hemoglobin ).

Setelah diabsorpsi dan masuk dalam peredaran darah, timbal mempengaruhi proses metabolisme lebih jauh lagi. Sifat timbal sebagai inhibitor akan menggantikan gugus aktif dari enzim sehingga menurunkan aktifitas katalitik enzim. Proses metabolisme membutuhkan enzim sebagai biokatalisator, dimana pada proses metabolisme terjadi degradasi makromolekul ( makanan ) menjadi senyawa yang lebih sederhana yang dapat diserap oleh tubuh untuk digunakan dalam pertumbuhan. Enzim dengan gugus aktif Zn yang berperan



dalam metabolisme protein akan dihambat, sehingga metabolisme protein yang sangat penting bagi pertumbuhan akan terganggu.

Ikatan dengan enzim  $\delta$ -ALAD yang dibentuk oleh timbal menggantikan posisi Zn sebagai gugus aktif pada enzim  $\delta$ -ALAD, mengakibatkan enzim tidak aktif. Enzim  $\delta$ -ALAD berperan dalam pembentukan hemoglobin yang merupakan komponen penyusun eritrosit / sel darah merah. Penghambatan aktifitas enzim tersebut menyebabkan pembentukan hemoglobin gagal sehingga transpor oksigen untuk berbagai proses metabolisme dalam tubuh tidak optimal. Selain itu pengaruh timbal juga terdapat pada sistem saraf yang mempengaruhi laju pertumbuhan secara tidak langsung. Gangguan terhadap sistem saraf tersebut akan menyebabkan anorexia, sehingga nafsu makan berkurang. Anoreksia juga dipicu karena defisiensi Zn, yang disebabkan absorpsi Zn dihambat oleh timbal.

Keracunan timbal menimbulkan berbagai macam efek negatif terhadap metabolisme yang menyebabkan pertumbuhan terhambat, sehingga laju pertumbuhan menjadi lambat.

