

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Plumbum (Pb)**

##### **2.1.1 Definisi, penggunaan, dan sumber polusi plumbum**

Plumbum (Pb) atau timbal dikenal juga sebagai timah hitam merupakan salah satu jenis logam berat yang terdapat di lingkungan.<sup>25</sup> Dalam sistem periodik unsur, timbal termasuk dalam unsur golongan IV A dan periode ke 6. Plumbum berbentuk padat pada suhu kamar dengan berat atom 207,2 u, memiliki titik lebur 327,5 °C dan berat jenis sebesar 11,4/l. Timbal yang biasa ditemukan di lingkungan membentuk senyawa dengan molekul lain, misalnya dalam bentuk  $PbBr_2$  dan  $PbCl_2$ .<sup>3</sup>

Titik lebur yang rendah membuat plumbum mudah dibentuk sehingga banyak digunakan dalam industri menjadi bahan pelapis logam seperti pipa saluran air, alat-alat rumah tangga agar tidak mudah berkarat, solder dan komponen baterai. Bentuk oksida dari plumbum banyak digunakan sebagai pelindung pada zat pigmen warna kosmetik dan cat karena sukar larut terhadap air. Plumbum juga banyak digunakan sebagai *glaze* atau pelapis pada industri pembuatan keramik untuk memberikan efek mengkilap.<sup>3,10</sup>

Sumber utama pencemaran plumbum berasal dari emisi gas buang kendaraan bermotor dan pabrik – pabrik yang menggunakan plumbum sebagai bahan baku produknya. Sebagai emisi gas buang kendaraan bermotor, plumbum keluar bersama asap knalpot sebesar 75% dan 25% sisanya tersimpan dalam mesin kendaraan.

Sebanyak 10% dari kadar plumbum yang keluar akan mencemari udara dalam radius 100 m dan sisanya akan mencemari udara dalam jarak yang cukup jauh.<sup>3</sup> Pencemaran plumbum yang berasal dari limbah industri dari pabrik – pabrik yang memproduksi plumbum dapat mencemari perairan laut ataupun sungai sehingga biota yang terdapat pada perairan tersebut juga terpapar oleh plumbum.<sup>26</sup>

### **2.1.2 Absorpsi plumbum dalam tubuh manusia**

Plumbum yang terdapat dalam tubuh manusia utamanya masuk melalui sistem pernapasan dan pencernaan. Plumbum di udara dapat terhirup oleh manusia dan dapat menyebabkan keracunan plumbum akut atau menimbulkan efek kronik akibat akumulasi plumbum dalam tubuh manusia. Pada lingkungan perairan plumbum dapat mencemari biota perairan yang menjadi bahan makanan manusia seperti ikan, kerang, udang dan lainnya yang jika dikonsumsi oleh manusia dapat menyebabkan plumbum diserap oleh saluran pencernaan dan terakumulasi dalam tubuh.<sup>3,26</sup>

Plumbum yang terserap melalui sistem pernapasan dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu ukuran, deposisi, pembersihan mukosiliar, dan pembersihan alveolar. Deposisi yang terjadi pada nasofaring sampai alveolar bergantung pada ukuran partikel plumbum, daya larut dan volume pernapasan. Fungsi pembersihan alveolar akan membawa plumbum menembus lapisan jaringan paru kemudian ke aliran limfe dan darah. Sekitar 30% plumbum diabsorpsi melalui sistem pernapasan, namun hanya 5% dari yang terabsorpsi tersebut akan tinggal di dalam tubuh. Semakin kecil ukuran

plumbum yang terhirup maka akan semakin mudah diserap melalui paru – paru. Pergerakan mukosiliar dalam saluran pernapasan dapat membawa plumbum yang terhirup ke dalam nasofaring dan kemudian tertelan.<sup>27, 28</sup> Pada anak – anak plumbum akan terserap 50%, sedangkan pada orang dewasa plumbum diserap sekitar 10 – 20% melalui sistem pencernaan.<sup>9,28</sup> Penyerapan plumbum melalui sistem pencernaan bersaing dengan penyerapan zat besi, dimana besi akan mengganggu penyerapan dari plumbum. Defisiensi besi akan meningkatkan kadar plumbum yang terabsorpsi di lambung.<sup>29</sup> Ketika diabsorpsi sekitar 30 – 35% plumbum akan masuk ke dalam darah, sedangkan 1% plumbum terdapat pada plasma.<sup>10</sup> Dalam kadar yang kecil (1%) plumbum organik juga dapat terserap melalui kulit tergantung dari ukuran plumbum dan integritas kulit.<sup>28</sup>

Setelah diabsorpsi, plumbum akan berikatan dengan darah untuk didistribusikan ke jaringan atau untuk diekskresikan. Plumbum di dalam darah utamanya akan berikatan dengan sel darah merah sebesar 99% dan 1% ditemukan pada plasma. Mobilisasi timbal dalam darah akan meningkat selama kehamilan, menyusui, menopause, penyakit kronik, dan hipertiroidisme. Waktu paruh eliminasi plumbum dalam darah sekitar 30 – 35 hari pada orang dewasa dan 10 bulan pada anak – anak.<sup>28,29</sup> Kadar plumbum dalam darah menjadi sangat penting karena dapat digunakan untuk mendeteksi plumbum dalam tubuh manusia. Pada pekerja di pabrik yang menggunakan plumbum, kadar plumbum dalam darah sebesar 30µg/dL tidak aman untuk kesehatan manusia.<sup>29</sup> Plumbum terdistribusikan dengan cepat melalui darah ke berbagai jaringan seperti paru – paru, hepar, dan ginjal memiliki efek yang

paling besar setelah paparan akut plumbum. Pada anak – anak plumbum akan tersimpan pada jaringan lunak sebesar 30%, sedangkan pada orang dewasa plumbum tersimpan sebesar 10% pada jaringan lunak. Waktu paruh eliminasi plumbum pada jaringan lunak diperkirakan sekitar 40 hari. Sebagian plumbum dalam tubuh manusia pada akhirnya akan terakumulasi di dalam tulang. Pada anak – anak plumbum akan tersimpan di tulang sekitar 70%, sedangkan pada orang dewasa lebih banyak yaitu sekitar 90% dari kadar plumbum. Waktu paruh eliminasi plumbum dalam tulang manusia sekitar 10 – 30 tahun.<sup>28,29</sup>

Ekskresi plumbum terjadi sangat lambat sesuai dengan waktu paruh eliminasi plumbum pada darah, jaringan lunak dan tulang. Plumbum anorganik tidak dapat dimetabolisme di dalam tubuh manusia sehingga ekskresi utamanya melalui ginjal yang dipengaruhi oleh filtrasi glomerulus dan saluran cerna. Pada ginjal plumbum diekskresikan sekitar 70-85% dan melalui saluran cerna diekskresikan sebesar 15%. Sedangkan plumbum organik mengalami reaksi katalis oleh sitokrom p450 di hepar.<sup>27,29</sup>

### **2.1.3 Mekanisme toksisitas plumbum**

Toksisitas plumbum menyebabkan terganggunya sistem pertahanan antioksidan dalam tubuh dan meningkatnya *Reactive Oxygen Species* (ROS). Meningkatnya BLL (*blood lead level*) dapat mengakibatkan peningkatan jumlah radikal bebas dalam tubuh yang dapat merusak membrane DNA dan sel.<sup>13</sup> Afinitas yang tinggi terhadap sel darah merah dapat mengganggu stabilisasi sel, sehingga

meningkatkan terjadinya hemolisis sel darah merah. Proses hemolisis pada sel darah merah disebabkan karena adanya peroksidase lipid pada membran sel darah merah dan terjadi oksidasi yang berlebihan terhadap hemoglobin. Plumbum juga dapat berikatan dengan kompleks sulfhidril seperti *glutathione reduktase* (GR), *glutathione peroxidase* (GPx) and *glutathione-S-transferase* (GST) yang berfungsi sebagai antioksidan endogen yang diproduksi oleh tubuh dan sebagai substrat metabolisme obat dan racun spesifik melalui konjugasi *glutathione* di hati. Kelompok sulfhidril yang lain yaitu *delta-aminolevulinat acid dehidrogenase* (ALAD) dihambat oleh plumbum sehingga terjadi penurunan produksi heme dan peningkatan kadar asam *delta-aminolevulinat acid* (ALA) yang merangsang pembentukan ROS.<sup>30</sup>

Efek toksik akibat akumulasi plumbum dapat menyebabkan kematian jaringan sehingga mengganggu fungsi dari sistem organ yang terpapar oleh plumbum. Pada sistem hemopoietik plumbum menghambat sintesis hemoglobin dan mengakibatkan peningkatan hemolisis. Efek plumbum pada ginjal yaitu dapat menyebabkan nefropati akut maupun kronik dan gangguan fungsi ginjal. Terdapat juga efek pada sistem reproduksi dimana terjadi penurunan jumlah ejakulasi pada pria dan kelainan pada sperma. Efek lain dari plumbum yaitu hipertensi yang merupakan akibat akumulasi plumbum pada sistem kardiovaskular.<sup>10</sup>

#### **2.1.4 Toksikitas plumbum terhadap ginjal**

Ginjal memiliki peran yang penting bagi tubuh manusia. Fungsi ginjal yaitu mempertahankan keseimbangan air dalam tubuh, membantu mengontrol

keseimbangan asam-basa, mengekskresikan sisa metabolisme, dan mempertahankan volume plasma, serta memiliki fungsi untuk menghasilkan beberapa hormon. Setiap hari ginjal menyaring sekitar 180 liter plasma, akan tetapi 178 liter plasma diserap kembali untuk menjaga keseimbangan cairan tubuh. Sisa dari plasma yang tidak terserap akan dikeluarkan sebagai urin. Untuk menjalankan fungsinya tersebut, ginjal memiliki unit fungsional yaitu nefron yang terdiri dari kapsula bowman, tubulus proksimal, tubulus distal dan duktus koligentes. Ketika darah memasuki ginjal, darah akan difiltrasi oleh glomerulus yang akan menghasilkan filtrat glomerulus kemudian dialirkan ke tubulus proksimal, ansa henle, tubulus distal dan duktus koligentes lalu akan dialirkan menuju pelvis ginjal.<sup>31</sup>

Fungsi ginjal sebagai sistem ekskresi sangat memungkinkan untuk terkena efek akumulasi dari berbagai bahan berbahaya yang masuk ke tubuh dan diekskresikan melalui ginjal termasuk plumbum. Efek akumulasi plumbum pada ginjal meliputi pembengkakan mitokondria ginjal, perubahan struktur dan penghambatan fungsi rantai pernapasan dan fosforilasi oksidatif untuk produksi ATP. Akibatnya semua proses kerja ginjal yang memerlukan energi akan terhambat termasuk proses filtrasi dan transport tubular.<sup>17</sup> Penelitian sebelumnya membuktikan bahwa plumbum menyebabkan peningkatan stress oksidatif dan meningkatkan radikal bebas sehingga menyebabkan perubahan struktur yang progresif terhadap glomerulus, tubulus ginjal yang mengalami nekrosis, *apoptosis* dan vakuolisasi, serta terdapat *inclusion bodies* yang mengandung plumbum.<sup>12,24</sup> Terpapar plumbum dalam

waktu yang lama dapat menyebabkan nefropati akut dan kronik, hipertensi, hiperurecemia, dan gagal ginjal.<sup>9</sup>

## **2.2 Kreatinin dan ureum**

### **2.2.1 Kreatinin**

Kreatinin merupakan hasil pemecahan keratin fosfat otot melalui dehidrasi *non-enzymatic irreversible* yang akan diekskresikan oleh ginjal dalam urin melalui proses filtrasi di glomerulus. Kreatin tidak bisa disintesis di jaringan otot dan kemudian dibawa darah menuju ginjal. Proses awal biosintesis kreatin berlangsung di ginjal yang melibatkan asam amino arginin dan glisin. Menurut salah satu penelitian *in vitro*, kreatin diubah menjadi kreatinin dalam jumlah 1,1% per hari. Berat molekul kreatinin sangat kecil sehingga dapat secara bebas masuk ke dalam filtrat glomerulus dan tidak ada mekanisme *reuptake* oleh tubuh yang kemudian diekskresi melalui ginjal sebagai urin.<sup>16,32</sup> Peningkatan kadar kreatinin serum dua kali lipat dari nilai normal menandakan bahwa sudah terjadi penurunan laju filtrasi glomerulus sebesar 50%. Peningkatan kadar kreatinin dapat terjadi akibat dehidrasi, penggunaan obat yang bersifat toksik pada ginjal, disfungsi ginjal, hipertensi yang tidak terkontrol, penyakit kardiovaskular, dan penyakit ginjal kronik. Sedangkan penurunan kadar kreatinin dapat disebabkan oleh berkurangnya massa otot akibat malnutrisi dan gangguan otot.<sup>32</sup>

### 2.2.2 Ureum

Ureum adalah produk akhir katabolisme protein dipecah menjadi asam amino dan deaminasi ammonia yang diproduksi oleh hati dan didistribusikan melalui cairan intraseluler dan ekstraseluler ke dalam darah untuk kemudian difiltrasi oleh ginjal. Hati menjadi pusat pengubahan ammonia menjadi urea yang bersifat racun sehingga dapat membahayakan tubuh apabila menumpuk di dalam tubuh. Peningkatan kadar ureum dalam darah berkaitan dengan fungsi filtrasi glomerulus. Penurunan laju filtrasi glomerulus < 70% meningkatkan kadar ureum dan mulai menunjukkan adanya keluhan.<sup>33</sup> Peningkatan kadar ureum serum dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor berikut yaitu penyakit jantung kongestif, syok, perdarahan, dehidrasi, diet tinggi protein, glomerulonefritis dan semua keadaan yang menghambat aliran darah menuju ginjal. Sedangkan penurunan kadar ureum dapat disebabkan karena asupan protein yang kurang, kehamilan, dan penyakit hati yang berat.<sup>18</sup>

Kadar kreatinin dan ureum serum dapat menjadi parameter pemeriksaan yang digunakan untuk mendeteksi kerusakan fungsi ginjal. Pada kerusakan ginjal terjadi peningkatan kadar kreatinin dan ureum serum karena tidak bisa diekskresikan oleh ginjal. Penelitian sebelumnya sudah membuktikan bahwa pemberian plumbum asetat pada kelompok positif yang diberi plumbum asetat oral 30mg/kg BB/hari menunjukkan peningkatan kadar kreatinin dan ureum serum yang signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif yang tidak diberi plumbum asetat.<sup>21</sup>



### 2.3 Daun kumis kucing (*Orthosiphon spicatus*)



**Gambar 1.** Kumis kucing (*Orthosiphon spicatus*).<sup>34</sup>

Kumis kucing dengan nama latin *Orthosiphon spicatus* atau dikenal juga di Eropa sebagai “*Java tea*” merupakan tumbuhan yang banyak hidup di daerah Asia Tenggara, Afrika, dan Australia. Kumis Kucing termasuk dalam Kingdom *plantae*, divisi *Spermatophyta*, sub divisi *Angiospermae*, kelas *Dicotyledonae*, keluarga *Lamiaceae*, genus *Orthosiphon*, spesies *Orthosiphon spp.* Tanaman kumis kucing tumbuh tegak dengan tinggi dapat mencapai dua meter, memiliki daun yang lonjong dengan panjang 1 – 10 cm dan lebar 7,5mm – 1 cm, memiliki bunga berwarna ungu dan putih dengan panjang 13 – 27 mm, serta memiliki buah berwarna coklat gelap yang berukuran 1,7 – 2 mm.<sup>34</sup>

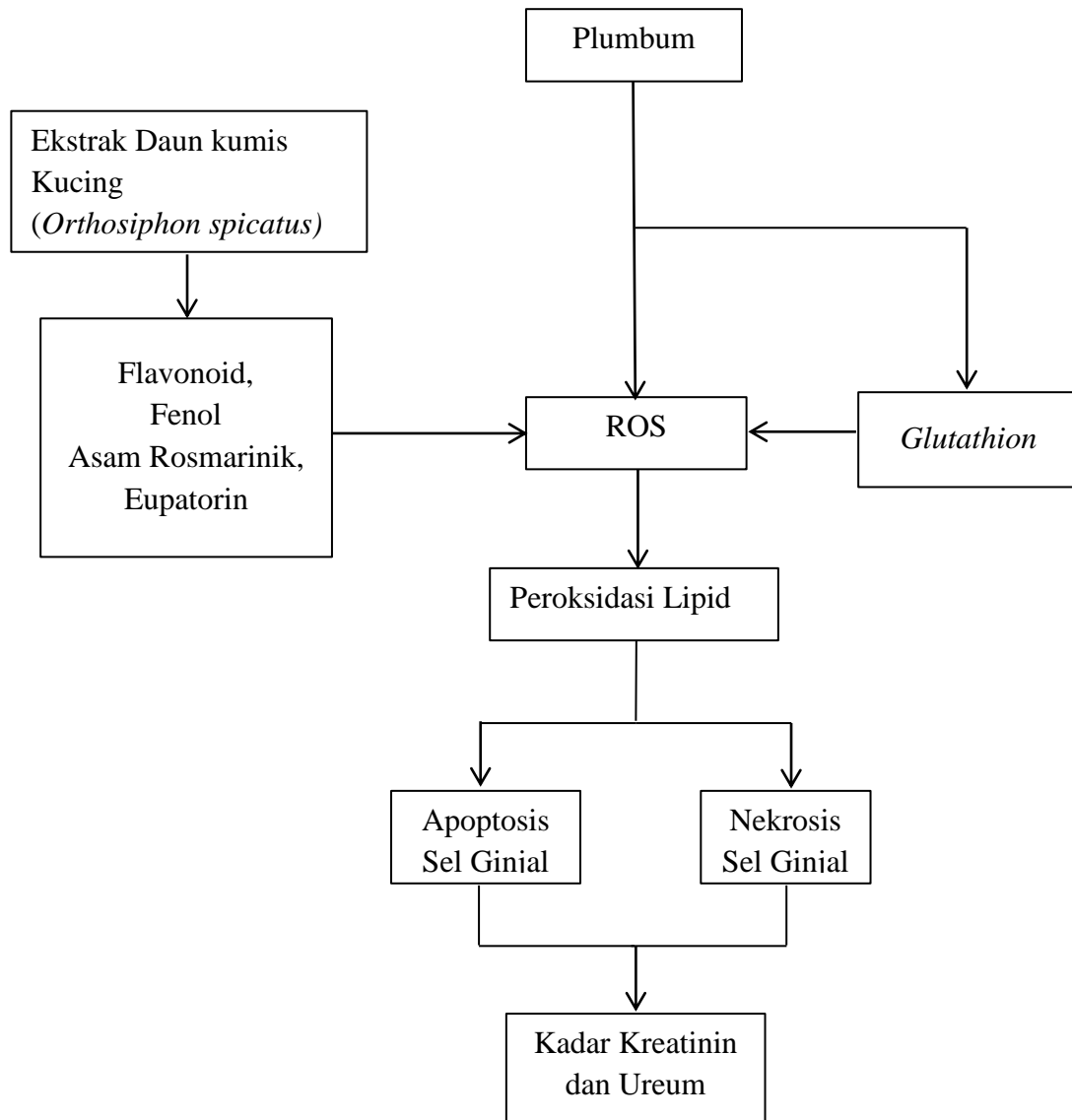
Daun pada tumbuhan kumis kucing banyak digunakan sebagai obat herbal karena memiliki antioksidan yang tinggi. Menurut penelitian yang sudah dilakukan, ekstrak daun kumis kucing memiliki khasiat sebagai antioksidan, antiinflamasi, antibakterial, antipiretik, analgesik, antiangiogenesis, antikoagulan, menurunkan kolesterol dan tekanan darah.<sup>22</sup>

#### 2.4 Mekanisme perlindungan daun kumis kucing terhadap kerusakan ginjal

Daun kumis kucing memiliki kandungan senyawa *flavonoid lipofil* (*sinensetin* dan *isosinensetin*), *glikosida orthosifon*, asam rosmarinat, protein bioaktif, asam kafeat, *fitosterol*, *salvigenin*, *eupatorin*, tanin, minyak atsiri (*pimaran*, *sisopimaran diterpen staminol A*), *skutelarein tetrametil eter* dan mengandung banyak kalium.<sup>22,35</sup> Pada penelitian tentang daun kumis kucing didapatkan ekstrak daun kumis kucing mengandung fenol dan flavonoid, asam rosmarinik dan *eupatorin* dengan aktivitas antioksidan yang tinggi.<sup>36</sup>

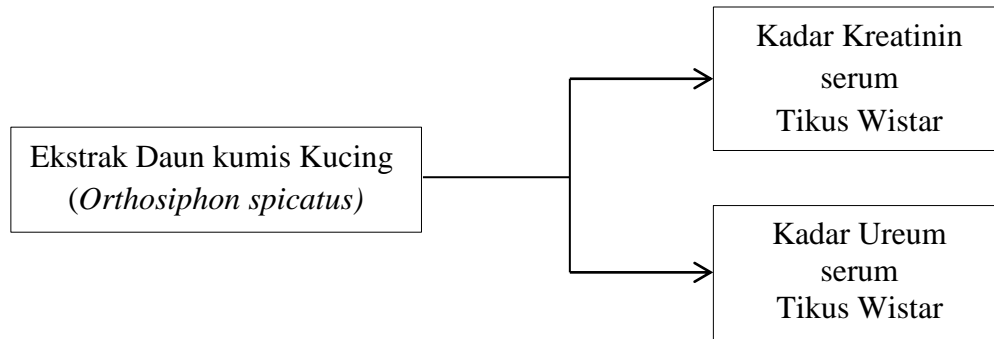
Ekstrak daun kumis kucing dilaporkan memiliki efek nefroprotektif pada ginjal tikus yang diberi ekstrak daun kumis kucing dengan dosis 200 mg/kg BB/hari selama 14 hari. Efek nefroprotektif tersebut dilihat dari rendahnya kadar kreatinin dan ureum dibandingkan dengan tikus yang tidak diberi ekstrak daun kumis kucing.<sup>23</sup> Hal ini disebabkan karena daun kumis kucing mengandung senyawa fenol dan flavonoid, asam rosmarinik dan *eupatorin* yang memiliki aktivitas antioksidan tinggi. Antioksidan yang terkandung dalam kumis kucing tersebut bekerja dengan menstabilkan radikal bebas, mengurangi ROS akibat paparan plumbum sehingga menghambat terjadinya peroksidasi lipid sebagai penyebab kerusakan sel ginjal.<sup>10</sup> Kandungan antioksidan yang terdapat pada daun kumis kucing juga memberikan efek peningkatan laju filtrasi glomerulus sehingga menyebabkan zat nefrotoksik dapat dikeluarkan dari tubuh.<sup>23</sup>

## 2.5 Kerangka teori



**Gambar 2.** Kerangka teori penelitian

## 2.6 Kerangka konsep



**Gambar 3.** Kerangka konsep

## 2.7 Hipotesis

### 2.7.1 Hipotesis mayor

Terdapat pengaruh pemberian ekstrak daun kumis kucing (*Orthosiphon spicatus*) terhadap fungsi ginjal tikus wistar yang dipapar plumbum asetat.

### 2.7.2 Hipotesis minor

- a. Terdapat perbedaan kadar kreatinin serum tikus wistar yang dipapar plumbum asetat antar kelompok yang tidak diberikan ekstrak daun kumis kucing (*Orthosiphon spicatus*) dengan kelompok yang diberikan ekstrak daun kumis kucing (*Orthosiphon spicatus*) dosis 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB, dan 200 mg/kgBB.
- b. Terdapat perbedaan kadar ureum serum tikus wistar yang dipapar plumbum asetat antar kelompok yang tidak diberikan ekstrak daun kumis kucing (*Orthosiphon spicatus*) dengan kelompok yang diberikan ekstrak daun kumis kucing (*Orthosiphon spicatus*) dosis 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB, dan 200 mg/kgBB.