

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Pencemaran lingkungan merupakan masalah utama dan polutan yang sangat berpengaruh adalah logam berat. Timbal atau *Plumbum* (Pb) termasuk dalam logam berat yang ditemukan banyak di bumi. Pencemaran *Plumbum* secara alami dapat bersumber dari ledakan gunung berapi dan kebakaran hutan, sedangkan pencemaran lain dapat melalui aktivitas manusia seperti kegiatan industri dan transportasi (Zhang *et al.*, 2015). *Plumbum* dapat ditemukan dalam pelat baterai, penutup kabel, cat, keramik, industri kimia, konstruksi, dan dalam bahan bakar untuk penerbangan (Charkiewicz *et al.*, 2020). Pencemaran *Plumbum* juga dapat ditemukan dalam kendaraan bermotor yang berasal dari hasil pembakaran bahan tambahan pada kendaraan berbahan bakar bensin dan menghasilkan emisi *Plumbum* in-organik. *Plumbum* bercampur dengan bahan bakar dan oli kemudian *Plumbum* akan dikeluarkan melalui knalpot bersama dengan gas buang lainnya (Ruslinda dkk., 2016).

Plumbum dapat masuk ke dalam tubuh melalui konsumsi dari makanan, dan minuman yang tercemar, kontak langsung dengan kulit, kontak dengan mata dan melalui prenatal (Rosita dkk., 2018). *Plumbum* yang masuk ke dalam tubuh akan terakumulasi di dalam darah, tulang dan berbagai organ (Charkiewicz *et al.*, 2020). Organ tubuh yang banyak terpengaruh oleh paparan *Plumbum* adalah sistem saraf, sistem ginjal, sistem reproduksi, sistem endokrin, dan jantung (Cahyani dkk., 2016).

Efek yang ditimbulkan dari paparan *Plumbum* pada sistem reproduksi adalah abnormalitas spermatogenesis, penurunan libido, fungsi abnormal dari prostat, kerusakan kromosom, perubahan serum testoteron dan infertilitas (Assi *et al.*, 2016). Menurut Garu *et al.*, (2011) pemberian *Plumbum* pada mencit menunjukkan adanya pengaruh pada jaringan testis, antara lain ukuran tubulus seminiferus yang menyusut, dan jumlah sel Sertoli serta sel Leydig yang mengalami penurunan.

Toksisitas *Plumbum* pada testis yaitu terbentuknya stress oksidatif dan akan berkembang ketika terjadi ketidakseimbangan antara radikal bebas dan antioksidan di dalam testis. Pada penelitian sebelumnya, toksistas *Plumbum* pada testis menunjukkan adanya keterlibatan *Reactive Oxygen Species* (ROS) atau radikal bebas seperti ion superoksida (O_2^-), hidroksil (OH^-), dan oksida nitrat (NO) (Sudjarwo *et al.*, 2017). *Reactive Oxygen Species* yang terbentuk dapat menurunkan potensial membran mitokondria, dan dapat menginduksi disfungsi mitokondria (Wang *et al.*, 2018). Peran mitokondria fungsional sangat diperlukan agar saat proses berlangsungnya steroidogenesis dapat terjadi secara normal (Medar *et al.*, 2021). Proses steroidogenesis berlangsung dengan mentarget transfer kolesterol pada mitokondria sel Leydig, sehingga gangguan transfer kolesterol pada mitokondria sel Leydig dapat menghambat sintesis pregnolon yang membentuk testoteron (Wahyuningsih dkk., 2016). Gangguan pada proses steroidogenesis dapat menyebabkan ketidakseimbangan sintesis hormon testoteron dan dapat mengganggu proses spermatogenesis (Pramesti dkk., 2016). *Reactive Oxygen Species* (ROS) pada sel Sertoli dapat menurunkan

ekspresi *Connexin43* (Cx43) (Zhang *et al.*, 2020). *Connexin43* di dalam epitel tubulus seminiferus menghubungkan sel Sertoli dan sel germinal. Peran *Connexin43* yaitu sebagai pembentuk pada *Blood Testis Barrier* (BTB) (Hollenbach *et al.*, 2018) dan diidentifikasi sebagai molekul penting yang mengatur dinamika pada *Blood Testis Barrier* (Zhang *et al.*, 2020). Logam berat *Plumbum* juga dapat melewati *Blood Testis Barrier* dan menginduksi kerusakan pada testis sehingga dapat menyebabkan nekrosis pada tubulus seminiferus, perubahan degeneratif dan edema pada jaringan interstitial (Bas *et al.*, 2016). Efek negatif produksi *Reactive Oxygen Species* yang berlebihan dapat dinetralisir dengan antioksidan. Mekanisme antioksidan dalam menghambat *Reactive Oxygen Species* dan mencegah kerusakan sel dengan cara mengikat radikal bebas dan molekul reaktif (Sari, 2016).

Antioksidan dapat berasal dari tumbuhan. Tumbuhan merupakan sumber potensial senyawa bioaktif alami antioksidan. Antioksidan alami yang berasal dari tumbuhan dapat melindungi sistem biologis dari stress oksidatif (Sani *et al.*, 2019). Salah satu tanaman yang mengandung aktivitas antioksidan alami adalah Lengkuas (*Alpinia galanga*). Lengkuas (*Alpinia galanga*) berasal dari famili *Zingiberaceae*. Lengkuas memiliki akar yang terletak di bawah tanah disebut dengan rimpang. Rimpang Lengkuas digunakan sebagai obat tradisional dan memiliki efek untuk menstimulasi digesti dan dapat mengobati inflamasi (Raina *et al.*, 2014). Biji Lengkuas digunakan sebagai pencuci mulut dan dapat merangsang pencernaan serta nafsu makan. Tunas dan bunga dari Lengkuas digunakan sebagai sayuran atau bumbu masak (Chouni *et al.*, 2018).

Pada penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa tanaman Lengkuas memiliki banyak aktivitas farmakologis yaitu sebagai antibakteri, anti jamur, antivirus, antiprotozoa, imunomodulator, antioksidan, antidiabetes, hipolipidemik dan efek farmakologis lainnya (Chouni *et al.*, 2018). Kandungan senyawa kimia dari Lengkuas antara lain alkaloid, saponin, glycocids, terpenoid, phenols, flavonoids, phytosterols, dan minyak atsiri (Rini *et al.*, 2018). Minyak atsiri yang dihasilkan dari rimpang Lengkuas kering menunjukkan adanya aktifitas antimikroba (Chouni *et al.*, 2018). Kandungan flavonoid pada Lengkuas memiliki kemampuan untuk *scavenger Reactive Oxygen Species* (ROS) (Basri *et al.*, 2017).

Berdasarkan uraian diatas, perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui pemberian ekstrak Lengkuas (*Alpinia galanga*) terhadap jumlah sel Leydig dan jumlah sel Sertoli pada mencit jantan (*Mus Musculus*) yang terpapar timbal asetat.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka rumusan masalah dari penelitian ini adalah

1. Apakah terdapat pengaruh ekstrak Lengkuas (*Alpinia galanga*) terhadap jumlah sel Leydig pada mencit jantan (*Mus musculus*) yang terpapar timbal asetat?
2. Apakah terdapat pengaruh ekstrak Lengkuas (*Alpinia galanga*) terhadap jumlah sel Sertoli pada mencit jantan (*Mus musculus*) yang terpapar timbal asetat?

1.3. Landasan Teori

Timbal atau *Plumbum* (Pb) merupakan salah satu bahan pencemar lingkungan yang paling berbahaya di antara logam berat lainnya (Malar *et al.*, 2016). *Plumbum* masuk kedalam tubuh dapat melalui saluran pencernaan (oral), saluran pernafasan (inhalasi), dan kulit (dermal) (Romli *dkk.*, 2016). Dalam dosis tinggi, *Plumbum* yang masuk kedalam tubuh dapat mempengaruhi pelepasan neurotransmitter dan sistesis heme sehingga dapat mengakibatkan gangguan pada sistem syaraf, hematologi, reproduksi, dan ginjal (Bandara *et al.*, 2020).

Plumbum yang tertelan akan diserap oleh tubuh melalui *Divalent Metal Transporter 1* (DMT 1) pada duodenum kemudian bergabung menjadi protein didalam eritrosit dan terdistribusi ke dalam jaringan. Proses sinyaling intrasel ion *calcium* (Ca^{2+}) akan terganggu akibat akumulasi *Plumbum*, sehingga berujung pada kerusakan *Reticulum Endoplasma* (RE) (Abdelhamid *et al.*, 2020).

Peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS) akibat paparan *Plumbum* dapat meningkatkan peroksidasi lipid, penurunan antioksidan seluler, kerusakan DNA, dan memicu stress oksidatif (Abdelhamid *et al.*, 2020). Stress oksidatif akibat paparan *Plumbum* dapat memicu kerusakan mitokondria. Mitokondria memiliki peran utama dalam integrasi dan kematian di dalam sel (Fu *et al.*, 2017). Kerusakan mitokondria dapat memicu pembukaan pada *Mitochondrial Permeability Transition Pore* (MPTP) sehingga dapat menyebabkan depolarisasi membran dalam dan penurunan produksi *Adenosin*

trifosfat (ATP) (Karch *et al.*, 2015). *Adenosin trifosfat* (ATP) merupakan salah satu komponen energi terpenting bagi sel, sehingga penurunan *Adenosin trifosfat* (ATP) dalam mitokondria dapat menyebabkan peningkatan ion *calcium* (Ca^{2+}) pada sitosol. Ion *calcium* (Ca^{2+}) yang meningkat dapat menyebabkan pelepasan beberapa enzim seperti ATPase, fosfolipase, protease, dan endonuklease sehingga menyebabkan nekrosis pada sel (Budiastuti *et al.*, 2009).

Paparan *Plumbum* juga dapat menyebabkan gangguan pada aksis hipotalamus-hipofisis-testis sehingga terjadi penurunan sekresi GnRH yang berdampak pada penurunan FSH dan LH (I'tishom *et al.*, 2017). Reseptor FSH terletak pada membran sel Sertoli, sedangkan reseptor LH terletak pada sel Leydig. Kedua hormon tersebut bekerja sama untuk kelangsungan spermatogenesis secara normal (Darbandi *et al.*, 2018). FSH dapat memicu sel Sertoli untuk memproduksi *Androgen Binding Protein* (ABP). LH merupakan hormon endokrin yang mempunyai fungsi sebagai penginduksi sel Leydig untuk memproduksi testoteron. Penurunan kadar FSH dan LH akan menyebabkan spermatogenesis terganggu sehingga jumlah sel Sertoli dan sel Leydig dapat menurun (Lazuardi *et al.*, 2017).

Penggunaan antioksidan dapat mencegah reaksi merugikan yang dihasilkan oleh logam berat *Plumbum* (Yousef *et al.*, 2019). Antioksidan dapat melindungi DNA dan molekul dari stress oksidatif (Mazaheri *et al.*, 2014). Aktivitas antioksidan ditemukan dalam ekstrak Lengkuas (*Alpinia galanga*) (Khairullah *et al.*, 2020). Lengkuas banyak digunakan sebagai obat tradisional

karena memiliki komponen senyawa bioaktif. Lengkuas memiliki beberapa kandungan aktif yaitu flavonoid, fenol, terpenoid (Anas dkk., 2017) serta kandungan aktif lainnya yaitu 1,8-cineol, α -fenchyl acetate, β -farnesene, β -bisabolene, α -bergamotene, β -pinene, dan 1'-acetoxychavicol acetate (Subramanian *et al.*, 2015).

Flavonoid merupakan senyawa antioksidan memiliki fungsi sebagai *scavenger* oksigen singlet, penstabilan radikal bebas, dan *chelator* ion logam yang dapat mengkatalisis reaksi oksidatif. Senyawa flavonoid dapat secara langsung memblokir reaksi radikal bebas di jalur persinyalan oksida nitrat dan menghambat cedera pada sel yang disebabkan oleh radikal bebas (Deng *et al.*, 2019). Kandungan senyawa flavonoid mempunyai fungsi sebagai *scavenger* radikal bebas dengan melakukan donor atom hydrogen dari kelompok hidroksil (Amić *et al.*, 2003). Senyawa fenol merupakan senyawa yang digunakan untuk menghilangkan radikal bebas. Aktivitas antioksidan dari fenol karena adanya sifat oksidasi dan reduksi sehingga memungkinkan fenol bertindak sebagai agen pereduksi dan memasok hidrogen serta oksigen. Gugus OH⁻ dari fenol merupakan salah satu gugus yang sering kehilangan proton dari bentuk oksidasi tunggal. Stabilitas radikal yang dihasilkan senyawa fenol meningkatkan sifat antioksidan dan kemampuan sebagian besar senyawa yang mengandung banyak gugus hidroksil yang berfungsi untuk menghilangkan radikal bebas teroksidasi serta mencegah pembentukan radikal bebas karena adanya peroksidasi lipid (Zargoosh *et al.*, 2019). Senyawa terpenoid dari

kandungan Lengkuas menunjukkan efek perlindungan terhadap stress oksidatif yang disebabkan oleh paparan logam berat (Chukicheva *et al.*, 2010).

1.4. Tujuan Penelitian

1.4.1. Tujuan Umum

Penelitian ini memiliki tujuan umum untuk menganalisa pengaruh ekstrak Lengkuas (*Alpinia galanga*) terhadap jumlah sel Leydig dan jumlah sel Sertoli pada mencit jantan (*Mus musculus*) yang terpapar timbal asetat.

1.4.2. Tujuan Khusus

Penelitian ini memiliki tujuan khusus untuk membuktikan pengaruh ekstrak Lengkuas (*Alpinia galanga*) terhadap jumlah sel Leydig dan jumlah sel Sertoli pada mencit jantan (*Mus musculus*) yang dipapar timbal asetat

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Manfaat Teoritis

1. Manfaat penelitian secara teoritis dapat memberikan informasi ilmiah mengenai pemberian ekstrak Lengkuas (*Alpinia galanga*) terhadap jumlah sel Leydig pada mencit jantan (*Mus musculus*) yang dipapar timbal asetat
2. Manfaat penelitian secara teoritis dapat memberikan informasi ilmiah mengenai pemberian ekstrak Lengkuas (*Alpinia galanga*) terhadap jumlah jumlah sel Sertoli pada mencit jantan (*Mus musculus*) yang dipapar timbal asetat.

1.5.2. Manfaat Praktis

Manfaat penelitian secara praktis diharapkan ekstrak Lengkuas (*Alpinia galanga*) sebagai antioksidan mampu untuk mencegah radikal bebas dan

mempertahankan jumlah sel Leydig dan sel Sertoli akibat paparan timbal asetat.

1.6. Hipotesis

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah

1. Pemberian ekstrak Lengkuas (*Alpinia galanga*) dapat mempertahankan jumlah sel Leydig pada mencit jantan (*Mus musculus*) yang dipapar timbal asetat.
2. Pemberian ekstrak Lengkuas (*Alpinia galanga*) dapat mempertahankan jumlah sel Sertoli pada mencit jantan (*Mus musculus*) yang dipapar timbal asetat.