

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Penelitian

Penggunaan logam berat dalam kehidupan masyarakat semakin meningkat setiap tahunnya, seiring dengan perkembangan teknologi, pengetahuan dan industri. Hal ini bisa berdampak negatif, antara lain dapat mengakibatkan pencemaran lingkungan dan penurunan kualitas kesehatan manusia. Salah satu logam berat yang berpotensi untuk meracuni tubuh manusia adalah kadmium (Cd). *World Health Organization* (WHO) menyatakan bahwa Cd termasuk dalam 10 jenis logam yang dapat membahayakan kesehatan manusia. Kadmium merupakan kelompok logam toksik yang dapat membentuk ligan kompleks dalam tubuh dan dapat mengganggu aktivitas enzim sehingga dapat menyebabkan kerusakan organ tubuh. Toksisitas logam berat pada manusia terutama berkaitan erat dengan akumulasinya pada jaringan. Kadmium banyak digunakan sebagai pigmen industri cat, stabilisator pembuatan PVC, pembuatan aki dan keramik, serta pelapis besi supaya menjadi logam anti karat (ATSDR, 2012; Darmono, 1995; Fuente *et al.*, 2002; Sani & Amanabo, 2021; Wani *et al.*, 2015).

Manusia dapat keracunan logam berat melalui berbagai cara, antara lain makanan yang terkontaminasi dari alat masak atau makanan kaleng, pernafasan akibat menghirup asap pabrik atau limbah industri, serta tanaman pangan yang diberi pupuk dan pestisida yang mengandung logam berat. Candra *et al.* (2019) menyebutkan udang mantis (*Harpiosquilla harpax*) yang berada di daerah perairan timur laut Jawa mengandung Cd sebesar 1,5–1,6 mg/kg BB. Nilai ini melebihi batas ambang yang diizinkan dikonsumsi manusia yaitu 1,0 mg/kg BB, yang dapat merugikan kesehatan jika dikonsumsi secara rutin. Penelitian lain menyebutkan bahwa ikan yang hidup di perairan tercemar logam berat, akumulasi Cd banyak dijumpai pada hepar, insang dan otot (Bawuro *et al.*, 2018; Patil *et al.*, 2011). Penyerapan Cd akan meningkat seiring dengan defisiensi ion Ca, Fe, P, dan K, sebab penyerapan Cd di dalam tubuh (terutama di saluran pencernaan) melalui jalur yang sama dengan penyerapan ion Ca, Fe, P, dan K, sehingga terjadi kompetisi antar ion Ca, Fe, P, dan K dengan Cd. Logam berat dapat berikatan dengan gugus sulfida karena memiliki afinitas yang tinggi atau melalui

kompetisi dengan gugus kofaktor enzim sehingga menghambat kerja enzim, dan selanjutnya masuk ke dalam sel (Adhani & Husaini, 2017; Nut & Mwanri, 2003). Hal ini menginduksi beberapa respons fisiologis dan biokimiawi dalam sel, serta menyebabkan kerusakan pada organ dalam tubuh.

Flora *et al.* (2012) menyatakan bahwa mekanisme utama dari toksisitas logam berat adalah dengan menginduksi terjadinya stress oksidatif. Stress oksidatif dapat terjadi melalui dua mekanisme yaitu pembentukan radikal bebas dan berkurangnya kadar antioksidan endogen dalam sel. Logam berat dapat memicu pembentukan *reactive oxygen species* (ROS), seperti radikal superoksida, radikal hidroksil, radikal peroksil, dan hidrogen peroksida, yang menyebabkan peroksidasi lipid membran sel sehingga terjadi kerusakan membran sel, menghambat kerja berbagai enzim, merusak struktur protein, kerusakan oksidatif pada DNA, menghambat sintesis RNA dan DNA, menghambat siklus sel, menyebabkan mutasi, mengganggu metabolisme antioksidan tubuh. Banyak bukti yang mendukung bahwa peningkatan radikal bebas dapat meningkatkan berbagai macam penyakit, antara lain kanker, diabetes, kardiovaskular, penuaan dini, autoimun, dan lain-lain (Afriza, 2013; Jenie & Meiyanto, 2007; Subhasree *et al.*, 2009).

Stress oksidatif dapat dideteksi dengan peningkatan kadar *malondialdehyde* (MDA) dan penurunan aktivitas enzim antioksidan seperti *superoxide dismutase* (SOD), *catalase* (CAT), dan *glutathione peroxidase* (GPx), perubahan histologi dan fisiologi hepar, serta terjadi perubahan ekspresi gen. *Malondialdehyde* (MDA) adalah senyawa reaktif alami akibat peroksidasi asam lemak tak jenuh ganda. Tingkat peroksidasi lipid sebanding dengan peningkatan kadar MDA dalam sel atau jaringan. *Reactive oxygen species* (ROS) menurunkan asam lemak tak jenuh ganda dan membentuk MDA yang reaktif serta membentuk ikatan kovalen dengan protein yang disebut sebagai *advanced lipoxidation end-products* (ALE). Produksi aldehida ini dapat digunakan sebagai biomarker untuk mengukur tingkat stress oksidatif dalam suatu organisme (Niki, 2009; Seifried *et al.*, 2017).

Superoxide dismutase (SOD) merupakan senyawa awal untuk mengurangi peroksidasi lipid. Pada Mamalia, SOD dibedakan berdasarkan logam ko-faktornya, yaitu SOD-1 (Cu/Zn SOD), SOD-2 (Mn SOD), dan SOD-3 (ekstraselular SOD). Enzim SOD mengkatalisis dismutasi radikal superoksida (O_2^-) menjadi molekul oksigen (O_2) atau hidrogen peroksida

(H₂O₂). Molekul superoksida dihasilkan sebagai produk metabolisme oksigen dan merupakan pertahanan antioksidan penting di hampir semua sel hidup yang terpapar oksigen (Kim *et al.*, 2018; Kumar *et al.*, 2020). Selain enzim SOD, enzim *catalase* (CAT) yang dihasilkan oleh peroksisom serta enzim glutathion peroksidase (GPx), juga dapat menurunkan kadar ROS dalam tubuh dengan cara membantu memecah molekul H₂O₂ menjadi molekul H₂O (Sheng *et al.*, 2014). Enzim *catalase* (CAT) termasuk enzim hidroperoksidase, yang melindungi tubuh terhadap senyawa peroksida yang berbahaya, karena yang mampu merusak membran sel dan dapat menimbulkan penyakit kanker dan penyakit degeneratif lainnya. Enzim CAT memiliki kemampuan untuk inaktivasi H₂O₂ yang dihasilkan oleh aktivitas enzim oksidase. Kadar ROS yang tinggi dapat mempengaruhi ekspresi gen SOD, CAT, dan GPx dibanding sel normal. Kemampuan sel untuk merespon stress oksidatif endogen dan eksogen dapat dikonfirmasi melalui perubahan ekspresi gen enzim antioksidan antara lain gen penyandi *SOD-1* dan CAT, yang paling banyak dijumpai pada organ hepar (Dardouri *et al.*, 2016; Kim *et al.*, 2018; Leone *et al.*, 2017; Xu *et al.*, 2018).

Beberapa penelitian tentang efek paparan logam berat terutama Cd pada hewan coba menyebutkan bahwa Cd dapat menyebabkan kerapuhan dan kerusakan sel darah sehingga menyebabkan anemia akibat berkurangnya kadar Hb, jumlah eritrosit dan hematocrit (Sugiharto *et al.*, 2020). Kadmium dapat mengakibatkan fragmentasi DNA pada kultur sel C6 rat glioma, NIH3T3 murine fibroblasts, dan sel E367 rat neuroblastoma (Wätjen *et al.*, 2002). Pemberian larutan CdCl₂ 12–65 mg/kg BB/hari dapat menyebabkan penurunan penyerapan ion besi (Fe) yang dapat mengakibatkan anemia, nekrosis pada sel hati, bahkan pada pemberian pada tikus dalam jangka waktu lama dapat meningkatkan resiko kanker prostat (ATSDR, 2012). Xu *et al.* (2018) menyatakan bahwa terjadi peningkatan kadar Pb, Cd, dan Hg dalam darah serta terdapat peningkatan kerusakan DNA yang bertanggung jawab terhadap penurunan enzim 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) pada anak-anak yang hidup di daerah tercemar logam berat. Gustafson *et al.* (2003) menyatakan larutan CdCl₂ dapat mengakibatkan penurunan aktivitas protein *metallothionein* (MT) yang berfungsi sebagai pengikat dan detoksifikasi logam berat, sebab dapat mengganggu homeostasis zink (Zn) yang berperan sebagai aktivasi gen *metal transcription factor-1* (MTF-1) dan menginduksi proses pembentukan protein MT. Kim *et al.* (2018) menyatakan bahwa terjadi perubahan ekspresi

gen terkait stress oksidatif pada jaringan hati, ginjal, otot, jantung, dan testis. Pada konsentrasi tinggi, Cd mampu menghambat biosintesis DNA, menginduksi kerusakan DNA dan aberasi kromosom pada hewan coba (Zou *et al.*, 2020).

Penelitian tentang logam berat yang lain (timbal/Pb), juga menyatakan kerusakan yang hampir sama. Andjelkovic *et al.* (2019) menyatakan tikus yang diberi CdCl₂ 15–30 mg/kg/BB dan Pb-asetat 150 mg/kg/BB mengakibatkan penurunan jumlah eritrosit, platelet, hematocrit, Hb, dan menaikkan kadar MDA. Penelitian Xu *et al.* (2008) menyatakan paparan timbal (Pb) dengan dosis 50-100 mg/kg BB menyebabkan stress oksidatif dan dapat mengubah ekspresi protein yang berkaitan dengan apoptosis pada hepar mencit. Timbal dosis 75 mg/kg BB dapat meningkatkan kadar MDA, jumlah sel membengkak, dan nekrosis sel hepar (Sugiharto *et al.*, 2019a), serta menurunkan aktivitas SOD serum darah mencit (Sugiharto *et al.*, 2019b). Hal ini berpotensi terjadi perubahan nilai biokimia dalam darah, antara lain kadar serum *glutamic oxaloacetic transaminase* (SGOT) atau *aspartate amino transferase* (AST) dan serum *glutamic pyruvic transaminase* (SGPT) atau *alanine amino transferase* (ALT) (Sugiharto *et al.*, 2018). Sharma & Singh (2014) menyatakan pemberian Pb-asetat 150 mg/kg BB pada mencit selama 40 hari, secara signifikan dapat menurunkan aktivitas enzim antioksidan SOD dan CAT, serta dapat meningkatkan peroksidasi lipid di organ ginjal. Mekanisme toksisitas logam berat dalam menurunkan aktivitas antioksidan adalah dengan menginaktifkan enzim *glutathione* (GSH) dan enzim antioksidan seperti SOD dan CAT (Flora *et al.*, 2012).

Stress oksidatif yang disebabkan oleh induksi logam berat dapat diturunkan dengan pemberian antioksidan. Antioksidan didefinisikan sebagai senyawa yang dapat menangkap radikal bebas dan menetralkan molekul oksidan atau mencegah proses oksidasi molekul lain. Fungsi antioksidan adalah mengeliminasi ROS yang terbentuk dalam tubuh. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pemberian berbagai antioksidan dapat mencegah atau mengurangi toksisitas logam berat dan pembentukan stress oksidatif. Sumber antioksidan banyak terdapat dalam makanan seperti buah, sayur, dan tanaman lainnya. Pada umumnya kelompok tanaman tersebut banyak mengandung polifenol, likopen, vitamin C, dan lain-lain (Rodriguez *et al.*, 2019).

Vitamin C merupakan senyawa yang sering digunakan dalam mencegah stress oksidatif akibat paparan logam berat. Senyawa ini mengeliminasi ROS bersamaan dengan mengkelasi logam menjadikannya agen detoksifikasi potensial untuk logam berat (Das & Saha, 2010). Senyawa yang mengandung flavonoid juga dapat mencegah ataupun mengeliminasi stress oksidatif dengan mengkelasi ion logam aktif dan dengan memutus rantai reaksi radikal bebas serta meningkatkan penyerapan ion Fe di dalam usus (Genchi *et al.*, 2020; Terao, 2009). Penelitian Sugiharto *et al.* (2019a) menunjukkan bahwa pemberian curcumin sebagai asupan antioksidan dapat membantu meningkatkan kembali aktivitas SOD akibat paparan Pb-asetat 75 mg/kg BB, menurunkan kadar MDA, menurunkan jumlah sel yang membengkak dan sel nekrotik serta meningkatkan sel normal pada hepar mencit (Sugiharto *et al.*, 2019b).

Indonesia termasuk negara mega biodiversitas dan mempunyai banyak tanaman yang berpotensi sebagai bahan obat alami, antara lain sambung nyawa (*Gynura procumbens*). *G. procumbens* merupakan tanaman yang termasuk ke dalam famili Asteraceae dan digunakan sebagai tanaman obat di kawasan Indonesia, Malaysia, Thailand, dan daerah Asia Tenggara lainnya. Di Cina, *G. procumbens* sudah resmi disetujui oleh pemerintah sebagai pengobatan alami untuk penyakit diabetes sejak 2010 (Keng *et al.*, 2009; Puangpronpitag *et al.*, 2010; Saeed *et al.*, 2014; Tan *et al.*, 2016). Masyarakat biasanya menanam di pekarangan sebab bisa dikonsumsi sebagai sayuran segar dan lalapan untuk meningkatkan nafsu makan. Daun dan akar merupakan bagian yang sering digunakan sebagai bahan obat tradisional oleh masyarakat (Susiarti *et al.*, 2009). Daun tanaman *G. procumbens* digunakan sebagai obat tradisional untuk mengobati demam, tumor jinak, penghilang gatal akibat ulat, disentri (Dalimartha, 2006), sedangkan bagian akar sering digunakan sebagai obat penghilang rasa sakit dan memperlancar aliran darah (Dai *et al.*, 2007). *G. procumbens* berpotensi sebagai tanaman obat karena mengandung senyawa metabolit sekunder, antara lain alkaloid, coumarin, flavonoid, fenolik, triterpen dan vitamin C (Krishnan *et al.*, 2015; Puangpronpitag *et al.*, 2010), stigmasterol, β -sitosterol, daucosterol (Hu *et al.*, 2019). Flavonoid yang diisolasi dari *G. procumbens* dilaporkan berperan sebagai antioksidan yang kuat (Ashraf *et al.*, 2020; Kaewseejan *et al.*, 2015; Li *et al.*, 2017).

Beberapa hasil penelitian menyatakan bahwa pemberian ekstrak metanol *G. procumbens* tidak bersifat toksik pada hewan coba dan aman digunakan sebagai bahan obat alami (Puangpronpitag *et al.*, 2010; Teoh *et al.*, 2013). Pada studi komparatif dengan uji DPPH, ekstrak etanol berbagai organ tanaman (akar, batang, daun) *G. procumbens* menunjukkan bahwa kandungan aktivitas antioksidan tertinggi terdapat di organ akar (84%) (Krishnan *et al.*, 2015). Berdasarkan studi tersebut, *G. procumbens* berpotensi sebagai antioksidan alami karena mempunyai kandungan fenol yang tinggi (Yam *et al.*, 2008). Ekstrak metanol daun *G. procumbens* berfungsi sebagai antioksidan dengan konsentrasi efektif sekitar 2,75 mg/mL (Puangpronpitag *et al.*, 2010). Pemberian ekstrak metanol daun *G. procumbens* sebelum induksi stress oksidatif mampu mengurangi peningkatan peroksidasi plasma lipid pada tikus diabetik (Akowuah *et al.*, 2008). Kaewseejan *et al.* (2015) juga menyatakan berdasarkan uji HPLC, ekstrak daun *G. procumbens* diketahui ada 5 jenis senyawa flavonoid yaitu *rutin*, *myricetin*, *quercetine*, *apigenin*, dan *kaempferol*. Di antara ke-5 jenis senyawa tersebut, *kaempferol* memberikan hasil yang tertinggi, baik pada ekstrak etanol maupun etil asetat.

Penelitian Leone *et al.* (2017) menyatakan tingkat ROS yang cukup tinggi pada *cancer stem cells (CSC)* terkait dengan penurunan ekspresi gen SOD, CAT, dan GPx jika dibandingkan pada *normal stem cells (NSC)*. Salah satu mekanisme senyawa antioksidan terhadap sel kanker adalah dengan cara mencegah atau mengurangi peroksidasi lipid yang terkait dengan stress oksidatif serta mengkatalisis pembentukan senyawa antioksidan endogen. Asupan antioksidan eksogen yang berasal dari diet makanan, juga dapat mengurangi stress oksidatif. Flavonoid berfungsi sebagai senyawa antioksidan karena mempunyai gugus hidroksil fenolik yang bertindak sebagai donor H, *superoxide radical scavenger*, juga agen kelator logam (Carocho & Ferreira, 2013; Moharram & Youssef, 2014). Hal ini diduga akan mengurangi resiko kerusakan sel serta mutasi sel sebagai penyebab sel kanker.

Daun *G. procumbens* telah lama digunakan sebagai obat tradisional untuk kanker, seperti leukemia, kanker uterus dan kanker payudara, oleh karena itu upaya untuk mengeksplorasi khasiat tanaman secara *scientific* telah banyak dilakukan. Beberapa hasil penelitian *G. procumbens* terhadap uji sel kanker menunjukkan bahwa perlakuan ekstrak

daun *Gynura* konsentrasi 25–250 µg/mL hasil uji MTT pada kultur sel T47D mampu menghambat pertumbuhan sel 12–97% dengan IC₅₀ sebesar 90 µg/mL (Jenie & Meiyanto, 2007). Pemberian ekstrak daun *G. procumbens* juga mengakibatkan aktivitas enzim GST dan SOD lebih tinggi, serta efektif menekan sel-sel kanker akibat paparan 7,12-dimethylbenz (a)anthracene pada hepar (Nisa *et al.*, 2012). Shwter *et al.* (2014) juga menyatakan bahwa *G. procumbens* dosis 250–500 mg/kg BB dapat menurunkan total *crypts* dibandingkan kelompok yang diberi injeksi zat karsinogenik. Uji imunohistokimia pada *aberrant crypt foci* (ACF) menunjukkan penurunan *azoxymethane* yang menginduksi proliferasi sel kolon dan ekspresi Bcl-2. Pemberian ekstrak daun *G. procumbens* pada sel *osteosarcoma*, mampu menghambat proliferasi sel dan menekan kemampuan invasi serta migrasi sel-sel kanker (Wang *et al.*, 2013)

Permintaan terhadap tanaman yang memiliki kandungan bioaktif bernilai tinggi untuk kebutuhan farmasi, makanan sehat, dan produk kosmetik terus meningkat seiring dengan diketahuinya manfaat farmakologisnya (Cui *et al.*, 2010). Jumlah dan kualitas kandungan bioaktif yang didapatkan dari pemanenan tanaman dengan metode kultivasi konvensional terbatas karena pertumbuhannya dipengaruhi oleh waktu panen dan kondisi lingkungan (Murthy *et al.*, 2014). Teknik kultur dianggap sebagai metode paling efektif karena laju pertumbuhan cepat, produksi dapat dilakukan tidak tergantung musim, dan mampu memproduksi kandungan metabolit sekunder yang stabil (Murthy *et al.*, 2014). Flavonoid dan fenolik merupakan senyawa metabolit sekunder yang ditemukan pada sebagian tanaman tingkat tinggi, baik pada organ buah, biji, batang, akar, daun dan bunga (Andrej *et al.*, 2004). Beberapa penelitian menyebutkan bahwa kultur akar adventif *in vitro* *G. procumbens* dapat memproduksi lebih banyak biomassa dan metabolit sekunder (Isah *et al.*, 2018; Saiman *et al.*, 2012), meningkatkan kadar flavonoid, *quercetin*, dan *kaempferol* (Faizah *et al.*, 2018), meningkatkan produksi biomassa 13,1 kali lipat dengan menggunakan metode bioreaktor tipe balon (Pramita *et al.*, 2018). Kadar flavonoid, *quercetin*, dan *kaempferol* pada kultur akar adventif *in vitro* *G. procumbens* dapat ditingkatkan dengan penambahan fenilalanin dan tirosin (Nurokhman *et al.*, 2019).

Sampai saat ini, belum ada penelitian yang menguji tentang potensi ekstrak metanol akar adventif *in vitro* *G. procumbens* secara *in vivo* maupun *in vitro*, sehingga peneliti tertarik

melakukan penelitian tentang potensi antioksidan dan antikanker ekstrak metanol akar adventif *G. procumbens* hasil kultur *in vitro* tersebut. Uji potensi antioksidan ekstrak metanol kultur akar adventif *in vitro* *G. procumbens* dilakukan secara *in vivo*, yaitu terhadap mencit yang dipapar logam berat kadmium (Cd) sebagai induksi stress oksidatif, serta kemungkinan terjadinya perubahan ekspresi gen *SOD-1* dan *CAT* akibat paparan stress oksidatif pada organ hepar. Uji potensi antikanker dilakukan secara *in vitro* menggunakan kultur sel hepatosit karsinoma (Huh7it). Sebagai pembanding, dalam penelitian ini juga dilakukan perlakuan ekstrak metanol kultur akar adventif *in vitro* *G. procumbens* terhadap logam berat timbal (Pb) serta perlakuan ekstrak metanol daun *G. procumbens*.

1.2. Rumusan Permasalahan

Rumusan masalah yang diajukan dalam penelitian ini adalah:

1. Bagaimanakah kadar total fenolik (TPC) dan total flavonoid (TFC) ekstrak metanol akar adventif *in vitro* *G. procumbens* berdasarkan uji spektrofotometri dan HPLC jika dibandingkan dengan ekstrak akar *ex vitro* dan daun *G. procumbens*?
2. Bagaimanakah aktivitas antioksidan ekstrak metanol akar adventif *in vitro* *G. procumbens* berdasarkan uji DPPH jika dibandingkan dengan ekstrak akar *ex vitro* dan daun *G. procumbens*?
3. Bagaimanakah pengaruh ekstrak metanol akar adventif *in vitro* *G. procumbens* terhadap sel hepar (jumlah sel normal, hidropik, dan nekrosis) mencit yang dipapar kadmium (Cd) jika dibandingkan dengan dipapar timbal (Pb)?
4. Bagaimanakah pengaruh ekstrak metanol akar adventif *in vitro* *G. procumbens* terhadap jumlah eritrosit, kadar Hb, SGOT dan SGPT pada pemeriksaan darah mencit yang dipapar kadmium (Cd) jika dibandingkan dengan dipapar timbal (Pb)?
5. Bagaimanakah pengaruh ekstrak metanol akar adventif *in vitro* *G. procumbens* terhadap kadar MDA, SOD, dan CAT pada serum darah dan homogenat hepar mencit yang dipapar kadmium (Cd) jika dibandingkan dengan dipapar timbal (Pb)?
6. Apakah ekstrak metanol akar adventif *in vitro* *G. procumbens* dapat mempengaruhi ekspresi gen *SOD-1* dan *CAT* pada organ hepar mencit yang terpapar kadmium (Cd)?

7. Bagaimanakah aktivitas antikanker ekstrak metanol akar adventif *in vitro* dan daun *G. procumbens* pada viabilitas kultur sel hepatosit karsinoma (Huh7it) pada uji MTT?

1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan dalam penelitian ini adalah memperoleh data ilmiah dan mengeksplorasi potensi akar adventif *in vitro* dan daun *G. procumbens* sebagai tanaman obat asli Indonesia, terutama mengkaji aktivitas antioksidan terhadap parameter pemeriksaan darah (jumlah eritrosit, kadar Hb, kadar SGOT, dan kadar SGPT), histologi hepar (sel normal, sel hidropik, sel nekrosis), pengukuran kadar MDA, aktivitas enzim antioksidan SOD dan CAT dalam serum darah dan homogenat hepar, dan kemungkinan terjadinya perubahan ekspresi gen *SOD-1* dan *CAT* hepar akibat paparan logam berat kadmium (Cd) dan timbal (Pb) pada mencit serta potensinya sebagai antikanker pada pengujian kultur sel hepatosit karsinoma (Huh7it).

1.4. Manfaat Penelitian

Manfaat yang ingin didapatkan dari hasil penelitian ini adalah:

1. Memberikan informasi yang dapat digunakan sebagai pijakan untuk mengembangkan obat yang berpotensi sebagai antioksidan dan antikanker dari akar adventif *in vitro* dan daun *G. procumbens*, sehingga mampu memenuhi kebutuhan bahan baku obat dalam skala industri, baik sebagai bahan mentah maupun turunannya.
2. Pemanfaatan sumber daya hayati khususnya akar adventif *in vitro* dan daun *G. procumbens* sebagai metode alternatif produksi tanaman obat dengan kualitas yang seragam, tidak tergantung musim, dan mampu memproduksi kandungan metabolit sekunder yang stabil.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tinjauan Tentang Kadmium (Cd), Toksisitas, dan Akibatnya

Logam umumnya berasal dari kerak bumi berupa bahan murni, baik bersifat organik, atau anorganik. Dalam proses metabolisme tubuh, logam dapat dibedakan menjadi 2, yaitu logam esensial (yang membantu proses metabolisme tubuh, seperti Ca, Mg, P, Cl, Fe dan sebagainya), serta logam non esensial (yang peranannya di dalam tubuh belum diketahui dan jika kandungannya meningkat dapat merusak jaringan, antara lain logam berat yaitu Hg, Pb, Cd, As, dan Al). Beberapa logam berat dapat terlibat dalam proses enzimatik tubuh sehingga menyebabkan kerusakan jaringan tubuh. Logam dapat masuk ke dalam tubuh melalui berbagai cara, antara lain makanan ($\pm 1-10\%$), pernafasan ($\pm 5-50\%$), atau tanaman yang diberi pupuk atau pestisida yang mengandung logam. Beberapa tanaman dapat mengakumulasi logam Cd, antara lain bayam, selada, tomat, gandum, kacang, dan tembakau (ATSDR, 2012; Darmono, 1995; Wani *et al.*, 2015). Penelitian Candra *et al.* (2019) menyebutkan bahwa udang mantis (*Harpiesquilla harpax*) yang berada di daerah perairan timur laut Jawa mengandung Cd sebesar 1,5–1,6 mg/kg BB. Menurut Permenkes RI no. 392/2010, nilai ini melebihi batas ambang cemaran Cd dalam pangan. Paparan maksimal yang diperbolehkan pada manusia, hanya sebesar 1,0 mg/kg BB (Adhani & Husaini, 2017). Selanjutnya, apabila udang tersebut dikonsumsi secara rutin, maka dapat mengakibatkan gangguan kesehatan pada manusia. Penelitian lain menyebutkan bahwa ikan yang hidup di perairan tercemar logam berat, akumulasi Cd banyak dijumpai pada hepar, insang dan otot (Bawuro *et al.*, 2018; Patil *et al.*, 2011).

Kadmium (Cd) banyak digunakan sebagai pigmen industri baterai dan cat (83–91%), stabilisator pembuatan PVC (1,2%), pembuatan aki, keramik, dan pelapis supaya menjadi logam anti karat (7%), dan lain-lain (0,8%). *World Health Organization* (WHO) menyatakan bahwa Cd termasuk kelompok 10 jenis logam yang membahayakan kesehatan manusia. Kadmium terikat oleh protein metalotionin dalam sistem sirkulasi. Penyerapan Cd akan meningkat seiring dengan defisiensi ion Ca, Fe, P, dan K, sebab penyerapan Cd di dalam tubuh melalui jalur yang sama dengan penyerapan ion Ca, Fe, P, dan K, sehingga terjadi