

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Timbal (Pb) merupakan senyawa kimia yang mudah ditemukan di alam dan memiliki titik leleh 327,43°C dan titik didih 1740°C. Warna timbal dapat memudar ketika terkena paparan udara. Timbal sangat lunak dan mudah ditempa, mudah dicairkan, dicetak, digulung dan diekstrusi (NPI AU, 2018). Timbal sangat mudah dijumpai terutama pada era modern saat ini, karena peningkatan populasi yang terus tumbuh dan industrialisasi yang terus berkembang maka akan semakin banyak organisme yang terpapar oleh timbal, selain ditemukan di alam sendiri timbal terdapat pada polusi kendaraan. Timbal adalah salah satu hasil dari pembakaran bahan bakar kendaraan bermotor yang menjadi salah satu polusi udara yang berbahaya karena memiliki efek buruk pada kesehatan makhluk hidup baik hewan maupun manusia. Timbal dapat masuk melalui makanan yang terkontaminasi, kontak kulit dan secara inhalasi (Murniasi dkk., 2020).

Timbal masuk dalam tubuh melalui beberapa jalur, dapat melalui makanan, udara, serta kontaminasi pada selaput lendir dan lapisan kulit (ATASDR, 2019). Timbal yang masuk kedalam tubuh akan mengalami degradasi dan melepaskan ion Pb^{2+} yang bebas dan menghambat kerja enzim proteolitik mengakibatkan sel mengalami kerusakan. Timbal memiliki sifat lipofilik, yang menyebabkan timbal masuk ke dalam sel dengan cara difusi pasif melalui membran sel, didalam sel timbal akan berinteraksi dengan komponen intrasel yang pada akhirnya menginduksi inti sel. Apabila semakin banyak sel yang rusak maka akan mengarah pada kerusakan jaringan dan mengakibatkan kerusakan organ (Ghasemidehkordi *et*

al., 2018). Pemberian antioksidan dapat mengurangi dan mencegah penyakit yang disebabkan oleh kerusakan akibat radikal bebas, mencegah kerusakan sel serta meningkatkan proliferasi sel untuk perbaikan sel.

Timbal apabila masuk kedalam tubuh melalui inhalasi dan peroral jika partikel semakin kecil makin mudah untuk dan diserap ke sistem sirkulasi darah untuk mengikat gugus aktif enzim *Amino Levulinic Acid Dehydrates* (ALAD), sehingga proses sintesis sel darah terganggu (Palar, 2008). Setelah itu timbal didistribusikan ke cairan ekstraseluler dan organ-organ (Wagiu dan Wulur, 2016). Konsentrasi residu timbal dalam jaringan hewan tergantung pada jalur masuk dan jangka waktu paparan polutan di lingkungan yaitu dari udara, air dan tumbuhan (Aziz RA dan Marianti, 2014). Terlepas dari asalnya, partikel timbal yang terhirup akan menginduksi respons pro-inflamasi yang paling signifikan dalam pulmo karena pulmo memiliki respon yang sangat spesifik pada timbal (Uzu *et al.*, 2011). Sehingga menyebabkan peradangan dan menurunkan fungsi pulmo.

Pada hasil pemeriksaan darah pekerja yang bekerja di home industri di Kecamatan Talun Kabupaten Lamongan Jawa Timur 2014, ditemukan bahwa 30 persen pekerja memiliki kadar timbal dalam darah yang melebihi ambang batas yang telah ditentukan oleh WHO yaitu pada laki-laki sebesar 40 µg/dL dan pekerja perempuan sebesar 30 µg/dL (Fibrianti, 2014). Nilai ambang batas kadar timbal dalam darah ditetapkan oleh WHO (1995) sebesar 40 µg/dL adalah kebijakan di mana jika seorang tenaga kerja atau seseorang memiliki kadar timbal melewati batas tersebut diduga pada lingkungan kerja terdapat sumber paparan timbal (Pb) yang berpotensi mengganggu kesehatan (Suciani, 2007). Pada penelitian yang

dilakukan oleh Simanullang pada tahun 2004 melaporkan bahwa tukang becak bermotor di kota Pematang Siantar terpapar oleh timbal dalam darah yang melebihi batas normal yaitu 43,74 µg/dL, 33,33 µg/dL dan 14,58 µg/dL (Budianto, 2019).

Radikal bebas yang paling banyak terbentuk di dalam tubuh adalah superoksida. Superoksida ini akan diubah menjadi hidrogen peroksida (H₂O₂). Hidrogen ini dalam tahap propagasi akan diubah menjadi radikal hidroksil (OH). Radikal hidroksil inilah yang menyebabkan terjadinya peroksidasi lemak pada membran sel sehingga sel mengalami kerusakan. Apabila keadaan ini dibiarkan terus menerus akan menyebabkan ketidakseimbangan antara radikal bebas dan antioksidan endogen yang dikenal dengan stres oksidatif. Antioksidan mampu menangkap dan menetralkan radikal bebas tersebut sehingga penyebab stres oksidatif dan kerusakan pada sel dapat berhenti (Parwata, 2015).

Proliferasi sel pneumosit tipe II merupakan indikator yang paling sensitif terhadap alveolitis dan juga sebagai mekanisme untuk perbaikan kerusakan sel akibat jejas (Honda *et al.*, 2003). Inhalasi zat toksik seperti timbal yang mampu mencapai alveolus dapat merusak sebagian besar pelapis alveolus terutama sel pneumosit tipe I dan sel pneumosit tipe II yang letaknya pada septum interalveoli (Junqueira *et al.*, 2008). Sel pneumosit I yang bertugas dalam pertukaran gas dan sel pneumosit tipe I juga sangat sensitif terhadap cedera akibat radikal bebas dari pada sel pneumosit tipe II, namun ketika sel pneumosit tipe I mengalami cedera maka sel tipe II berdefisiensi menjadi sel pneumosit tipe I maka dari itu sel pneumosit tipe II disebut juga sel progenitor yang bekerja dengan cara melakukan proliferasi atau memperbanyak diri untuk mempertahankan dari kerusakan (Olajuyin *et al.*, 2019).

Apabila proliferasi terjadi secara berlebihan akan menyebabkan penebalan pada septum interalveolaris yang menyebabkan terganggunya fungsi pulmo. Maka dari itu untuk meredakan kerusakan pada sel pneumosit dibutuhkan antioksidan dari luar yang bisa menangkap dan menetralkan radikal bebas. Lengkuas diketahui memiliki kandungan antioksidan dalam bentuk flavonoid, salah satunya yaitu kuersetin yang merupakan flavonoid terbaik karena mampu menurunkan kerusakan dengan menangkap radikal bebas dan ion-ion transisi sehingga kuersetin dapat membantu mengurangi dan mencegah aterosklerosis, kanker dan peradangan kronis (Arifin, 2018).

Kandungan flavonoid pada lengkuas merah (*Alpinia galanga*) mampu mencegah terbentuknya ROS dengan cara flavonoid di oksidasi oleh radikal dan menghasilkan radikal yang lebih stabil dan tidak reaktif, flavonoid menstabilkan ROS melalui reaksi dengan senyawa reaktif radikal dengan bekerja untuk menurunkan produksi radikal bebas karena kandungan gugus fenol sebagai metabolit sekunder, semakin banyak gugus fenol maka dapat menangkap dan menghentikan terbentuknya ROS (Arifin, 2018).

Berdasarkan uraian diatas peneliti tertarik untuk melihat pengaruh pemberian lengkuas merah pada gambaran histopatologi sel pneumosit tipe I dan II pulmo mencit jantan yang dipapar timbal asetat.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang maka di dapatkan rumusan masalah dalam penelitian ini adalah:

1. Apakah pemberian ekstrak lengkuas merah dapat memperbaiki sel pneumosit tipe I dari nekrosis ke arah normal akibat paparan timbal
2. Apakah pemberian ekstrak lengkuas merah dapat menurunkan proliferasi sel pneumosit tipe II akibat paparan timbal

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini:

1. Mengetahui pengaruh ekstrak etanol *Alpinia galanga* dalam mengurangi nekrosis pada sel pneumosit tipe I dan memperbaiki kerusakan pulmo mencit jantan yang dipapar timbal asetat
2. Mengetahui pengaruh ekstrak etanol *Alpinia galanga* dalam mengurangi proliferasi sel pneumosit tipe II dan memperbaiki kerusakan pulmo mencit jantan yang dipapar timbal asetat.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini akan menjadi referensi penelitian yang sejenis mengenai pengaruh pemberian ekstrak lengkuas merah terhadap gambaran histopatologi pulmo mencit jantan yang dipaparkan timbal asetat. Diharapkan memberikan informasi bahwa ekstrak lengkuas merah dapat mencegah radikal bebas.

1.4.2 Manfaat Praktis

Memberikan pengetahuan terhadap pengaruh pemberian ekstrak lengkuas merah sebagai sumber antioksidan yang didapatkan dari luar tubuh sehingga dapat digunakan sebagai obat dan suplemen kesehatan yang membantu menurunkan kadar radikal bebas dalam tubuh yang sering terpapar timbal.

1.5 Landasan Teori

Efek dari paparan timbal asetat jika terhirup dan tertelan masuk kedalam sistem pernafasan terus menerus dan melebihi ambang batas dapat memicu peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS) (Ariati, 2020). Akibat dari peningkatan kadar ROS akan menyebabkan *stress oxidative*. Efek dari *stress oxidative* adalah kematian sel salah satunya pada sel parenkim paru-paru. Sel parenkim paru-paru terdiri dari alveoli. Alveoli dilapisi dengan dua jenis sel yaitu sel pneumosit tipe I dan sel pneumosit tipe II. Sel pneumosit tipe II merupakan sel yang ditemukan pada septum alveolar. Sel pneumosit tipe II sekitar 10% dari luas permukaan alveolar paru-paru (Zhao *et al.*, 2010). Sel-sel tipe II bertindak sebagai sel progenitor untuk sel pneumosit tipe I. Proliferasi sel adalah mekanisme sel dalam mempertahankan kerusakan dan diinisiasi oleh adanya jejas, kematian dan kerusakan sel. Karena letak sel pneumosit tipe II pada septum alveoli maka proliferasi sel yang berlebih akan menyebabkan penebalan pada septum alveoli yang berakibatkan terganggunya fungsi normal (Kania, 2002). Sel pneumosit tipe I adalah sel yang bertanggung jawab untuk pertukaran gas (oksigen dan karbondioksida) di dalam alveolus kelainan surfaktan paru-paru mungkin menjadi sangat penting dalam penyakit paru subakut. Kerusakan sel pneumosit tipe I akan menyebabkan terganggunya proses pergantian surfaktan dan pembuangan partikel asing yang berasal dari permukaan luar. Sel pneumosit tipe I juga memiliki taut kedap yang berfungsi untuk mencegah perembesan cairan jaringan masuk ke ruang udara alveolus. Fungsi utama sel ini adalah membentuk sawar dengan ketebalan yang tipis sehingga dapat dengan mudah dilalui gas jika proses itu terganggu maka pulmo akan kesulitan untuk

melakukan proses pertukaran gas (Junquiera, 2011). Sedangkan kerusakan pada sel pneumosit tipe II adalah terganggunya pembentukan surfaktan pulmo yang fungsinya sebagai penurun tegangan permukaan sel alveolus (Junquiera, 2011). Fungsi penting lain dari sel pneumosit tipe II adalah perannya dalam proses perbaikan epitel. Ketika terjadi luka pada epitel, sel pneumosit tipe II akan bermigrasi menuju area yang mengalami kerusakan, kemudian berproliferasi menjadi sel-sel pneumosit tipe II baru, dan selanjutnya berdiferensiasi menjadi sel alveolar tipe I (Mason *et al.*, 1997). Sel alveolar tipe II juga mempunyai fungsi untuk metabolisme xenobiotic melalui aktivitas enzim p450 (Devereux et al., 1981). Akumulasi ROS dalam tubuh akan menimbulkan gangguan kesehatan yang bermanifestasi pada kerusakan pulmo seperti, apoptosis, degenerasi, nekrosis, proliferasi sel radang, dan penebalan septa alveoli. Tubuh memiliki mekanisme untuk menetralkan radikal bebas seperti *superoksida dismutase* (SOD) dan *glutathion peroksidase* (GSH-Px) yang merupakan antioksidan utama dalam pulmo, namun diperlukan antioksidan dari luar untuk mencegah kerusakan sel secara universal. Asupan antioksidan dari luar sangat diperlukan agar mencegah kerusakan sel yang berlanjut akibat dari peningkatan kadar ROS. Antioksidan adalah senyawa yang dapat menghambat dan mencegah kerusakan sel akibat *stress oxidative* (Simanjutak dan Zulham 2020).

Lengkuas merah merupakan tanaman herbal dengan kandungan flavonoid tinggi yang merupakan antioksidan kuat dari famili *zingiberaceae*, pada tanaman lengkuas kandungan tertinggi flavonoid dalam pelarut etanol adalah 0,6109 % dan aktivitas antioksidan sebesar 79.5663% (Pamungkas, 2019). Lengkuas merah

memiliki kadar fenol total (mg asam galat/g ekstrak) ekstrak n-heksan, etil asetat, etanol dari lengkuas merah berturut-turut adalah 2,604%, 18,472%, 19,609% (Kusriani dkk., 2015). Penelitian tentang efek analgesik lengkuas pada mencit, dosis yang menunjukkan perbedaan secara signifikan adalah 200,400 dan 800 mg/Kg/BB (Acharya, 2011).

Flavonoid berfungsi sebagai anti inflamasi karena flavonoid dapat menghambat terbentuknya sitokin proinflamasi seperti $\text{TNF-}\alpha$, IL-6, IL-1 β dan interferon- γ (Akhlaghi *et al.*, 2009). Flavonoid dapat menghambat terjadinya kerusakan DNA akibat reaksi OH $\cdot$ dengan basa-basa nitrogen dari DNA dan merangsang terbentuknya antioksidan enzimatik seperti SOD, katalase dan GPx. Flavonoid yang diisolasi dari alam dapat melindungi membran phospholipid PUFA dengan menyumbangkan atau memberikan salah satu ion Hidrogennya (H^+) kepada peroksid lipid radikal ($\text{LOO}^\cdot$). $\text{LOO}^\cdot$ merupakan hasil reaksi HO $\cdot$ pada proses peroksidasi lipid reaksi serangan HO $\cdot$ terhadap PUFA (*Poly Unsaturated Fatty Acid*) atau asam lemak tak jenuh jamak rantai panjang. Pemberian H^+ oleh suatu antioksidan dapat menghentikan reaksi radikal selanjutnya (Hamid *et al.*, 2010).

1.6 Hipotesis

Hipotesis dalam penelitian ini adalah:

1. Pemberian ekstrak etanol lengkuas merah akan menurunkan sel pneumosit tipe I dari nekrosis akibat paparan timbal asetat.
2. Pemberian ekstrak etanol lengkuas merah dapat mempertahankan proliferasi sel pneumosit tipe II pulmo mencit jantan akibat paparan timbal asetat.