

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Timbal atau timah hitam merupakan logam berat yang dapat menyebabkan keracunan. Di Indonesia, pencemaran logam berat cenderung meningkat umumnya sejalan dengan kemajuan industri dan kepadatan penduduk. Hal ini mengakibatkan peningkatan aktivitas yang dapat menimbulkan pencemaran lingkungan yang membahayakan bagi kehidupan manusia dan makhluk hidup lainnya. Timbal masuk ke dalam tubuh melalui mulut, inhalasi dari udara, kontak dengan kulit, kontak dengan mata dan lewat prenatal. (Rosita dkk., 2018). Timbal dapat terakumulasi dalam tubuh karena melalui makanan, air, tanah dan debu. Timbal terdapat dalam bentuk aerosol anorganik yang dapat masuk ke dalam tubuh melalui udara yang dihirup atau makanan seperti sayuran dan buah-buahan (Sudarwin, 2008).

Sumber utama kontaminan timbal sesungguhnya berasal dari udara yang berasal dari polusi kendaraan bermotor. Emisi timbal di udara dapat berupa gas sebagai hasil samping pembakaran yang kurang sempurna dalam mesin kendaraan bermotor. Timbal yang terhirup oleh manusia setiap hari akan diserap, disimpan dan kemudian ditampung dalam darah (Ruhban, 2017). Timbal yang terhirup rata-rata 10-30% diabsorpsi melalui paru-paru. Masuknya makanan dan minuman yang tercemar timbal diabsorpsi melalui saluran pencernaan sekitar 5-10% (Irnawati, 2021). Terabsorpsinya makanan dan minuman yang terkontaminasi oleh timbal akan masuk ke dalam darah kemudian di distribusikan ke organ–organ

tubuh lainnya. Timbal dapat menyerang molekul-molekul penting sel, sehingga merusak struktur dan fungsi sel pada organ paru-paru (Endrinaldi, 2010).

Timbal yang masuk secara inhalasi dan peroral mengandung berbagai macam jenis radikal bebas seperti ROS (*Reactive Oxygen Species*). Timbal yang berada dalam tubuh akan meningkatkan produksi ROS akibat dinonaktifkannya enzim antioksidan seperti *Superoxide dismutase* (SOD), *catalase* yang berperan menjaga fungsi endotel pembuluh darah dari serangan radikal bebas, dan *Glutathione peroxidase* (GPx) yang berfungsi sebagai antioksidan (Wetipo dkk., 2013). Adanya peningkatan ROS akibat timbal diimbangi dengan sistem pertahanan antioksidan, maka pada saat level ROS meningkat melebihi sistem pertahanan antioksidan, terjadilah stress oksidatif (Rahayu dkk., 2013). Stress oksidatif meningkatkan pengerahan mediator inflamasi di saluran nafas sehingga menyebabkan ketidakseimbangan serangan oksidan dan pertahanan antioksidan pada jaringan maupun sel dapat menyebabkan kerusakan organ, dan salah satu organ yang terdampak oleh timbal adalah organ paru-paru (Yulistiana, 2016). Stress oksidatif menyebabkan munculnya respon imun lokal, peningkatan resiko infeksi dan akibat-akibat yang lebih buruk serta berujung pada penurunan fungsi paru-paru (Dekhuijzen, 2004).

Paru-paru sendiri berperan sebagai alat pernapasan utama pada pertukaran gas. Pada paru-paru terdapat banyak kapiler-kaliper darah, sehingga terdapat kemungkinan zat-zat beracun yang ada dalam peredaran darah, ikut terbawa dan menimbulkan gangguan pada organ tersebut (Bire., 2018). Sehingga ketika radikal bebas yang masuk ke dalam tubuh, maka organ yang terkena dampak secara

langsung adalah paru-paru. Dampak kerusakan paru-paru akibat paparan timbal dapat mempengaruhi peningkatan respon peradangan dari neutrofil dan makrofag. Produksi neutrofil dan makrofag yang meningkat akan menyebabkan penebalan pada septa interalveolaris (Purnama dkk., 2020). Proses inflamasi akan mengaktifkan sel alveolar makrofag sebagai pertahanan pertama, aktivasi sel tersebut akan menyebabkan dilepaskannya faktor kemotatik neutrofil, seperti interleukin 8 dan leukotrien B4 yang merangsang neutrofil melepaskan protease yang dapat merusak jaringan ikat parenkim paru dengan menyebabkan terjadinya elastisitas berlebihan pada paru-paru sehingga timbul kerusakan dinding alveolar dan hipersekresi mukus (Al Idrus dkk., 2014). Makrofag alveolar paru diketahui memiliki peran penting dalam fagositosis partikel yang dihirup di dinding alveolar. Dalam sebuah studi tentang keracunan logam berat, analisis morfologis lavage bronchoalveolar menunjukkan pneumonia, akumulasi sel multinuclear dan fibrosis pada jaringan paru-paru (Onarlioglu *et al.*, 1999). Perubahan histologi yang terjadi pada organ paru-paru jika terkena paparan timbal akan meningkatkan infiltrasi sel radang sehingga menyebabkan penebalan pada dinding alveoli (Lenzatti *et al.*, 2011).

Penebalan pada septum interalveoli ini merupakan bentuk dari kerusakan serta proliferasi jaringan paru-paru sehingga jaringan paru-paru tersebut menjadi tebal dan kaku (Tampubolon, 2016). Penebalan septum interalveolaris dapat menyebabkan elastisitas jaringan paru-paru menurun dan kapasitas paru-paru berkurang. Akibatnya, fungsi pernapasan menurun dan pasokan oksigen dalam darah berkurang. Salah satu kelainan pada paru-paru adalah emfisema,

yang didefinisikan sebagai suatu pelebaran dari alveoli, duktus alveoli serta hilangnya dinding batas antara alveoli dengan duktus alveoli (Wulan dkk.,2016). Oleh karena itu untuk mencegah efek paparan timbal yang berbahaya bagi tubuh, maka tubuh memerlukan asupan antioksidan dari luar agar tidak terjadi kerusakan sel dan stuktur paru-paru yang lebih lanjut akibat peningkatan ROS (Rahayu dkk., 2013).

Antioksidan merupakan senyawa yang dapat memperlambat atau mencegah terjadinya kerusakan yang diakibatkan oleh ROS dengan meredam aktivitas ROS atau memutus rantai reaksi oksidasi yang disebabkan oleh ROS (Miryanti dkk.,2011). Beberapa antioksidan dapat dihasilkan dari produk alami, seperti dari rempah-rempah, herbal, sayuran dan buah. Kebanyakan sumber antioksidan alami adalah tumbuhan yang umumnya merupakan senyawa fenolik yang tersebar di seluruh bagian tumbuhan baik di kayu, biji, daun, buah, akar, bunga dan serbuk sari.

Salah satu tanaman rempah-rempah yang berkhasiat sebagai adalah rimpang lengkuas atau *Alpinia galanga* (Vankar, 2006). Rimpang lengkuas banyak mengandung zat antioksidan dan anti-inflamasi karena mengandung karioferida, galangin, galangin-3-metil eter dan lain-lain. Rimpang lengkuas mengandung flavonoid jenis galangin, kaemferol dan kuersetin, dimana ketiga senyawa flavonoid ini memiliki efek antioksidan yang sangat baik (Wathoni, 2009). Rimpang lengkuas secara alamiah dan tradisional dapat menjadi sumber antioksidan alternatif karena memiliki efek samping yang lebih kecil dan biaya relatif terjangkau.

Berdasarkan latar belakang diatas maka penulis ingin mengkaji lebih dalam tentang efektivitas pemberian ekstrak etanol lengkuas (*Alpinia galanga*) sebagai proteksi terhadap tebal septum interalveolaris dan diameter alveoli paru-paru mencit (*Mus musculus*) yang dipapar timbal asetat secara oral.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, maka dapat dirumuskan masalah sebagai berikut:

- 1) Apakah pemberian ekstrak etanol lengkuas putih (*Alpinia galanga*) dapat sebagai proteksi terhadap tebal septum interalveolaris paru-paru mencit (*Mus musculus*) yang dipapar timbal asetat peroral?
- 2) Apakah pemberian ekstrak etanol lengkuas putih (*Alpinia galanga*) dapat sebagai proteksi terhadap diameter alveoli paru-paru mencit (*Mus musculus*) yang dipapar timbal asetat peroral?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini untuk :

- 1) Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol lengkuas putih (*Alpinia galanga*) secara preventif terhadap tebal septum interalveolaris paru-paru mencit (*Mus musculus*) yang dipapar timbal asetat peroral.
- 2) Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol lengkuas putih (*Alpinia galanga*) secara preventif terhadap diameter lumen alveoli paru-paru mencit (*Mus musculus*) yang dipapar timbal asetat peroral.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi penelitian yang sejenis mengenai efek ekstrak etanol lengkuas putih (*Alpinia galanga*) sebagai proteksi terhadap tebal septum interalveolaris dan diameter alveoli paru-paru mencit (*Mus musculus*) yang dipapar timbal asetat peroral, sehingga dapat digunakan sebagai langkah alternatif sebagai antioksidan alami dan dapat diaplikasikan pada dunia kesehatan.

1.4.2 Manfaat praktis

Memberikan pengetahuan terhadap pengaruh pemberian ekstrak etanol lengkuas putih (*Alpinia galanga*) sebagai proteksi terhadap tebal septum interalveolaris dan diameter alveoli paru-paru mencit (*Mus musculus*) yang dipapar timbal asetat peroral.

1.5 Landasan Teori

Logam berat timbal adalah salah satu logam berat yang bersifat toksik, jika kadar yang masuk di dalam tubuh melebihi ambang batas yang ditetapkan *The National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH) yaitu sebesar 5µg/dl pada tahun 2015 (Marianti dkk., 2018). Timbal dapat masuk dalam tubuh melalui oral dan pernafasan (Ghasemidehkordi, 2018). Timbal yang masuk secara oral akan terakumulasi dalam tubuh secara langsung dapat menghambat kerja enzim, kemudian timbal juga dapat menghambat penyerapan mineral oleh tubuh. Senyawa timbal yang masuk ke dalam tubuh akan terdegradasi melepaskan ion Pb²⁺. Ion Pb²⁺ dapat menghambat kerja enzim proteolitik yang mengakibatkan

terjadinya cidera pada sel, Selain itu, ion-ion Pb^{2+} dapat menggantikan ion-ion endogen dari metalloenzim, yang menyebabkan enzim tidak aktif. (Lu,2006). Senyawa timbal memiliki sifat lipofilik, yang dapat menyebabkan timbal dengan mudah masuk ke dalam sel dengan cara berdifusi pasif melewati membran sel. Timbal yang berada di dalam sel akan berinteraksi dengan komponen intra sel yang pada akhirnya akan menginduksi badan inklusi di dalam sel (Al Aziz dkk., 2014). Apabila semakin banyak sel yang rusak, akan mengarah pada terjadinya kerusakan jaringan dan akhirnya dapat mengakibatkan kerusakan organ. Paru-paru yang terkena timbal akan berdampak terutama pada septum interalveolaris yang mengandung akumulasi sel mononuclear. Akibat dari invasi sel tersebut menyebabkan septum interalveolaris menebal yang diikuti oleh lumen alveoli yang menjadi lebih kecil dan alveoli tidak teratur atau tidak terorganisir (Onarlioglu *et al.*, 1999). Partikel timbal yang tertimbun secara terus menerus akan mempengaruhi peningkatan jumlah sel radang sehingga menyebabkan penebalan pada dinding alveoli atau peningkatan cairan sitoplasma pada septum interalveolaris atau disebut edema serta terjadinya destruksi septum alveolar (Lenzatti *et al.*, 2011). Selain itu timbal dapat menurunkan kadar antioksidan serta meningkatkan produksi radikal bebas seperti ROS sehingga terjadi stres oksidatif dan peroksidasi lipid (Catala, 2012).

Radikal bebas dapat menyebabkan terjadinya perioksidasi lipid membrane sel dan merusak organisasi membran sel. Membran sel ini sangat penting sebagai reseptor dan fungsi enzim, sehingga terjadinya perioksidasi lipid. Reaksi peroksidasi lipid menyebabkan terjadinya reaksi berantai yang akan menghasilkan

produk akhir seperti *malondialdehyde* (MDA) yang bersifat toksik yang dapat mengakibatkan terjadinya kerusakan sel. *Malondialdehyde* (MDA) adalah produk onday dari peroksidasi lipid yang dapat digunakan sebagai biomarker kerusakan paru-paru. Tingginya kadar MDA menandakan terjadinya peningkatan radikal bebas di dalam tubuh (Suryadinata, 2009). Proses pembentukan radikal bebas dalam tubuh berasal dari reduksi oksidasi biokimiawi yang melibatkan oksigen dan merupakan bagian dari proses metabolisme sel normal. (Widhowati dkk., 2020).

Radikal bebas yang tertimbun dalam tubuh akan memicu akumulasi ROS dalam tubuh yang dapat menimbulkan gangguan kesehatan yang bermanifestasi pada paru-paru seperti, degenerasi, nekrosis, ploriferasi, dan penebalan septum interalveolaris serta kemungkinan adanya infiltrasi sel radang (Berata *et al.*, 2014). Penebalan septum interalveolaris terjadi karena adanya produksi neutrofil dan makrofag yang meningkat (Purnama dkk., 2020). ROS menyebabkan perubahan dinding pembuluh arteri melalui proliferasi sel otot polos dan akan meningkatkan inflamasi. Perkembangan respon inflamasi akan semakin meningkatkan produksi ROS oleh fagositosis (Panth *et al.*, 2016)

Maka dari itu untuk mencegah kerusakan sel atau jaringan secara universal diperlukan antioksidan eksogen, antioksidan eksogen berperan mencegah terjadinya stres oksidatif akibat paparan radikal bebas. Kerja antioksidan yang demikian, dapat dijadikan sebagai agen proteksi dari kerusakan sel atau jaringan, walaupun tubuh memiliki mekanisme untuk menetralkan radikal bebas seperti superoksida dismutase dan glutathione peroksidase yang merupakan antioksidan

utama dalam tubuh. ROS sendiri dapat dicegah dengan antioksidan yang berasal dari tumbuhan lengkuas putih (*Alpinia galanga*) yang hasil skrining fitokimianya mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, tanin, kuinon, steroid dan triterpenoid (Wahidah dkk., 2021). Selain memiliki aktivitas analgetik lengkuas juga memiliki aktivitas antiinflamasi dan antioksidan. Metabolit sekunder pada lengkuas yang diduga memiliki aktivitas antiinflamasi dan antioksidan adalah flavonoid jenis galangin kamferol, kuersetin dan mirisetin, dimana ketiga senyawa ini memiliki efek antioksidan yang sangat baik (Wathoni dkk., 2009). Pencegahan terbentuknya ROS oleh flavonoid dengan cara menghambat kerja enzim xantin oksidase dan *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate* (NADPH) oksidase, serta mengikat logam (Fe^{2+} dan Cu^{2+}) sehingga dapat mencegah reaksi redoks yang dapat menghasilkan radikal bebas (Atmani *et al.*, 2009).

1.6 Hipotesis

Berdasarkan permasalahan dan tujuan penelitian di atas, hipotesis dalam penelitian ini adalah :

Pemberian ekstrak etanol lengkuas (*Alpinia galanga*) dapat mencegah penebalan septum interalveolaris dan diameter lumen alveoli paru-paru mencit (*Mus musculus*) yang dipapar timbal asetat secara oral.