

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Plumbum

Keterlibatan aktivitas manusia terutama dalam proses industrialisasi di abad ke- 19 dan 20 telah mengakibatkan pencemaran lingkungan. Penggunaan logam Plumbum dalam industri menghasilkan polutan yang bersifat merugikan kehidupan biologik. Sumber utama polusi plumbum pada lingkungan berasal dari proses pertambangan, peleburan dan pemurnian logam tersebut, hasil limbah industri dan asap kendaraan bermotor (Kurniawan, 2008).

2.1.1 Sifat Fisik dan Kimiawi Plumbum

Timah hitam yang dalam bahasa ilmiahnya dikenal dengan plumbum masuk dalam kelompok logam golongan IV A pada tabel periodik unsur kimia. Plumbum yang mempunyai nomor atom (NA) 82 dengan bobot atau berat (BA) 207,2 adalah suatu logam berat berwarna kelabu dan lunak dengan titik leleh 327°C dan titik didih 1.620°C. Plumbum menguap dan membentuk oksigen dalam udara yang kemudian membentuk plumbum oksida. Bentuk oksida yang paling umum adalah plumbum (II). Walaupun bersifat lunak dan

lentur, Plumbum sangat rapuh dan mengkerut pada pendinginan, sulit larut dalam air dingin, air panas dan air asam plumbum dapat larut dalam asam nitrit, asam asetat dan asam sulfat pekat. Plumbum di tambahkan pada bahan bakar kendaraan bermotor dalam bentuk senyawa organik *tetraalkylead*, terdiri dari *tetramethyllead (TML)*, *tetraethylead (TEL)* dan campuran alkil *Triethylmethylead*, *diethylmethylead* dan *ethyltrimethylead*. Tidak ada plumbum yang ditambahkan pada bahan bakar solar (diesel) dan minyak tanah. TEL dan TML secara ditambahkan ke dalam bensin sebagai adiktif anti ketukan mesin dan menaikkan angka oktan bensin. TEL berbentuk cairan berat dengan kerapatan 1,659 g/ml, titik didih $200^{\circ}\text{C} = 390^{\circ}\text{F}$ dan larut dalam bensin (Kurniawan, 2008).

2.1.2 Sumber Plumbum

Industri yang berpotensi sebagai sumber pencemaran plumbum adalah semua industri yang memakai plumbum sebagai bahan baku, misalnya (Dietrich, 1982) :

- a. Industri pengecoran maupun pemurnian menghasilkan plumbum konsentrat (*primary lead*), maupun *secondary lead* yang berasal dari potongan logam (*scrap*).
- b. Industri baterai banyak menggunakan *lead antimony alloy* dan *lead oxides* sebagai bahan dasarnya.

- c. *Tetra ethyl lead* dan *tetra methyl lead* banyak dipakai sebagai *anti knock* pada bahan bakar, yaitu mencegah adanya letupan mesin yang dihasilkan oleh campuran gas terbakar karena tekanan tinggi;
- d. Industri kabel memerlukan plumbum untuk melapisi kabel. Saat ini pemakaian plumbum di industri kabel mulai berkurang; dan
- e. Industri kimia ini seringkali dipakai plumbum karena toksisitasnya relatif lebih rendah jika dibandingkan dengan logam pigmen yang lain. Sebagai pewarna merah pada cat biasanya dipakai *red lead*, sedangkan untuk warna kuning dipakai *lead chromate*.

2.1.3 Farmakokinetika Plumbum

Bentuk plumbum yang memasuki tubuh dapat berupa oksida, garam plumbum anorganik dan organik (*tetra ethyl lead*). Plumbum dengan bentuk anorganik masuk dengan jalan absorpsi utama yaitu gastrointestinal dan respirasi, lalu didistribusikan ke jaringan lunak dan dimetabolisme di ginjal. Plumbum yang melalui jalur ini memiliki efek klinis defisit SSP, neuropati perifer, anemia, nefropati.

Plumbum dengan bentuk organik dengan jalan absorpsi utama yaitu, gastrointestinal dan respirasi, kemudian didistribusikan ke jaringan lunak khususnya SSP, lalu proses metabolisme dan ekskresi terjadi dalam urine, feses dan keringat. Plumbum dengan bentuk organik memiliki efek klinis utama ensefalopati.

Farmakokinetika plumbum secara garis besar dapat dijelaskan dalam tabel berikut :

Tabel 1. Toksikologi Senyawa Plumbum (Katzung, 2004).

Bentuk yang Memasuki Tubuh	Jalan Absorpsi Utama	Distribusi	Efek Klinis Utama	Aspek Penting dari Mekanisme	Metabolisme dan Eliminasi
Oksida dan garam Plumbum anorganik	Gastro intestinal dan respiratory	Jaringan lunak, redistribusi ke kerangka (>90% beban tubuh dewasa)	Defisit SSP, neuropati perifer, anemia, nefropati.	Inhibisi enzim, mempengaruhi kation esensial, mengubah struktur membran.	Ginjal (mayor), air susu (minor).
Organik (<i>tetra ethyl lead</i>)	Gastro intestinal dan respiratory	Jaringan lunak, khususnya hati, SSP	Ensefalopati	Dealkalisasi hepatis (cepat) → <i>trialkylmetabolites</i> (lambat) → disosiasi Plumbum	Urine dan feses (mayor); keringat (minor)

2.1.4 Absorpsi, Distribusi dan Ekskresi Plumbum

Absorpsi Plumbum memiliki saluran pernafasan dipengaruhi oleh tiga proses yaitu deposisi, pembersihan mukosiliar, dan pembersihan alveolar. Deposisi terjadi di nasofaring, saluran trakeobronkhial, dan alveolus. Deposisi tergantung pada ukuran partikel plumbum volume pernafasan dan daya larut. Partikel yang lebih besar banyak di deposit pada saluran pernafasan bagian atas dibanding partikel yang lebih kecil.

Pembersihan mukosiliar membawa partikel di saluran pernafasan bagian atas ke nasofaring kemudian ditelan. Rata-rata 10% plumbum yang terinhalasi diabsorpsi melalui paru-paru, dan sekitar 5-1,0% dari yang

tertelan diabsorpsi melalui saluran cerna. Fungsi pembersihan alveolar adalah membawa partikel ke eskalator mukosiliar, menembus lapisan jaringan paru kemudian menuju kelenjar limfe dan aliran darah. Sebanyak 30-40% plumbum yang diabsorpsi melalui saluran pernapasan akan masuk ke aliran darah. Masuknya plumbum ke aliran darah tergantung pada ukuran partikel daya larut, volume pernafasan dan variasi faal antar individu. Plumbum yang diabsorpsi diangkut oleh darah ke organ-organ tubuh sebanyak 95% plumbum dalam darah diikat oleh eritrosit. Sebagian plumbum plasma dalam bentuk yang dapat berdifusi dan diperkirakan dalam keseimbangan dengan *pool* plumbum tubuh lainnya. Yang dibagi menjadi dua yaitu ke jaringan lunak (sumsum tulang, sistem saraf, ginjal, hati) dan ke jaringan keras (tulang, kuku, rambut, gigi) (Palar, 2004).

Gigi dan tulang panjang mengandung plumbum yang lebih banyak dibandingkan tulang lainnya. Pada gusi dapat terlihat *lead line* yaitu pigmen berwarna abu abu pada perbatasan antara gigi dan gusi. Hal itu merupakan ciri khas keracunan plumbum. Pada jaringan lunak sebagian Plumbum disimpan dalam aorta, hati, ginjal, otak, dan kulit. Plumbum yang ada di jaringan lunak bersifat toksik. Ekskresi plumbum melalui beberapa cara, yang terpenting adalah melalui ginjal dan saluran cerna. Ekskresi plumbum melalui urine sebanyak 75 - 80%, melalui feces 15% dan lainnya melalui empedu, keringat, rambut, dan kuku. Ekskresi plumbum melalui saluran cerna dipengaruhi oleh saluran aktif dan pasif kelenjar saliva, pankreas dan kelenjar lainnya di dinding usus, regenerasi sel epitel, dan ekskresi empedu. Sedangkan proses ekskresi plumbum

melalui ginjal adalah melalui filtrasi glomerulus. Kadar plumbum dalam urine merupakan cerminan pajanan baru sehingga pemeriksaan plumbum urine dipakai untuk pajanan okupasional (Northberg, 1998).

2.1.5 Bahaya Plumbum bagi Kesehatan

Munculnya gejala klinis dari kasus keracunan plumbum memerlukan waktu beberapa jam, hari atau minggu setelah kontak dengan plumbum. Pada keadaan akut, sering tidak tertolong karena kematian terjadi sangat mendadak setelah gejala klinis muncul. Kerusakan organ dapat terjadi dalam waktu 12-24 jam tubuh ketika plumbum masuk secara langsung berupa induksi. Efek-efek plumbum terhadap kesehatan dapat dijelaskan secara rinci sebagai berikut (Palar, 2004).

a. Efek terhadap terjadinya anemia

secara biokimiawi, keracunan plumbum dapat menyebabkan :

1) peningkatan produksi ALA (*Amino Levulinic Acid*)

plumbum akan menghambat enzim hemesintetase, yang mengakibatkan penurunan produksi heme. Penurunan produksi heme ini meningkatkan aktivitas ALA sintetase, dan produksi ALA pada urin meningkat;

2) Peningkatan *Protoporphirin*

perubahan protoporphirin IX menjadi heme, akan terhambat oleh plumbum. Hal ini akan menyebabkan terjadinya akumulasi dari protoporphirin IX pada plasma dan feses; dan

3) Peningkatan *Koproporphirin*

akumulasi dari protoporphirin akan meningkatkan akumulasi dari koproporphirin III pada urin dan feses.

b. Efek terhadap sistem saraf pusat

Susunan saraf merupakan jaringan yang paling sensitif terhadap keracunan plumbum. Paparan tinggi dengan kadar plumbum darah di atas 80 µg/dl dapat terjadi ensefalopati. Ensefalopati merupakan bentuk keracunan plumbum yang sangat buruk dengan sindrom gejala neurologis yang berat. Terjadi kerusakan pada arteriol dan kapiler yang mengakibatkan oedema (adanya cairan) otak, meningkatnya tekanan cairan serebrospinal, degenerasi neuron dan perkembangbiakan sel glia. Kerusakan dapat pula mengenai saraf kranial, kadar plumbum dalam darah 1–18 µg/dl menyebabkan gangguan pendengaran tipe sensorineural.

c. Efek terhadap ginjal

Keracunan berat plumbum akan menyebabkan penyakit renal progresif. Kerusakan ginjal berupa fibrosis interstitialis kronis, degenerasi tubuler, dan perubahan vaskuler pada arteri kecil dan arteriol. Ditemukan gambaran khas, yaitu penuhnya badan inklusi intranuklear pada sel dinding tubulus. Badan inklusi merupakan kompleks protein plumbum yang kemudian diekskresi melalui urine.

d. Efek terhadap sistem kardiovaskular

Pada keracunan plumbum akut beberapa pasien menderita kolik yang disertai peningkatan tekanan darah. Perubahan elektro kardiografi dijumpai pada 70 % penderita dengan gejala umum berupa takikardia, disritmia atrium.

i. Efek terhadap sistem reproduksi

Plumbum dapat menembus jaringan plasenta sehingga menyebabkan kelainan pada janin. Peningkatan kasus infertil (wanita dan pria), abortus spontan, gangguan haid dan bayi lahir mati pada pekerja perempuan yang terpajan plumbum telah dilaporkan sejak abad 19. Dampak plumbum terhadap kesehatan manusia secara garis besar dapat dilihat pada tabel berikut (Tabel 2).

Tabel 2. Dampak Plumbum terhadap Kesehatan (Fardiaz, 2001).

Kadar Plumbum (µg/dl)	Dampak Kesehatan Anak	Dampak Kesehatan Dewasa
0 – 10	Penurunan tingkat kecerdasan, dan gangguan pertumbuhan tulang	-
10 – 30	Gangguan metabolisme vit. D penurunan tingkat kecerdasan, dan gangguan pertumbuhan tulang	Gangguan sistolik tekanan darah, dan gangguan protoporphyrin eritrosit
30-50		Gangguan SSP, infertilitas (pada pria), dan anemia
50-100	Gangguan sintesis Hb, dan anemia	
100>	Gangguan ginjal, dan gangguan SSP	Gangguan sintesis Hb
	Kematian	Kematian

2.1.6 Penatalaksanaan Keracunan Plumbum

Di Amerika Serikat, sekitar 99% anak keracunan plumbum lebih banyak diidentifikasi melalui uji tapis dibanding melalui uji klinis berdasarkan gejala. Uji tapis dilakukan terhadap kelompok populasi risiko tinggi. Hasil BLL (*Blood Lead Level*) uji tapis $>10 \mu\text{g}/\text{dL}$ memerlukan pemeriksaan ulangan untuk kepentingan diagnosis dan menentukan intervensi yang tepat. Saat pemeriksaan ulangan BLL tergantung terhadap kadar inisial plumbum (Lubis *et al.*, 2013).

Jika pada pemeriksaan kedua BLL meningkat, diperlukan pemeriksaan lanjutan sesuai karena kompetisi antara plumbum dengan besi, diperlukan pola makan sehat mengandung cukup besi. Kebutuhan besi bervariasi sesuai umur, mulai dari 6 mg/hari pada bayi sampai 12 mg/hari pada remaja. Anak yang secara biokimia menderita defisiensi besi, harus mendapat terapi besi dengan dosis 5-6 mg/ kgBB selama tiga bulan. Pemberian preparat besi tidak dilakukan bersamaan dengan pemberian agen kelasi plumbum, karena agen kelasi plumbum akan membuat besi menjadi tidak diserap tubuh. Sebaiknya preparat besi pada anak keracunan plumbum menurunkan BLL, tetapi tidak bermanfaat pada fungsi kognitif, perilaku dan neuromotorik.

Studi di Bangalore India menghasilkan penurunan kadar plumbum anak dengan BLL $\geq 10 \mu\text{g}/\text{dL}$ setelah fortifikasi besi selama enam hari perminggu dalam enam bulan. Anak dengan BLL lebih dari 20 mcg/dL harus dievaluasi neurologis untuk mengidentifikasi kemungkinan

keterlambatan pertumbuhan. Anak dengan abnormalitas neurologi harus menjalani tes neuropsikologi formal. Evaluasi lingkungan tempat tinggal dan sosioekonomi dilakukan melalui edukasi reduksi faktor risiko dan menghindari sumber plumbum. Anak dengan BLL ≥ 45 $\mu\text{g/dL}$ memerlukan terapi kelasi. Ada empat macam obat sebagai agen kelasi, yaitu asam 2,3-dimer-kaptosuksinat (suksimer), CaNa_2EDTA (*versenate*), dimerkaprol/*British antilewisite* (BAL), dan penisilamin (Lubis *et al.*, 2013).

2.2 Dampak Plumbum terhadap Ginjal

Gambaran Histologi ginjal normal, menunjukkan gambaran glomerulus, setiap nefron terdiri atas bagian yang melebaryakni korpuskel renalis, tubulus kontortus proksimal, segmen tipis, dan tebal ansa henle, tubulus kontortus distal, dan duktus koligentes (Junquiera *et al.*, 2007). Hasil penelitian Hariono (2005) dengan pemberian 0,5 g Pb asetat netral/kgBB/oral/hr pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) selama 16 minggu terjadi penurunan BB yang signifikan ($P < 0,05$). Begitu juga rata-rata berat absolut hati, ginjal, dan limpa terjadi penurunan yang signifikan dibandingkan kelompok kontrol (Hariono, 2005). Pada penelitian tersebut juga dihasilkan kadar plumbum dalam ginjal lebih tinggi dari hati dan limpa. Hal ini dapat menyebabkan ginjal lebih beresiko daripada jaringan tubuh lain (Hariono, 2005). Plumbum yang terakumulasi ke ginjal dapat merusak ginjal, kerusakan yang dapat terjadi pada ginjal berupa pelebaran lumen,

akumulasi sel debris dalam lumen, vakuolisasi lumen tubulus, pelebaran ruang bowman, degenerasi hiperplasia, perdarahan dan benda-benda inklusi (Anggraini, 2008).

2.3 Kitosan

2.3.1 Sumber Kitosan

Kitosan adalah turunan kitin yang diisolasi dari kulit udang, rajungan, kepiting, dan kulit serangga lainnya. Kitosan merupakan kopolimer alam berbentuk lembaran tipis, tidak berbau, berwarna putih (Rismana, 2003).

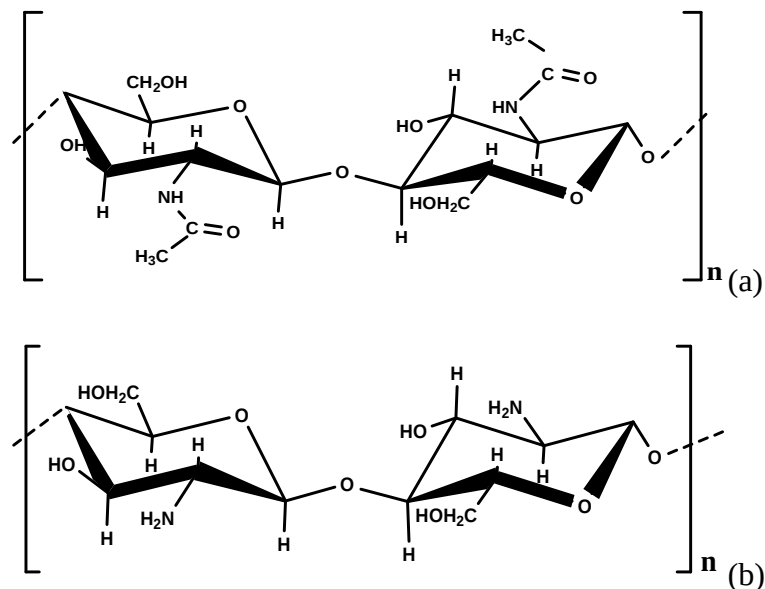
Sumber utama pembuatan serbuk kitosan adalah kitin merupakan bahan yang dapat diperoleh dari proses pengolahan limbah industri perikanan, seperti kulit udang, kulit dan kepala kepiting. Semakin banyak gugus asetil yang hilang dari polimer kitin, semakin kuat interaksi ikatan hidrogen dan ion dari kitosan. Sehingga kitosan bermuatan positif, berlawanan dengan polisakarida alam lainnya (Prayudi, 2000).

2.3.2 Struktur Kimia Kitosan

Secara struktur kimia, kitosan adalah kitin yang telah mengalami deasetilasi (kehilangan gugus asetil), Adanya gugus amina ini menjadikan kitosan bermuatan parsial positif kuat. Hal ini menyebabkan kitosan dapat larut dalam larutan asam sampai netral.

Selain itu, muatan positif tersebut menyebabkan kitosan dapat menarik molekul-molekul yang bermuatan parsial negatif seperti minyak, lemak, logam berat dan protein (Ronaldo, 2006).

Kitin merupakan golongan homopolisakarida yang mempunyai berat molekul tinggi dan merupakan polimer linier dari N-asetil-D-glukosamin yang dirangkai oleh ikatan β (1,4) dengan komposisi molekul $[(C_8H_{13}NO_5)_n]$. Sedangkan kitosan adalah N-deasetilasi turunan kitin dengan komposisi molekul $[(C_6H_{11}NO_4)_n]$ (Chandumpai, 2004). Struktur kitin dan kitosan keduanya identik dengan struktur molekul selulosa dimana ikatan yang terjadi antar monomernya terangkai dengan ikatan glikosida pada posisi β (1,4). Perbedaan ikatan ketiga senyawa polimer tersebut adalah gugus hidroksil pada atom karbon nomor 2, pada kitin digantikan oleh gugus asetamida ($NHCOCH_3$). Dalam molekul kitosan pada posisi tersebut ditempati oleh gugus amina. Kitin direaksikan dengan larutan NaOH 50% selama 4 jam pada suhu 100 °C dengan perbandingan 1:10 (b/v) (Kusumawati, 2006).

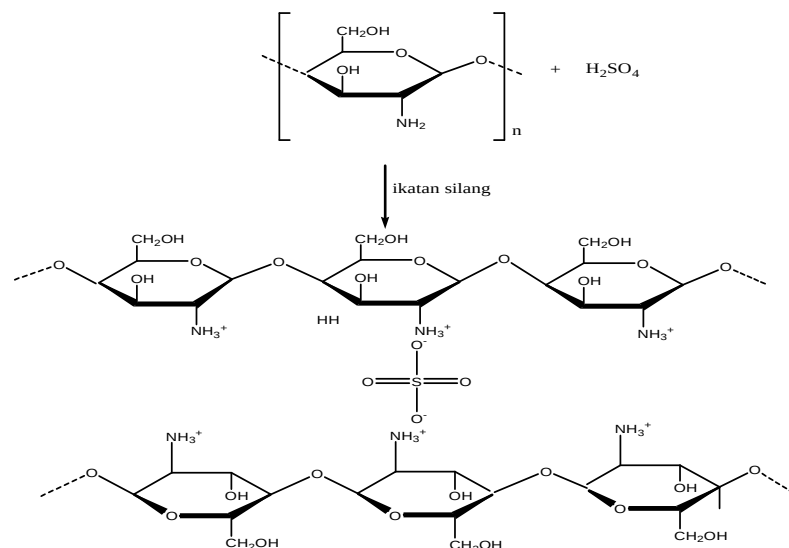


Gambar 1. Struktur Kitin (a) dan Kitosan (b) (Kristbergsson *et al.*, 2002).

Parameter yang penting dalam sifat fisika-kimia kitosan adalah derajat deasetilasi dan berat molekul. Derajat deasetilasi kitosan dapat ditentukan dengan metode spektroskopi. Jika derajat deasetilasi (DD) adalah 50% atau lebih maka produk dapat disebut kitosan (Rinaudo, 2006).

Sulfat (SO_4)²⁻ merupakan anion yang dapat membentuk ikatan silang pada rantai polimer kitosan sehingga akan menghasilkan suatu rantai polimer jaringan tiga dimensi dengan ikatan kimianya terdapat diantara rantai. Asam oksalat merupakan asam organik yang relatif kuat, lebih kuat dibanding asam asetat. Kemiripan struktur anion oksalat (C_2O_4)²⁻ dengan struktur anion sulfat (SO_4)²⁻, diharapkan dapat membentuk ikatan silang antara rantai polimer kitosan. Proses pembentukan ikatan

silang oleh sulfat pada polimer kitosan yang digambarkan oleh (Mukoma *et al*,1995) sebagai berikut :



Gambar 2. Proses pembentukan ikatan silang oleh anion sulfat pada membran kitosan (Mukoma, *et al.*, 2004).

Pada proses pencampuran kitosan dengan resin akrilik dapat melalui proses adsorpsi. Sesuai dengan jenis ikatan yang ada antara bahan yang diadsorpsi dan adsorbennya, dapat dibedakan antara adsorpsi fisika dan adsorpsi kimia. Adsorpsi fisika adalah interaksi Van der Waals antara adsorben dengan adsorbat, sedangkan adsorpsi kimia adalah interaksi antara elektron-elektron pada permukaan adsorben dengan molekul-molekul adsorbat membentuk ikatan yang lebih kuat dibandingkan dengan adsorpsi fisika (Kumar *et al.*, 2005).

2.3.3 Penggunaan Kitosan

Kitosan bersifat polielektrolit kation yang dapat mengikat logam berat, sehingga dapat berfungsi sebagai adsorben terhadap logam berat dalam

air limbah. Prinsip dasar dalam mekanisme pengikatan antara kitosan dan logam berat yang terkandung dalam limbah cair adalah prinsip penukaran ion. Gugus amina khususnya nitrogen dalam kitosan akan beraksi dan mengikat logam dari persenyawaan limbah cair. Kitosan sebagai polimer kationik yang dapat mengikat logam dimana gugus amino yang terdapat pada kitosan berikatan dengan logam dapat membentuk ikatan kovalen. Gaya yang bekerja yaitu gaya Van der Waals, gaya elektrostatik, ikatan hidrogen dan ikatan kovalen. Standarisasi penyerapan limbah logam dengan kitosan sebesar $\geq 70\%$ (Margnarof, 2003). Aplikasi sifat-sifat kitosan meliputi kemampuan memperkuat ketahanan tubuh, antibakteri, antiinflamasi, antioksidan dan antikarsinogenik (Kumar *et al.*, 2005).

Tabel 3. Pemanfaatan Kitosan pada Beberapa Industri (Fernandez-Kim, 2004).

Industri	Manfaat
Industri pengolahan limbah	Penyerap ion logam, koagulan, protein, asam amino, dan bahan pencelup.
Industri makanan	Pengawet, penstabil makanan, penstabil warna, bahan pengental.
Industri pertanian	Pupuk, pelindung biji.
Industri Kesehatan	Penyembuh luka dan tulang, pengontrol kolesterol darah, kontak lensa, penghambat plak gigi.
Kosmetik	Pelembab (moisturizer), krem wajah, tangan dan badan
Bioteknologi	Dapat menjadi immobilisasi enzim, <i>chromatography</i> , penyembuh sel

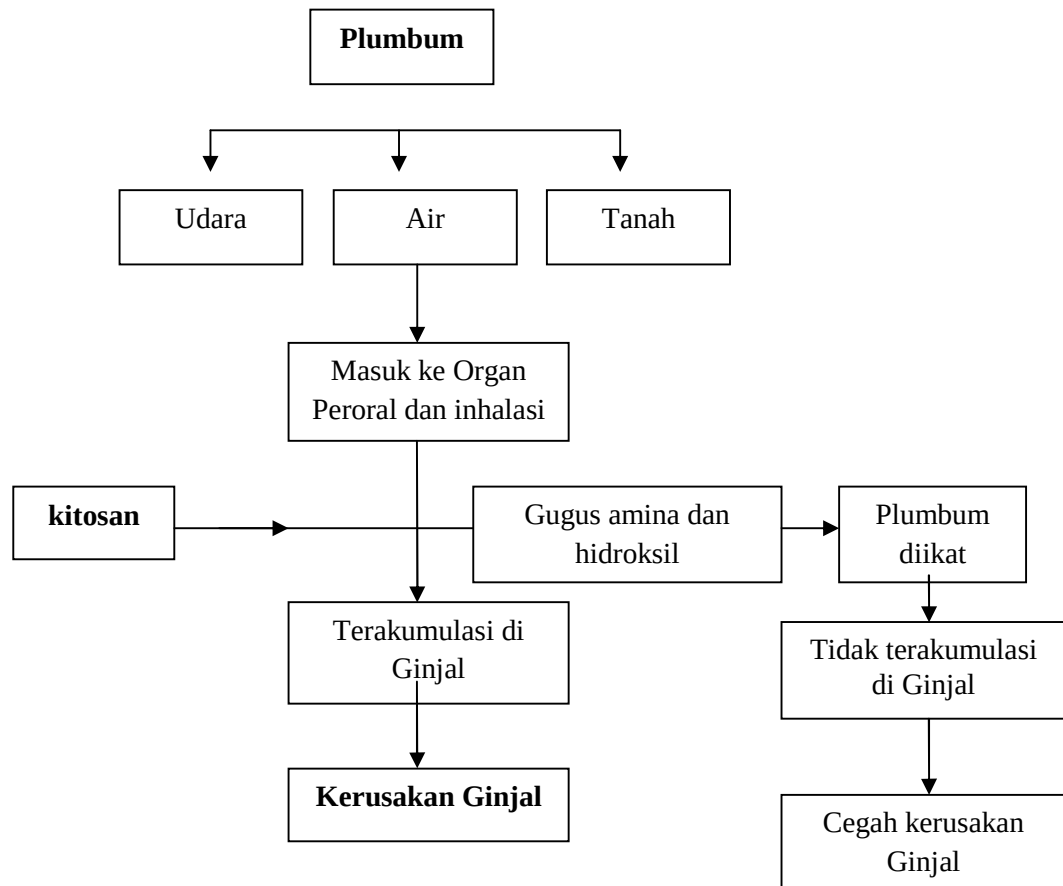
2. 4 Kerangka Penelitian

2.4.1 Kerangka Teori

Plumbum adalah logam berat yang dapat ditemukan di air, udara maupun tanah. Pencemaran plumbum saat ini meningkat. Sesuai dengan aktivitas manusia yang padat. Plumbum masuk kedalam organ dapat melalui per oral dan inhalasi, yang kemudian akan terakumulasi kedalam organ khususnya ginjal karena ginjal sebagai tempat sekresi plumbum di dalam tubuh.

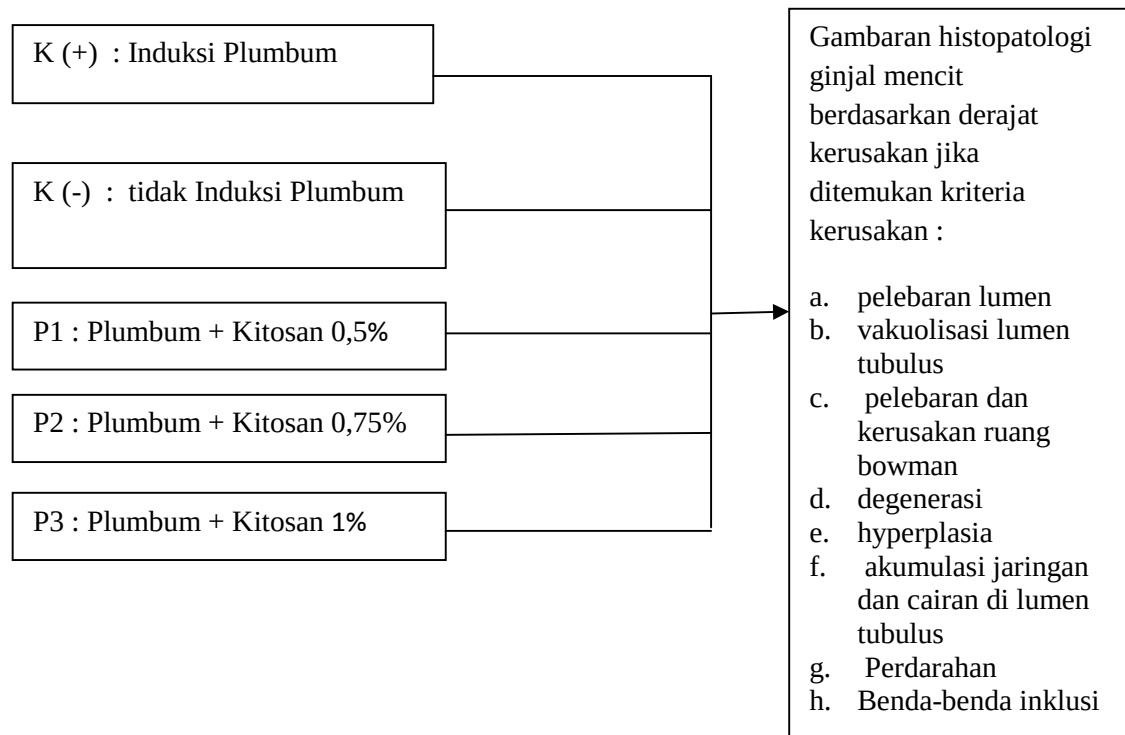
Plumbum yang terakumulasi ke ginjal dapat merusak ginjal, kerusakan yang dapat terjadi pada ginjal berupa pelebaran lumen, akumulasi sel debris dalam lumen, vakuolisasi lumen tubulus, pelebaran dan kerusakan ruang bowman, degenerasi, hiperplasia, perdarahan, akumulasi cairan dan jaringan di lumen tubulus dan benda--benda inklusi (Anggraini, 2008).

Plumbum yang kemudian diekskresi melalui urine. Kerusakan pada ginjal mengakibatkan biaya perawatan mahal dikarenakan pemeliharaan ginjal dengan dialisa membutuhkan biaya yang besar dan bersifat seumur hidup. Sehingga diperlukan alternatif untuk mencegah kerusakan ginjal karena paparan plumbum yaitu kitosan. Kitosan mampu mengangkat logam berat seperti plumbum dan tidak memiliki efek samping karena ikatan kimiawinya cenderung stabil.



Gambar 3. Kerangka Teori

2.4.2 Kerangka Konsep



Gambar 4. Kerangka Konsep

2.5 Hipotesis

Ho :

1. Kitosan tidak memiliki efek protektif terhadap gambaran histopatologi mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi plumbum Asetat.
2. Tidak terdapat pengaruh terhadap pemberian dosis bertingkat kitosan terhadap gambaran histopatologi ginjal mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi plumbum asetat

Ha :

1. Kitosan memiliki efek protektif terhadap gambaran histopatologi mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi plumbum Asetat.
2. Terdapat pengaruh terhadap pemberian dosis bertingkat kitosan terhadap gambaran histopatologi ginjal mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi plumbum asetat