

**PENGARUH INDUKSI PLUMBUM ASETAT TERHADAP MEMORI
KERJA TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus* L.)
GALUR *Sprague dawley***

(Skripsi)

**Oleh
Azrie Izzatul Jannah**



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2017**

**PENGARUH INDUKSI PLUMBUM ASETAT TERHADAP MEMORI
KERJA TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus* L.)
GALUR *Sprague dawley***

**Oleh
Azrie Izzatul Jannah**

**Skripsi
Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar
SARJANA KEDOKTERAN
Pada
Fakultas Kedokteran
Universitas Lampung**



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2017**

ABSTRACT

THE EFFECT OF LEAD ACETATE INDUCTION TOWARDS WORKING MEMORY OF MALE RAT (*Rattus novergicus*) STRAINS *Sprague dawley*

By

Azrie Izzatul Jannah

Background: Besides developing economic sector, industrial development in Indonesia could results in environment pollution. One of the industrial residual product is lead. Lead is one kind of heavy metal and neurotoxic which could causing impairment of working memory. This study aims to determine the effect of lead acetate induction towards working memory of male rat (*Rattus novergicus*) strains *Sprague dawley*.

Methods: This study used 24 male rats (*Rattus norvegicus*) strains *Sprague dawley* aged 2-3 months that were divided into 4 groups induced by lead acetate for 7 days. The control group (K) that does not get induced by lead acetate, group 1 induced by 50 mg/kg lead acetate (P1), group 2 induced by 100 mg/kg lead acetate (P2), and group 3 induced by 200 mg/kg lead acetate (P3). Working memory assessed using Radial Arm Maze with prior exercise 2 times for 2 days. The results were counted as *percentage* of correct choices as the number of arms and analyzed using Kruskal Wallis test.

Results: The results of the average number of working memories are K: 79.1%, P1: 62.5%, P2: 60.4%, P3: 45.8%. The result obtains significant influence with p value=0.010.

Conclusion: Induction of lead acetate affecting the working memory of male rat (*Rattus norvegicus*) strains *Sprague dawley*.

Keywords: Lead, Radial Arm Maze, Working Memory

ABSTRAK

PENGARUH INDUKSI PLUMBUM ASETAT TERHADAP MEMORI KERJA PADA TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) GALUR *Sprague dawley*

Oleh

Azrie Izzatul Jannah

Latar belakang: Perkembangan industri di Indonesia selain mengembangkan sektor ekonomi juga dapat memberikan dampak negatif seperti pencemaran lingkungan. Salah satu produk sampingan pabrik yang mencemari lingkungan adalah plumbum. Plumbum merupakan logam berat dan neurotoksik yang dapat menurunkan memori kerja. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh induksi plumbum asetat terhadap memori kerja tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) galur *Sprague-dawley*.

Metode: Penelitian ini menggunakan 24 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague-dawley* berusia 2-3 bulan terbagi ke dalam 4 kelompok yang diinduksi dengan plumbum asetat selama 7 hari, yaitu kelompok kontrol (K), kelompok perlakuan 1 dosis 50 mg/kg (P1), kelompok perlakuan 2 dosis 100 mg/kg (P2) dan kelompok perlakuan 3 dosis 200 mg/kg (P3). Memori kerja dinilai menggunakan alat *Radial Arm Maze* dengan latihan 2 kali selama 2 hari. Data yang didapatkan merupakan persentase jumlah lengan yang benar dimasuki tikus dan dianalisis menggunakan uji Kruskal Wallis.

Hasil penelitian: Hasil rerata nilai memori kerja pada K: 79,1%, P1: 62,5%, P2: 60,4%, P3: 45,8% didapatkan pengaruh yang bermakna dengan nilai $p=0.010$.

Simpulan: Induksi plumbum asetat dapat mempengaruhi memori kerja tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague-dawley*.

Kata kunci: Memori Kerja, Plumbum, *Radial Arm Maze*

Judul Skripsi : **PENGARUH INDUKSI PLUMBUM ASETAT
TERHADAP MEMORI KERJA TIKUS PUTIH
JANTAN (*Rattus norvegicus* L.) GALUR
*Sprague dawley***

Nama Mahasiswa : **Azrie Izzatul Jannah**

No. Pokok Mahasiswa : **1318011030**

Program Studi : **Pendidikan Dokter**

Fakultas : **Kedokteran**



MENYETUJUI
Komisi Pembimbing

A.

dr. Susianti, S.Ked., M.Sc.
NIP 19780805 200501 2 003

Syazill Mustofa

dr. Syazill Mustofa, S.Ked., M.Biomed
NIP 19830713 200312 1 003



MENGETAHUI

Dekan Fakultas Kedokteran

Muhartono

Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes., Sp.PA
NIP 19701208 200112 1 001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua

: dr. Susianti, S.Ked., M.Sc.

Sekretaris

: dr. Syazili Mustofa, S.Ked., M.Biomed

Penguji

Bukan Pembimbing : Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes., Sp.PA

2. Dekan Fakultas Kedokteran

Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes., Sp.PA

NIP 19701208 200112 1 001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 07 Februari 2017

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, bahwa:

1. Skripsi dengan judul, "PENGARUH INDUKSI PLUMBUM ASETAT TERHADAP MEMORI KERJA TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus novergicus*) GALUR *Sprague dawley*" adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara yang tidak sesuai dengan tata etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau yang dikenal plagiarisme.
2. Hak intelektualitas atas karya ilmiah diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila dikemudian hari ditemukan adanya ketidakbenaran , saya bersedia menerima akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, Februari 2017



pernyataan,

Azrie Izzatul Jannah

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Bandung, 7 September 1996, anak tertua dari empat bersaudara, dari Bapak Selamat dan Ibu Iceu Herniaty. Penulis memiliki tiga adik laki-laki yaitu Badar Jaisyi Muhammad, Ahmad Zaady Tsabit Imaana, dan Ahdaf Ribath Aqimulhaq.

Penulis menempuh pendidikan Sekolah Dasar (SD) di SDIT Bina Insani Waringin Kurung pada tahun 2002-2008. Selanjutnya, penulis melanjutkan pendidikan Sekolah Menengah Pertama (SMP) di SMPI Nurul Fikri Boarding School Anyer dan selesai pada tahun 2011. Kemudian, penulis melanjutkan pendidikan Sekolah Menengah Atas (SMA) di SMAN 1 Kota Serang sampai tahun 2013.

Pada tahun 2013, penulis mengikuti jalur tertulis Seleksi Bersama Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SBMPTN) dan terdaftar sebagai mahasiswa di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Selain menjadi mahasiswa, penulis aktif dalam organisasi PMPATD Pakis Rescue Team dan Forum Studi Islam (FSI) Ibnu Sina sampai dengan periode 2014-2015.

SANWACANA

Puji syukur Penulis ucapkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa, karena atas rahmat dan hidayah-Nya skripsi ini dapat diselesaikan. Shalawat serta salam semoga selalu tercurahkan kepada Nabi Muhammad S.A.W.

Skripsi dengan judul “Pengaruh Induksi Plumbum Asetat Terhadap Memori Kerja Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus novergicus*) Galur *Sprague dawley*” adalah salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana Kedokteran di Universitas Lampung.

Dalam kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Hasriadi Mat Akin, M.P., selaku Rektor Universitas Lampung;
2. Dr. dr. Muhartono, S. Ked., M.Kes., Sp.PA., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dan juga selaku Penguji Utama. Terimakasih atas kebaikan hatinya, kesabaran dan kesediaannya memberikan masukan, ilmu, dan saran-saran agar skripsi ini menjadi lebih baik;
3. dr. Susianti, M.Sc, selaku Pembimbing Utama. Terima kasih atas kebaikan hati, kesabaran, dan kesediaannya untuk meluangkan waktunya dalam memberikan ilmu, bimbingan, saran, kritik, nasehat, dan motivasi dalam

proses penyusunan dan penyelesaian skripsi ini serta selama penulis menjadi mahasiswa;

4. dr. Syazili Mustofa, M.Biomed., selaku Pembimbing Kedua. Terima kasih atas kebaikan hatinya, kesabaran, dan kesediannya untuk meluangkan waktunya dalam memberikan ilmu, bimbingan, saran, kritik, nasehat, dan motivasi selama proses penyusunan dan penyelesaian skripsi ini;
5. dr. Anggraeni Janar Wulan, M.Sc., selaku Pembimbing Utama yang selalu bersedia meluangkan waktu dan kesediaannya untuk memberikan bimbingan, kritik, saran serta nasihat yang bermanfaat dalam proses penyelesaian skripsi ini.
6. dr. Oktadoni Saputra, M.MedEd., selaku Pembimbing Kedua. Terima kasih atas kebaikan hatinya, kesabaran, dan kesediannya untuk meluangkan waktunya dalam memberikan ilmu, bimbingan, saran, kritik, selama proses penyusunan dan penyelesaian skripsi ini;
7. Dr. dr. Asep Sukohar, M.Kes., selaku Pembimbing Akademik atas bimbingan, pesan dan nasehat yang telah diberikan selama ini;
8. Seluruh Dosen FK Unila atas ilmu yang telah diberikan kepada penulis untuk menambah wawasan keilmuannya yang menjadi landasan dalam mencapai cita-cita;
9. Seluruh Staf TU, Administrasi, dan Akademik FK Unila, serta pegawai yang telah memberikan semangat, motivasi dan membantu dalam proses penyusunan dan penyelesaian skripsi ini serta selama menjadi mahasiswa FK Unila;

10. Abinda Selamat terkasih. Terima kasih atas do'a, kasih sayang, dan dorongan yang tiada hentinya. Terima kasih telah menjadi sosok ayah yang terbaik, selalu menjaga, menguatkan, tidak lelah percaya pada kemampuan ananda, dan menjadi inspirasi terbesar meraih cita-cita;
11. Umina Iceu Herniaty tercinta. Terima kasih atas do'a, cinta, pelukan, rihdo, dan dukungan yang tiada hentinya. Terima kasih telah mengantarkan ananda ke dunia ini dan menjadi ibu terbaik dan selalu menjadi sahabat terbaik dalam berbagi, membimbing, menasehati, mendukung, dan menginspirasi untuk selalu menjadi lebih baik;
12. Abang Badar Jaisyi Muhammad, Mas Adik Ahmad Zaady Tsabit Imaana, dan Adek Ahdaf Ribath Aqimulhaq. Terima kasih karena terlahir sebagai adik laki-laki dan menjadikan kakak putri tunggal paling bahagia di dunia;
13. Sahabat seumur baterai Hp dunia akhirat Destika Sari. Terima kasih atas semua petualangan yang kita bagi dan selalu menjadi pengingat disaat iman sedang dibawah roda;
14. Keluarga terkasih baik di Tangerang, di Tasik, di Bogor, dan di Jakarta yang tidak henti mendoakan dan mendukung penulis. Terutama Emak Sarwi, Mamah Enay, Ami Ihsan, Amah Encu, Amah Ajeng, Amah Yanah, Amah Kiyah, Uwa Mirah, Teh Virna, Aa Sandi, dan juga Bunda Lela;
15. Nenek Yulinar dan keluarga yang senantiasa mendukung dan mendoakan penulis selama masa perkuliahan;
16. Sahabat sejak kecil Anita Fitriyani. Terima kasih atas segala dukungan dan do'anya;

17. Laras, Simas, Oci, Dessy, Destika, Eka, teman-teman lingkaran surga yang selalu mengingatkan pada kebaikan;
18. Orang-orang terkasih, Ika, Ayu, Fijay, Ara, Ria, Ata, Ayang, Bunga, Intan, terima kasih atas doa dan semangat yang diberikan;
19. Teman-teman angkatan 2013 yang tidak bisa saya sebutkan satu per satu, terima kasih atas kebersamaan yang terjalin selama ini;
20. Semua yang telah membantu dan terlibat dalam penyusunan skripsi ini yang tidak bisa disebutkan satu per satu, terima kasih atas doa dan dukungannya.

Akhir kata, penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Akan tetapi, sedikit harapan semoga skripsi yang sederhana ini dapat berguna dan bermanfaat bagi kita semua. Amin.

Bandar Lampung, Februari 2017

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
 BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
 BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Tinjauan Pustaka	6
2.1.1 Plumbum	6
2.1.2 Memori Kerja dan Hippocampus	11
2.2 Kerangka Penelitian	
2.2.1 Kerangka Teori	16
2.2.2 Kerangka Konsep	19
2.3 Hipotesis	19
 BAB III METODE PENELITIAN	
3.1 Jenis dan Desain Penelitian	20
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	20
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	20
3.4 Kelompok Perlakuan	21
3.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	22
3.6 Variabel Penelitian	22
3.7 Definisi Operasional	23
3.8 Alat dan Bahan Penelitian	23
3.8.1 Alat	23
3.8.2 Bahan	24
3.9 Prosedur	25
3.9.1 <i>Ethical Clearance</i>	25
3.9.2 Pengadaan Hewan Coba	25
3.9.3 Pengadaan RAM	25
3.9.4 Pembagian Kelompok	26
3.9.5 Perlakuan	26

3.10 Pengumpulan Data.....	29
3.11 Analisis Data.....	30
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	
4.1 Gambaran Umum Penelitian	31
4.2 Hasil Penelitian	31
4.2.1 Analisis Bivariat	32
4.3 Pembahasan	34
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	
5.1 Kesimpulan	38
5.2 Saran	38
DAFTAR PUSTAKA	39
LAMPIRAN	46

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
Tabel 1. Tipe Keracunan Pb	8
Tabel 2. Definisi Operasional	23
Tabel 3. <i>Hasil Pengukuran Memori Kerja</i>	31
Tabel 4. Hasil Uji Normalitas Data	32
Tabel 5. Hasil Uji Mann Whitney	33

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
Gambar 1. Mekanisme Terjadinya Stres Oksidatif Akibat Logam Berat	10
Gambar 2. Hippocampus Manusia	16
Gambar 3. Hippocampus Tikus	16
Gambar 4. Kerangka Teori	18
Gambar 5. Kerangka Konsep	19
Gambar 6. <i>Radial Arm Maze</i>	26
Gambar 7. Skema Perlakuan	29

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
Lampiran 1. Data Hasil Penelitian	46
Lampiran 2. Analisis Bivariat	47
Lampiran 3. Dokumentasi Penelitian	59
Lampiran 4. Persetujuan Etik	61

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Indonesia merupakan salah satu negara dengan penduduk terbanyak di dunia. Menurut sensus yang dilakukan Badan Pusat Statistik (BPS) tahun 2010 diketahui penduduk Indonesia, termasuk penghuni tidak tetap, berjumlah 237.641.326 jiwa (BPS, 2012). Sebagai negara berkembang Indonesia tentu berusaha untuk memajukan ekonomi negara dan salah satu sektor yang berkontribusi adalah industri non-migas (Kemenperin, 2014).

Perkembangan pada sektor industri memang membantu pembangunan ekonomi namun juga dapat memberi dampak negatif terhadap lingkungan dan kesehatan. Salah satu produk sampingan pabrik yang dapat mencemari lingkungan adalah logam berat. Logam berat tidak dapat disintesis atau dihancurkan dalam tubuh manusia. Logam-logam ini dapat masuk ke dalam tubuh manusia melalui air yang diminum, makanan, melalui proses penguraian senyawa yang mengandung logam, maupun melalui udara yang dihirup (Sembel, 2015). Contoh unsur logam berat antara lain merkuri (Hg), kadmium (Cd), argentium (Ag), nikel (Ni), plumbum (Pb), arsenik (As), khromium (Cr), selenium (Sn), dan zinc (Zn) (Sudarmaji *et al.*, 2006).

Plumbum (Pb) atau timbal termasuk golongan logam pasca transisi. Logam ini memiliki nomor atom 82, berbentuk logam lembut, stabil, memiliki densitas tinggi, tahan korosi, konduktivitas lemah, serta terdapat bebas secara alami dalam bumi (Sembel, 2015). Pb merupakan salah satu sumber pencemar kimia yang memiliki dampak bagi kesehatan dan menentukan kualitas kimiawi udara (Kemenkes, 2011). Pencemaran lingkungan oleh Pb bersumber dari eksposur limbah industri, minuman keras yang tidak terdaftar, dan pembakaran bensin yang tidak sempurna. Keracunan Pb dapat berasal dari penambangan, makanan dan minuman yang terkontaminasi, penghirupan udara, cat di rumah tua, dan peleburan (Sembel, 2015).

Tingginya kadar Pb pada lingkungan dapat mengakibatkan masuknya logam berat ini ke dalam tubuh manusia. Kemudian sebanyak 30–40% Pb yang terabsorpsi akan masuk ke dalam aliran darah lalu 95% Pb dalam darah tersebut akan diikat oleh eritrosit. Sekitar 5–10% yang tertelan akan diabsorpsi melalui saluran pencernaan dan sekitar 30% dari jumlah yang terisap melalui hidung akan diabsorpsi melalui saluran pernafasan dan akan tinggal di dalam tubuh. Pb yang telah diabsorpsi akan diangkut oleh darah ke organ-organ tubuh termasuk otak (Palar, 2008).

Keracunan Pb dapat menimbulkan berbagai gejala klinis. Efek toksik Pb ditandai dengan anemia, kerusakan ginjal, kerusakan syaraf, paralisis otot tertentu, dan kerusakan otak. Kerusakan otak dapat ditandai dengan gejala akut seperti nyeri kolik abdomen, mual, penurunan berat badan, hipotensi, insomnia, dan gangguan saluran cerna. Gejala toksisitas Pb biasanya berkorelasi dengan kadar Pb dalam darah atau *Blood Lead Level* (BLL) sebesar 25–50 µg/dL pada anak dan 40–60 µg/dL pada dewasa (Gracia dan Snodgrass, 2007). Menurut hasil penelitian,

pajanan Pb tingkat tinggi (BLL lebih dari 80 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$) dapat meningkatkan resiko kematian akibat penyakit *cerebrovascular* dan nefritis kronik. Toksisitas dosis rendah atau toksisitas kronis Pb pada anak memiliki efek yang permanen. Penelitian pada anak usia sekolah dasar menunjukkan bahwa kelompok anak dengan kandungan Pb tinggi mengalami penurunan intelegensi, penurunan kemampuan dalam berbicara, dan susah berkonsentrasi. Studi menunjukkan bahwa kandungan Pb dalam darah sebanyak 100 $\mu\text{g}/\text{l}$ dianggap sebagai *level action* yang akan berdampak pada gangguan perkembangan dan penyimpangan perilaku (Darmono, 2001).

Menurut Sharma (2014), logam berat mampu menginduksi stres oksidatif dengan membangkitkan ROS (*Reactive Oxygen Species*). Stres oksidatif yang dikarenakan logam berat merupakan hasil dari *negative shift* pada keseimbangan produksi ROS dan kemampuan sistem biologis untuk siap mencegah kerusakan yang dimediasi oleh ROS atau secara cepat memperbaikinya. Sudah banyak peneliti yang mengakui bahwa stres dapat memiliki efek jangka panjang terhadap otak dan fisiologis. Penelitian yang dilakukan Bremmer (2005) menunjukkan bahwa stres dapat menyebabkan defisit pada organ yang memediasi memori yaitu hippocampus.

Menurut Sanders *et al.* (2013), Pb dapat melewati *blood-brain barrier* dikarenakan kemampuannya untuk mensubstitusikan ion kalsium sehingga dapat menyebabkan kerusakan pada bagian otak. Kerusakan akibat induksi Pb merusak *prefrontal cerebral cortex*, hippocampus, dan cerebellum dan dapat menyebabkan berbagai kelainan neurologis seperti kerusakan otak, retardasi mental, perubahan perilaku, kerusakan saraf, Alzheimer, *Parkinson's disease*, bahkan skizofrenia (Liu *et al.*, 2013). Berdasarkan penelitian Ahmed *et al.* (2013), Pb dapat menyebabkan

terjadinya apoptosis pada neuron hippocampus sehingga diperkirakan pada konsentrasi tertentu dapat mempengaruhi fungsi normal neuron hippocampus dalam proses belajar dan memori.

Dampak yang ditimbulkan paparan Pb sangat banyak namun belum ada literatur yang meneliti secara spesifik efek Pb terhadap memori kerja. Berdasarkan uraian tersebut, peneliti tertarik untuk meneliti mengenai pengaruh induksi plumbum asetat terhadap memori kerja pada tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) galur *Sprague dawley*.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat pengaruh induksi plumbum asetat terhadap memori kerja tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) galur *Sprague dawley*?

1.3 Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui pengaruh induksi plumbum asetat terhadap memori kerja pada tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) galur *Sprague dawley*.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Bagi Peneliti

Menambah pengetahuan mengenai tata cara penulisan karya ilmiah yang sesuai dengan ketentuan dan mengetahui pengaruh induksi plumbum asetat terhadap memori kerja pada tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) galur *Sprague dawley*.

2. Bagi Institusi Pendidikan

Diharapkan hasil penelitian dapat dipublikasikan dan dapat dibaca oleh banyak orang sehingga dapat memberikan sedikit sumbangan informasi bagi ilmu kesehatan.

3. Bagi Mahasiswa Kedokteran dan Kesehatan

Diharapkan penelitian ini dapat menambah informasi dan wawasan sehingga dapat menjadi inspirasi untuk meneruskan penelitian.

4. Bagi Masyarakat

Memberikan informasi dan meningkatkan pengetahuan akan bahaya Pb yang mencemari udara terhadap memori kerja.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Pustaka

2.1.1 Plumbum

Plumbum (Pb) atau dikenal juga dengan nama timbal atau timah hitam merupakan logam yang mempunyai empat bentuk isotop, ^{208}Pb , ^{206}Pb , ^{207}Pb , dan ^{204}Pb , berwarna kebiruan atau abu-abu keperakan dengan titik leleh pada $327,5^{\circ}\text{C}$ dan titik didih pada 1740°C di atmosfer. Secara kimiawi, Pb mempunyai titik uap yang rendah dan dapat menstabilkan senyawa lain sehingga memiliki banyak manfaat pada bidang industri (Lubis *et al.*, 2013). Pb menjadi logam yang familiar digunakan di berbagai industri seperti pipa, solder, dan baterai karena rendahnya titik leleh, densitas, dan resistensi korosif yang tinggi (Abadin *et al.*, 2007).

Kadar Pb di lingkungan meningkat lebih dari seribu kali selama tiga abad sebagai hasil dari aktivitas manusia. Industri yang banyak menghasilkan Pb antara lain adalah industri peleburan dan penyulingan, industri kuningan atau perunggu, industri karet dan plastik, industri baja, pabrik manufaktur baterai, dan industri manufaktur timbal. Pb dapat memasuki lingkungan melalui pelepasan dari pertambangan Pb dan mineral lainnya, dan dari pabrik yang menggunakan Pb, campuran Pb, atau senyawa

yang mengandung Pb. Pb dilepaskan ke udara saat pembakaran batu bara, minyak, atau limbah. Di udara bebas, Pb dapat bergerak sampai ke tempat yang jauh jika partikelnya kecil dan akan dibersihkan dari udara oleh hujan dan akan jatuh ke daratan ataupun perairan (Abadin *et al.*, 2007).

Orang yang tinggal dekat dengan tempat pembuangan limbah dapat terpapar Pb dan zat kimia yang mengandung Pb dari udara yang dihirup, air yang diminum, makanan, atau debu yang mengandung Pb yang tanpa sengaja tertelan. Air di rumah-rumah yang menggunakan pipa timbal dapat mengandung Pb. Orang yang tinggal di area dimana banyak bangunan tua yang dicat dengan cat timbal dapat terpapar Pb melalui debu dan tanah. Selain itu seseorang juga dapat terpapar Pb saat sedang bekerja jika pekerjaannya menggunakan Pb atau jika lokasi pekerjaannya dekat dengan area yang level Pb-nya tinggi (Abadin *et al.*, 2007).

Paparan Pb pada pekerja biasanya terjadi akibat menghirup udara yang mengandung Pb (Abadin *et al.*, 2007). Absorpsi Pb melalui saluran napas dipengaruhi oleh tiga proses yaitu deposisi, pembersihan mukosiliar, dan pembersihan alveolar. Deposisi bergantung pada ukuran partikel Pb dan terjadi di nasofaring, saluran trakeobronkhial, dan alveolus. Pembersihan mukosiliar membawa partikel di saluran napas atas ke nasofaring kemudian di telan. Sekitar 10–30% Pb yang terhirup diabsorpsi melalui paru-paru, dan sekitar 5–10% dari yang tertelan diabsorpsi melalui saluran cerna. Pada proses pembersihan alveolar partikel dibawa ke eskalator mukosiliar, menembus lapisan jaringan paru kemudian menuju kelenjar limfe dan aliran darah. 95% Pb dalam aliran darah terikat dengan eritrosit. Pb yang telah

diabsorpsi akan diangkut oleh darah ke organ-organ tubuh termasuk otak (Palar, 2008).

Secara klinis Pb merupakan bahan toksik murni dan salah satu logam berat yang sangat berbahaya bagi makhluk hidup karena bersifat karsinogenik, mutagenik, terurai dalam waktu yang lama, dan toksisitasnya tidak berubah (Brass dan Strauss, 1981). Menurut Abadin *et al.* (2007), efek Pb terhadap tubuh akan sama meskipun cara Pb memasuki tubuh lewat inhalasi atau tertelan. Dalam penelitiannya Gracia dan Snodgrass (2007) menyebutkan bahwa anak dengan *Blood Lead Level* (BLL) lebih dari 10 $\mu\text{g/dL}$ dan orang dewasa dengan BLL lebih dari atau sama dengan 45 $\mu\text{g/dL}$ harus dievaluasi lebih lanjut. Gejala toksisitas Pb biasanya berkorelasi dengan kadar BLL 25–50 $\mu\text{g/dL}$ pada anak dan 40–60 $\mu\text{g/dL}$ pada dewasa. Tipe-tipe keracunan Pb dapat dilihat di tabel 1.

Tabel 1. Tipe Keracunan Pb (Flora *et al.*, 2012)

Tipe	Paparan Pb	<i>Blood lead level</i> ($\mu\text{g/dL}$)
Akut	Paparan intens dalam waktu singkat	100–120
Kronik	Paparan rendah berulang dalam waktu lama	40–60

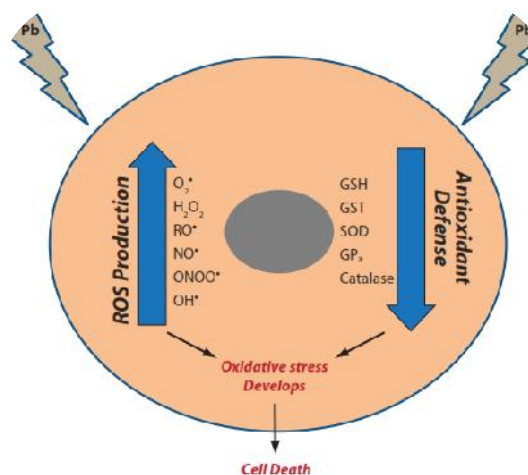
Akumulasi Pb dalam tubuh dapat merusak berbagai sistem dalam tubuh seperti sistem saraf, reproduksi, ginjal, dan hematopetik. Namun target utama toksisitas Pb adalah sistem saraf, baik pada orang dewasa maupun pada anak-anak (Abadin *et al.*, 2007). Penelitian Liu *et al.* (2015) menunjukkan bahwa paparan Pb dapat memicu *microgliosis* abnormal dan *astrogliosis* pada hippocampus tikus muda, yang kemudian dapat

mengganggu neurogenesis hippocampus. Lemaire *et al.* (2000) menyebutkan bahwa neurogenesis berhubungan dengan kemampuan belajar. Penelitian (Mello *et al.*, 1998) menunjukkan bahwa intoksikasi plumbum asetat dapat menyebabkan perubahan yang menyimpang terhadap perkembangan perilaku tikus.

Stres oksidatif menunjukkan adanya ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas dan kemampuan sistem biologis untuk segera mendetoksifikasi zat antara atau memperbaiki kerusakan yang dihasilkan. Hal tersebut dilaporkan menjadi mekanisme utama keracunan yang diinduksi Pb. Karena pengaruh Pb, onset stres oksidatif muncul dengan dua *pathways* yang terjadi secara simultan. Pertama-tama hadir generasi *reactive oxygen species* (ROS) seperti *singlet oxygen* (O_2) dan hidrogen peroksida (H_2O_2). Setelah itu cadangan antioksidan dalam tubuh akan berkurang. Pertahanan antioksidan dalam tubuh berperan untuk menghilangkan ROS yang dihasilkan. Salah satu antioksidan yang penting dan ditemukan dalam sel adalah *glutathione* (GSH). GSH adalah sebuah tripeptida yang memiliki gugus *sulphydryl* dan ditemukan pada jaringan mamalia dalam konsentrasi milimolar. GSH penting untuk meredam radikal bebas. GSH ada dalam dua bentuk yaitu bentuk tereduksi (GSH) dan teroksidasi (GSSG). GSH mendonasikan *reducing equivalent* ($H^+ + e^-$) dari gugus thiol dan menstabilkan ROS (Flora *et al.*, 2012).

Plumbum menunjukkan kemampuan berbagi elektron yang menghasilkan formasi ikatan kovalen. Ikatan ini terbentuk diantara bagian Pb dan gugus *sulphydryl* yang ada dalam enzim antioksidan, yang menjadi

target yang paling rentan bagi Pb dan perlahan akan terinaktivasi. Pb menginaktivasi *glutathione* dengan cara itu. Cara yang sama juga digunakan Pb untuk menginaktivasi enzim lain seperti *d-amino levulinic acid dehydratase* (ALAD), *glutathione reductase* (GR), *glutathione peroxidase* (GP), dan *glutathione-S-transferase*. Selain menargetkan gugus *sulfhydryl*, Pb juga dapat menggantikan ion Zn yang berperan sebagai kofaktor bagi enzim antioksidan dan pada akhirnya akan menginaktivasi enzim tersebut. Enzim antioksidan penting yang diinaktivasi oleh Pb adalah *super oxide dismutase* (SOD) dan *catalase* (CAT). Penurunan konsentrasi SOD dan CAT mengurangi pembuangan radikal superoksida sehingga terjadilah stres oksidatif (Flora *et al.*, 2012). Skema terjadinya stres oksidatif akibat logam berat dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Mekanisme terjadinya stres oksidatif akibat logam berat (Flora *et al.*, 2012)

Stres dapat mempengaruhi aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA) dan melepaskan glukokortikoid dan akan terjadi *negative feedback*

pada reseptornya untuk menghambat aktivitas aksis HPA jika kadarnya berlebihan. Pada keadaan stres kronik, *negative feedback* lemah sehingga sistem tersebut akan tetap aktif sehingga dapat mengakibatkan efek yang merusak bagi tubuh termasuk hippocampus (Arjadi *et al.*, 2012).

Pada penelitian Mello *et al.* (1998) tikus diintoksikasi dengan plumbum asetat sebanyak 1,0 mM. Pemberian diet yang mengandung Pb tinggi pada tikus saat menyusui menyebabkan gangguan pertumbuhan, perubahan hematologis, kerusakan *blood-brain barrier*, mortalitas yang meningkat, dan efek yang signifikan pada perkembangan neuromotorik tikus. Penelitian Manal *et al.* (2013) menunjukkan bahwa efek neurotoksik sudah dapat terjadi dengan induksi Pb selama 7 hari.

2.1.2 Memori Kerja dan Hippocampus

Memori adalah proses pengelolaan informasi yang meliputi perekaman dan pemanggilan kembali. Psikologi kognitif mengidentifikasi tiga operasi umum memori yaitu *encoding*, *storage*, dan *retrieval*. Pada saat *encoding*, seseorang merubah data sensoris menjadi bentuk representasi mental. Pada *storage*, seseorang menyimpan informasi yang didapat sebagai memori dan pada *retrieval*, seseorang mengambil kembali informasi yang telah disimpan sebagai memori (Stenberg dan Sternberg, 2009).

Berdasarkan rentang waktu individu kehilangan memorinya, memori dapat dibedakan menjadi memori segera (*immediate memory*), memori baru (*recent memory*), memori jangka menengah (*recent past memory*), dan memori jangka panjang (Nasrun, 2013). Berdasarkan

modalitas materi yang diingat memori dapat dibagi menjadi memori verbal yang berkenaan dengan proses belajar dan *recall* informasi yang didapat dari bahasa dan memori non verbal yang berkaitan dengan proses belajar dan *recall* informasi visual, melodi, sensasi sentuh dan bau (Duff *et al.*, 2008). Berdasarkan jenis materi yang diingat memori dapat dibagi menjadi memori prosedural dan memori deklaratif. Memori prosedural (memori implisit) merupakan bentuk memori yang tidak dapat dinyatakan atau dibawa melalui penglihatan. Bentuk memori ini menekankan pada *recall* keahlian kognitif dan motorik setelah suatu prosedur khusus. Daerah yang berperan dalam sistem memori prosedural antara lain adalah neostriatum, cerebellum dan korteks sensorimotor. Memori deklaratif (memori eksplisit) merupakan memori yang berupa pengetahuan yang dapat dinyatakan dan dibawa ke dalam pikiran selama penglihatan sadar yang dapat dipanggil kembali dari memori, ditempatkan dalam pikiran, dan dilaporkan. Jenis memori ini berkaitan erat dengan fungsi hippocampus dan struktur lobus temporal mesial lainnya (Sherwood, 2014).

Memori kerja termasuk kedalam memori deklaratif atau memori eksplisit (Cassenti & Carlson, 2008). Memori kerja memberikan konsep sistem yang mempertahankan dan menyimpan informasi pada waktu yang singkat dan sistem ini mendasari proses manusia berpikir. Memori kerja terdiri dari lima elemen yaitu *visuospatial sketchpad*, *phonological loop*, *central executive*, *subsidiary "slave system"*, dan *episodic buffer* (Baddeley, 2003).

Elemen *visuospatial sketchpad* secara singkat menyimpan beberapa gambaran visual. *Phonological loop* secara singkat menyimpan perkataan dalam hati untuk pemahaman verbal dan untuk latihan pendengaran. Manusia menggunakan *phonological loop* beberapa kali setiap harinya untuk melakukan suatu pekerjaan seperti menyuarakan kata-kata yang baru dan sulit. Terdapat dua komponen penting dalam siklus ini yaitu *phonological storage* yang memegang informasi dalam memori dan *subvocal rehearsal* yang digunakan untuk memasukkan informasi pertama kalinya ke memori (Baddeley, 2003).

Elemen ketiga dari memori kerja ialah *central executive* yang mengkoordinasi baik aktivitas atentif maupun mengatur respon. *Central executive* sangat penting bagi memori kerja karena *gating mechanism* yang terjadi disanalah yang menentukan apakah sebuah informasi layak diproses lebih lanjut atau tidak dan bagaimana memproses informasi tersebut. Selain itu *central executive* juga terlibat dalam proses pertimbangan dan pemahaman sehingga menjadi pusat kecerdasan manusia (Baddeley, 2003).

Elemen keempat memori kerja yaitu *subsidiary "slave systems"* yang menjalankan kognitif lainnya atau pekerjaan perseptif. Elemen kelima adalah *episodic buffer* (Baddeley, 2003). Salah satu ciri khas dari memori kerja adalah tingginya limitasi yang membatasi seberapa banyak informasi yang disimpan secara aktif dan simultan. Limitasi ini menunjukkan perbedaan antara memori kerja dengan *long term memory* yang diperkirakan memiliki kapasitas penyimpanan informasi baru yang tak terhingga (Eriksson *et al.*, 2015). *Episodic buffer* merupakan sistem dengan kapasitas

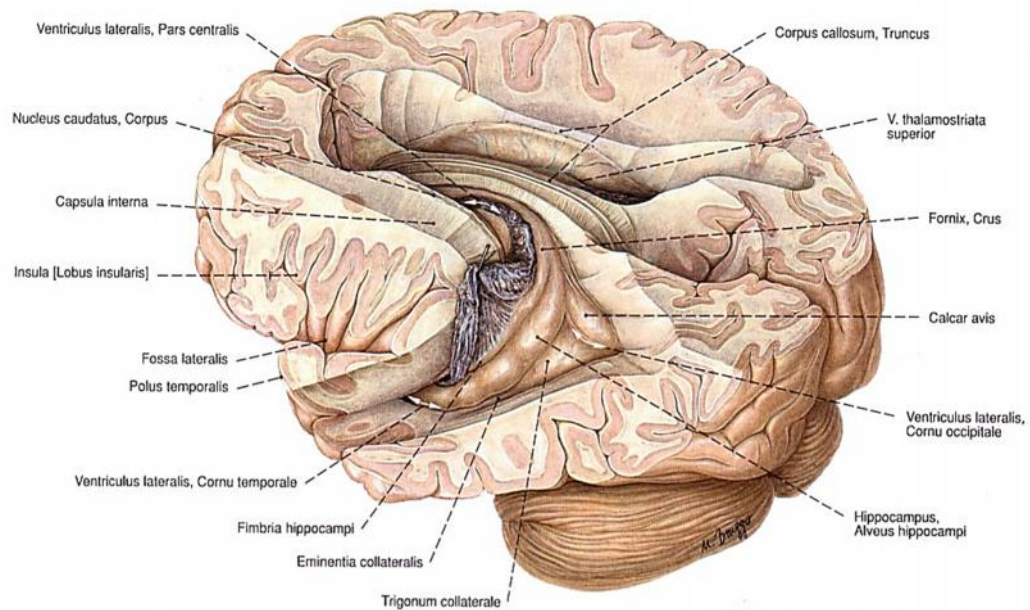
terbatas yang mampu mengikat informasi dari *visuospatial sketchpad* dan *the phonological loop* menjadi representasi uniter yang episodik (Baddeley, 2003).

Radial Arm Maze adalah satu alat yang cocok digunakan untuk mengukur memori kerja dan melihat fungsi hippocampus pada hewan (Tarragon, 2012). Pada umumnya hewan memiliki kemampuan mempelajari dan mengingat lokasi lengan dengan umpan menggunakan petunjuk visual. Pada hewan dengan kemampuan *neurocognitive* yang rusak, kemampuan untuk mengingat akan menurun dan akan memasuki lengan yang sama secara berulang. Penggunaan *Radial Arm Maze* sudah banyak digunakan untuk studi berbagai isu neurologi seperti *brain injury*, lesi hippocampus, depresi, dan pengaruh elektromagnetik terhadap defisit memori (Dubreuil *et al.*, 2003). Kelebihan uji memori dengan menggunakan *Radial Arm Maze* antara lain murah, mudah dirakit dan disimpan, serta minimalnya stres yang ditimbulkan pada hewan coba. Kekurangan *Radial Arm Maze* adalah hewan coba harus ditangani dengan baik dan harus sedikit kekurangan makan untuk memotivasinya mencari pakan. Hal ini dapat menjadi masalah pada beberapa kasus. Contohnya jika usia tikus sudah tua dan butuh makanan selalu penuh supaya tetap sehat (Hölscher dan O'Mara, 1997).

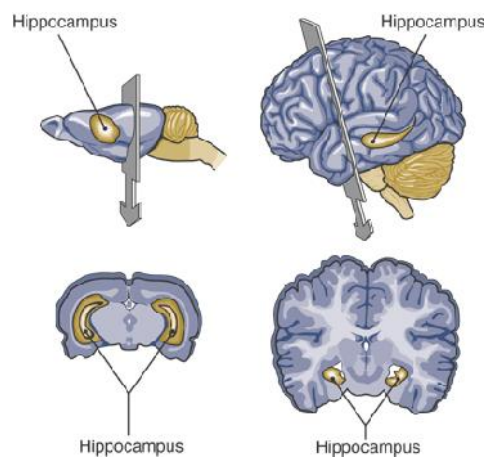
Sternberg dan Sternberg (2009) menyatakan bahwa *phonological loop*, elemen yang menjaga informasi yang berhubungan dengan verbal, melibatkan aktivasi di hemisfer kiri lateral frontal, lobus parietal inferior, dan juga lobus temporal. *Visuospatial sketchpad* teraktivasi di area yang

sedikit berbeda dan aktivitasnya bergantung pada faktor-faktor seperti kesulitan pekerjaan dan lama interval. Interval yang lebih pendek mengaktivasi area oksipital dan kanan lobus frontal sedangkan interval yang lebih panjang akan mengaktifkan area di parietal dan lobus kiri frontal. Area aktivasi *central executive* tidak banyak diketahui namun beberapa menyebutkan bahwa aktivasi melibatkan lobus frontal. Dan yang terakhir, *episodic buffer*, beroperasi dengan melibatkan aktivasi bilateral lobus frontal dan beberapa bagian di lobus temporal, termasuk hippocampus bagian kiri.

Hippocampus merupakan bagian dari sistem limbik yang berperan dalam belajar, mengingat, pengaturan emosi, dan hipotalamus. Sel di hippocampus berbentuk piramidal dan meliputi regio *cornu ammonis* (CA) 1, 2, dan 3. Sel-sel di regio CA1 dan CA2 rentan terhadap hipoksia, sedangkan regio CA3 rentan terhadap *stressor* fisik dan juga stres kronik. Hal-hal tersebut dapat mengakibatkan depresi dan menghilangnya neuron di hippocampus dan amigdala yang selanjutnya dapat menurunkan kemampuan memori dan kognitif seseorang (Arjadi *et al.*, 2012). Lokasi hippocampus pada manusia dan tikus dapat dilihat di gambar 2 dan gambar 3.



Gambar 2. Hippocampus Manusia (Paulsen dan Waschake, 2012)



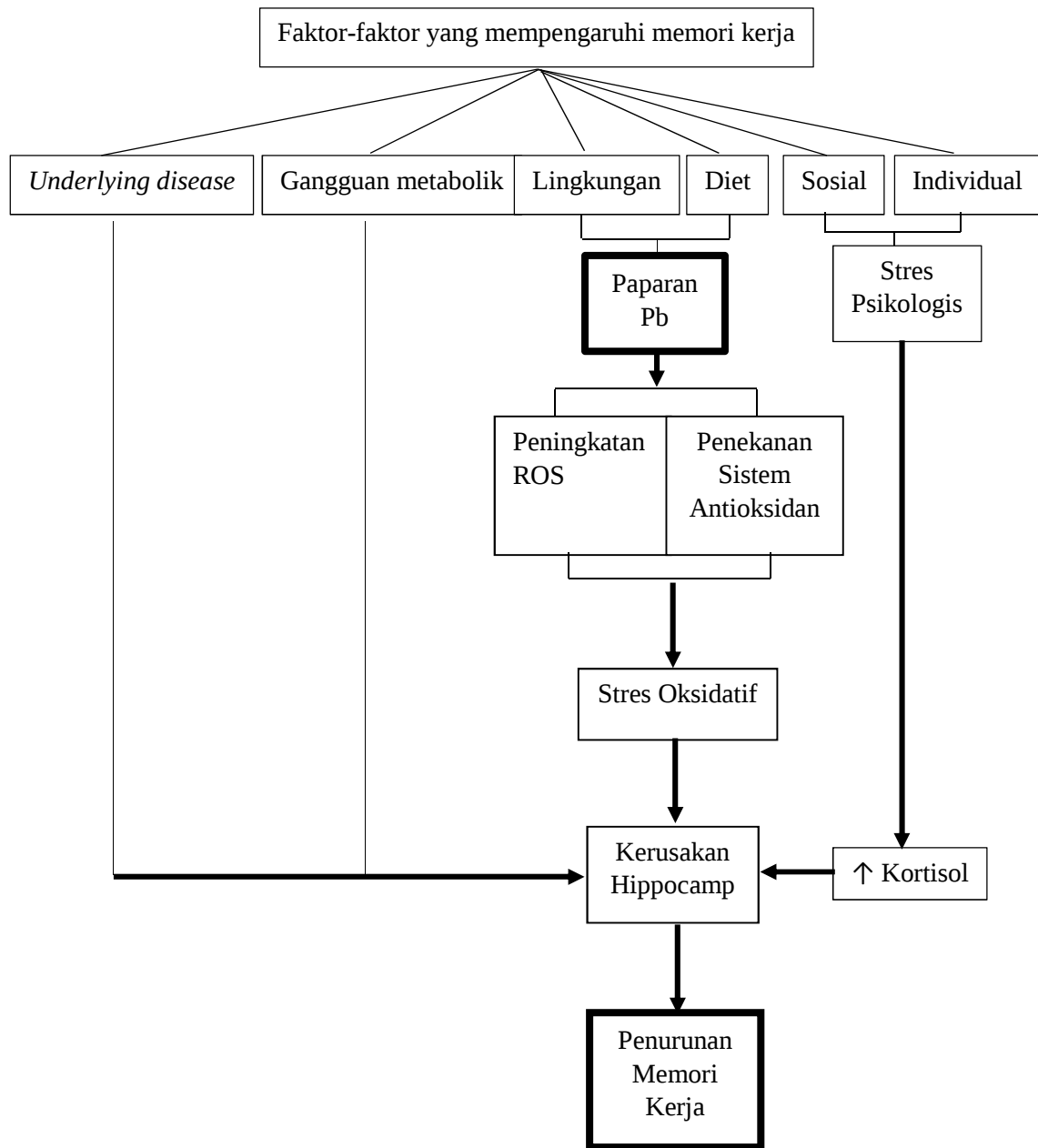
Gambar 3. Hippocampus Tikus (Goonetilleke *et al.*, 2009)

2.2 Kerangka Penelitian

2.2.1 Kerangka Teori

Terdapat beberapa faktor yang dapat mempengaruhi memori kerja, salah satunya adalah paparan akan logam berat seperti Pb. Pb dapat menyebabkan pembentukan molekul generasi *reactive oxygen species*

(ROS). Antioksidan yang terdapat dalam tubuh menjaga supaya pembentukan ROS seminimal mungkin. Namun apabila peningkatan radikal bebas tidak diimbangi dengan peningkatan antioksidan maka akan terjadi stres oksidatif. Pb juga menyebabkan terjadinya stres oksidatif dengan membentuk ikatan kovalen antara bagian Pb dan gugus *sulphydryl* yang ada dalam enzim-enzim antioksidan dan juga menggantikan ion Zn yang merupakan kofaktor enzim antioksidan. Ikatan-ikatan ini akan membuat enzim antioksidan tersebut terinaktivasi. Penurunan konsentrasi enzim-enzim antioksidan mengurangi pembuangan radikal superoksida sehingga terjadilah stres oksidatif (Flora *et al.*, 2012). Kondisi stres yang meningkat menyebabkan melemahnya *feedback* negatif HPA sehingga dapat menyebabkan jejas yang dapat berlanjut pada kematian sel (Arjadi *et al.*, 2012). Kerusakan pada jaringan hippocampus dapat menyebabkan menurunnya memori kerja (Baddeley, 2003). Kerangka teori ini secara skematik dapat dilihat pada gambar 4.



Keterangan :



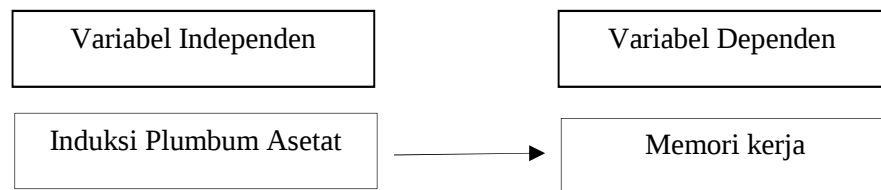
: Variabel yang diteliti



: Memicu

Gambar 4. Kerangka Teori Pengaruh Induksi Plumbum Asetat Terhadap Memori Kerja

2.2.2 Kerangka Konsep



Gambar 5. Kerangka Konsep Pengaruh Induksi Plumbum Asetat Terhadap Memori Kerja

2.3 Hipotesis

Ho : Induksi plumbum asetat tidak dapat mempengaruhi memori kerja tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) galur *Sprague dawley*.

H1 : Induksi plumbum asetat dapat mempengaruhi memori kerja tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) galur *Sprague dawley*.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis dan Desain Penelitian

Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian eksperimental dengan desain Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan pendekatan *Posttest Only Control Group Design*.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan pada bulan September–Oktober 2016. Perlakuan akan dilakukan di *animal house* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dan pengukuran memori kerja dilakukan di Laboratorium Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) dengan jenis kelamin jantan dari galur *Sprague dawley* yang berumur 2–3 bulan atau 10–12 minggu. Sampel yang akan digunakan sebanyak 24 ekor, dengan masing-masing kelompok terdiri 6 ekor tikus.

Besar sampel ditentukan dengan menggunakan rumus Frederer sebagai berikut:

$$t(n-1) \geq 15$$

$$4(n-1) \geq 15$$

$$4n - 4 \geq 15$$

$$4n \geq 19$$

$$n \geq 4,75$$

$$n \approx 5$$

Untuk mengantisipasi *drop out* maka sampel ditambah 10% pada setiap kelompok (Notoatmodjo, 2005). Dengan demikian, besar sampel yang digunakan dalam penelitian ini berjumlah 24 ekor tikus putih yang dibagi menjadi 4 kelompok.

3.4 Kelompok Perlakuan

Sampel 24 ekor tikus putih dibagi menjadi 4 kelompok sebagai berikut :

1. Kelompok kontrol (K): Kelompok tikus yang tidak diinduksi oleh plumbum asetat
2. Kelompok perlakuan 1 (P1): Kelompok tikus yang diinduksi oleh plumbum asetat sebanyak 50 mg/kgBB per hari
3. Kelompok perlakuan 2 (P2): Kelompok tikus yang diinduksi oleh plumbum asetat sebanyak 100 mg/kgBB per hari
4. Kelompok perlakuan 3 (P3): Kelompok tikus yang diinduksi oleh plumbum asetat sebanyak 200 mg/kgBB per hari

3.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Terdapat kriteria inklusi dan eksklusi yang harus dipenuhi dalam pengambilan sampel. Adapun kriteria inklusi sampel yang akan digunakan pada penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Sehat
2. Memiliki berat badan 250–300gram
3. Jenis kelamin jantan
4. Berusia sekitar 2–3 bulan

Kriteria eksklusi sampel yang akan digunakan pada penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Tidak sakit selama diberi perlakuan yang ditandai dengan penampakan rambut botak atau rontok, kusam, dan aktivitas tidak aktif
2. Terdapat penurunan berat badan lebih dari 10% setelah masa adaptasi di laboratorium
3. Mati selama perlakuan

3.6 Variabel Penelitian

1. Variabel Independen

Pada penelitian ini yang termasuk ke dalam variabel bebas adalah induksi plumbum asetat.

2. Variabel Dependen

Pada penelitian ini yang termasuk ke dalam variabel dependen adalah memori kerja.

3.7 Definisi Operasional

Pada tabel 2 disajikan variabel-variabel yang akan digunakan pada penelitian ini, berikut dengan definisi operasional, alat ukur yang digunakan, cara pengukuran, hasil ukur, dan skala variabel yang digunakan untuk penentuan uji analisis.

Tabel 2. Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
1	Plumbum Asetat	Bahan kimia yang diberikan pada mencit jantan secara intraperitoneal	Sput	Dosis 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB, dan 200 mg/kgBB	Numerik
2	Memori Kerja	Memori yang digunakan untuk merencanakan dan melaksanakan suatu tindakan. Pada hewan coba, memori ini dapat dilihat menggunakan <i>radial arm maze</i>	Kamera	Persentase jumlah lengan yang benar dimasuki oleh tikus yaitu dengan membagi jumlah lengan yang benar dengan jumlah lengan yang diberi umpan dikalikan 100	Numerik

3.8 Alat dan Bahan Penelitian

3.8.1 Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain:

1. Kandang tikus
2. Botol minuman 60ml
3. Tempat makan
4. Sput 1cc/ml
5. Neraca
6. *Radial Arm Maze*
7. Kamera

3.8.2 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain :

1. Tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) galur *Sprague-dawley* yang memenuhi kriteria inklusi. Tikus jantan dipilih untuk mengurangi kemungkinan terjadinya hasil positif palsu karena status hormonal dapat mempengaruhi tingkah laku tikus sehingga pada penelitian yang menggunakan tikus betina diperlukan pengukuran tambahan baik pada serum maupun jaringan untuk mengetahui perubahan hormonal pada tikus.

2. Bubuk plumbum asetat ($\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2$)

Bubuk plumbum asetat diberikan dalam bentuk larutan. Larutan plumbum asetat dibuat dengan cara melarutkan plumbum asetat ke dalam aquades agar mudah untuk diinjeksikan. Plumbum asetat memiliki kelarutan sebesar 20 g/100ml dalam air, yang berarti plumbum asetat dapat dilarutkan ke dalam aquades. Larutan stok plumbum asetat dibuat dari dosis yang paling besar, yaitu 200 mg/kgbb. Tikus yang digunakan memiliki rerata berat badan 200 gram, sehingga didapatkan dosis 40 mg atau 0,04 gram yang akan dilarutkan ke dalam aquades. Besarnya pelarut didapatkan dari perbandingan dengan kelarutan plumbum asetat dalam air. Berikut adalah perhitungan yang digunakan untuk menghitung banyaknya pelarut yang dibutuhkan :

$$\frac{20 \text{ gram}}{100 \text{ ml}} = \frac{0.04 \text{ gram}}{x \text{ ml}}$$

$$x = \frac{0.04 \text{ gram } 100 \text{ ml}}{20 \text{ gram}}$$

$$x = 0.2 \text{ ml}$$

Berdasarkan perbandingan diatas, didapatkan bahwa 40 mg plumbum asetat akan larut dalam 0,2 ml aquades sehingga didapatkan larutan stok plumbum asetat sebesar 4 g/20ml aquades. Selanjutnya dilakukan pengenceran dari larutan stok untuk dosis 100 mg/kgbb dan 50 mg/kgbb.

3.9 Prosedur

3.9.1 *Ethical clearance*

Penelitian ini dimulai dengan mengajukan proposal *ethical clearance* ke Fakultas Kedokteran Universitas Lampung untuk mendapatkan izin etik penelitian menggunakan tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan dengan galur *Sprague dawley*.

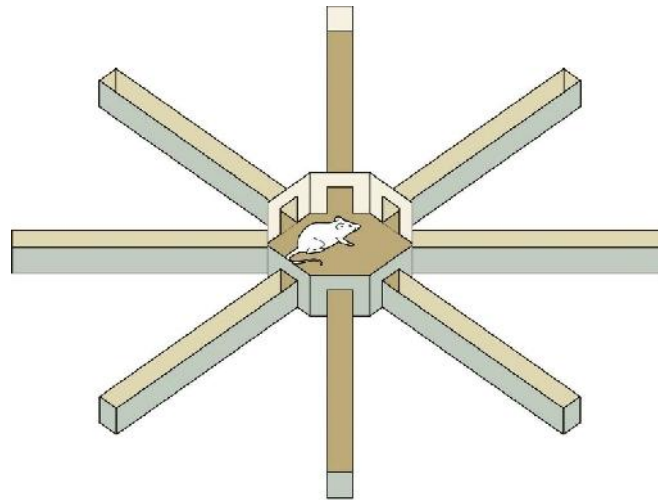
3.9.2 Pengadaan Hewan Coba

Pada penelitian ini digunakan hewan coba yaitu tikus putih sebanyak 24 ekor

3.9.3 Pengadaan Alat *Radial Arm Maze*

Radial Arm Maze yang akan digunakan pada penelitian ini terdiri dari papan yang terletak di tengah dengan delapan lengan yang tersusun

radial mengelilingi papan. Diameter *maze* 36 cm, panjang masing-masing lengannya 80 cm, dan tinggi lengan 20 cm dengan bentuk seperti pada gambar 6 (Prasetya dan Yuliani, 2014).



Gambar 6. *Radial Arm Maze* (Hölscher dan O'Mara, 1997)

3.9.4 Pembagian Kelompok

Pada penelitian ini sampel dipilih secara acak dan dibagi menjadi 4 kelompok perlakuan dengan masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor tikus putih. Selanjutnya semua tikus diaklimatisasi selama 7 hari.

3.9.5 Perlakuan

Setelah masa adaptasi tikus putih diinduksi dengan plumbum asetat selama 7 hari. Induksi dilakukan dengan pemberian plumbum asetat secara intraperitoneal dengan dosis 50 mg/kgBB untuk kelompok perlakuan 1, 100 mg/kgBB untuk kelompok perlakuan 2, dan 200 mg/kgBB untuk kelompok perlakuan 3.

Intraperitoneal merupakan rute parenteral pada tikus yang paling sering digunakan untuk administrasi zat. Daerah yang luas di kavitas

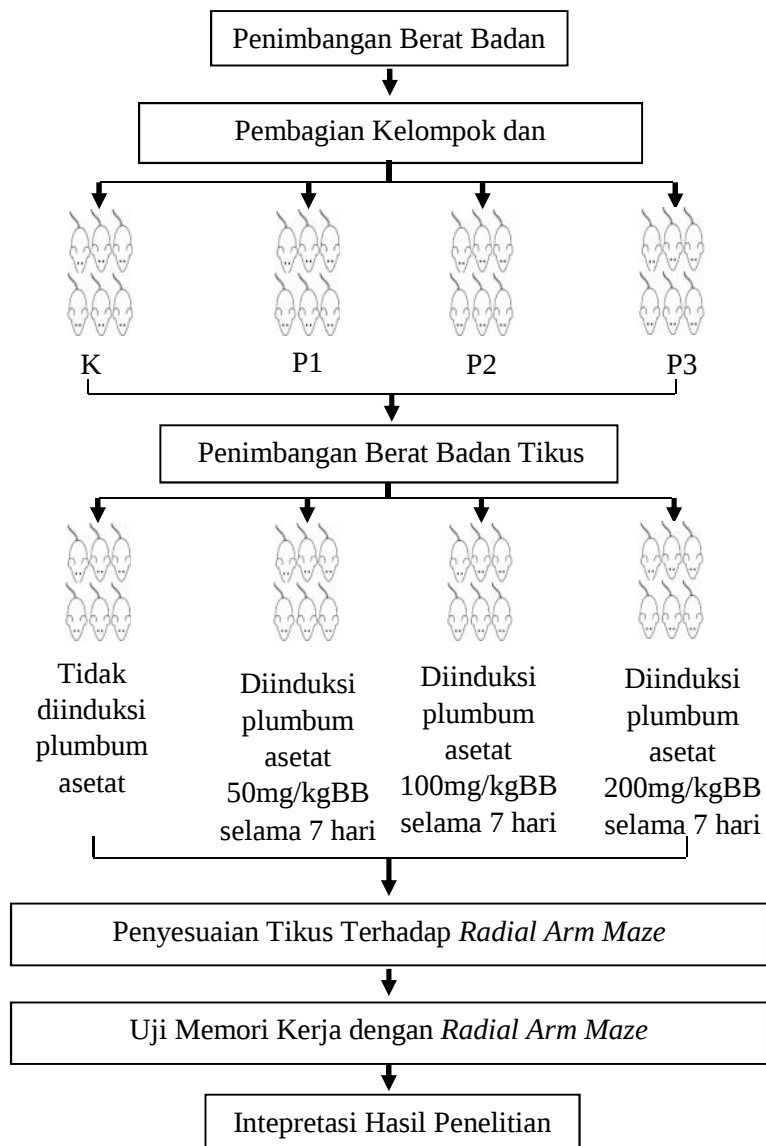
abdomen dan suplai darah yang melimpah memudahkan absorpsi yang cepat. Biasanya injeksi intraperitoneal biasanya dilakukan tanpa anastesi. Abdomen dapat dibagi menjadi empat kuadran oleh *midline* dan garis *perpendicular* yang melewati umbilikus. Injeksi intraperitoneal diberikan di bagian kuadran bawah kiri. Pada daerah ini tidak terdapat organ vital kecuali usus halus. Injeksi intraperitoneal dilakukan dengan posisi jarum yang tidak horizontal maupun vertikal. Jarum harus memasuki kulit dengan sudut 20–45°. Setelah diaspirasi dan dipastikan bahwa jarum tidak memasuki usus, kandung kemih, atau pembuluh darah, barulah zat dapat diadministrasikan. Selain karena tingkat absorpsi yang tinggi, injeksi intraperitoneal juga dipilih untuk mengurangi stres pada hewan coba. (Wolfensohn dan Lloyd, 1994).

Selanjutnya setiap hari pelet yang diberikan dikurangi tetapi tetap diberi minum. Untuk penyesuaian, pada hari ke-7 tikus diletakkan di bagian tengah *Radial Arm Maze* selama 10 menit tanpa diberi umpan. Pada hari ke-8 tikus dibiarkan di bagian tengah lempeng selama 10 menit dengan masing-masing lengan diberi umpan pada pintu masuk, bagian tengah, dan juga ujung lengan. Pada hari ke-9 umpan hanya diletakkan pada tengah dan ujung lengan. Pada hari ke-10 dilakukan pengujian memori kerja dengan *Radial Arm Maze* (Prasetya dan Yuliani, 2014).

Pada masing-masing ujung lengan diletakkan cangkir berisi pelet segar. Kemudian tikus diletakkan di bagian tengah *Radial Arm Maze* dan tikus dibiarkan beradaptasi selama 30 detik dengan pintu gerbang tertutup. Setelah periode penyesuaian, pintu gerbang diangkat sehingga tikus dapat

bergerak dengan bebas. Sesi diakhiri setelah tikus memakan umpan di seluruh lengan atau setelah memakan waktu 10 menit (Prasetya dan Yuliani, 2014).

Hasil ditentukan menurut angka kesalahan tikus dalam memasuki lengan *Radial Arm Maze*, yaitu apabila tikus memasuki lengan yang mempunyai umpan tanpa kembali ke lengan tersebut. Dikatakan salah apabila tikus memasuki kembali lengan maze yang umpannya telah dimakan. Kemudian akan dilakukan penghitungan persentase keberhasilan tikus memasuki lengan yang mempunyai umpan tanpa kembali ke lengan tersebut (Prasetya dan Yuliani, 2014). Skema perlakuan dapat dilihat pada gambar 7.



Gambar 7. Skema Perlakuan

3.10 Pengumpulan Data

Pengumpulan data penelitian dilakukan dengan menghitung hasil rata-rata memori kerja yang dinyatakan dalam persentase pada masing-masing kelompok penelitian.

3.11 Analisis Data

Analisis data digunakan untuk mengetahui perbedaan rerata dalam kelompok. Analisis dimulai dengan uji normalitas data dengan menggunakan uji Shapiro-Wilk karena sampel yang digunakan kurang dari 50. Nilai p yang didapatkan lebih dari 0,05 sehingga dapat dikatakan bahwasannya data terdistribusi normal. Setelahnya dilakukan analisis homogenitas dengan *Lavene's test*. Hasilnya didapatkan nilai p yang kurang dari 0,05 sehingga dinyatakan variansi data tidak homogen. Data yang tidak homogen tersebut ditransformasi dengan menggunakan akar dan nilai p tetap kurang dari 0,05 sehingga data tetap tidak homogen.

Karena data berdistribusi normal dan variansi data tidak sama maka uji yang digunakan untuk mengetahui perbedaan rerata antar kelompok adalah uji nonparametrik Kruskal Wallis sebagai alternatif dari uji *One-way Anova*. Hasil uji Kruskal Wallis menunjukkan nilai p yang kurang dari 0.05 sehingga dikatakan bahwa H_0 ditolak. Setelah itu dilakukan uji Mann Whitney untuk mengetahui perbedaan rerata antar kelompok.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Adapun kesimpulan yang dapat disampaikan dari penelitian ini yaitu induksi Pb asetat selama 7 hari dapat mempengaruhi memori kerja pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* dan peningkatan dosis plumbum asetat meningkatkan penurunan memori kerja secara bermakna pada dosis 50mg/kgBB dan 200mg/kgBB.

5.2 Saran

Adapun saran yang dapat disampaikan dari penelitian ini yaitu sebagai berikut:

1. Peneliti lain disarankan untuk meneliti lebih lanjut mengenai pengaruh induksi Pb asetat terhadap jenis memori lainnya seperti *reference memory*
2. Peneliti lain disarankan untuk meneliti mekanisme Pb dalam menurunkan fungsi memori kerja
3. Peneliti lain disarankan untuk meneliti zat yang dapat menghambat atau memperbaiki penurunan fungsi memori kerja akibat dari induksi Pb asetat

DAFTAR PUSTAKA

DAFTAR PUSTAKA

- Abadin H, Ashizawa A, Stevens YW, Lladós F, Diamond G, Sage G, *et al.* 2007. Toxicological Profile for Lead. Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- Ahmed MB, Ahmed MI, Meki AR, Abdraboh N. 2013. Neurotoxic effect of lead on rats: Relationship to Apoptosis. *International Journal of Health Sciences*. 7(2):192-9.
- Arjadi F, Soejono SK, Maurits LS, Pangestu M. 2014. Jumlah Sel Piramidal CA3 Hipokampus Tikus Putih Jantan Pada Berbagai Model Stres Kerja Kronik. MKB. 46(4):197–202.
- Banks JB, Tartar JL, Tamayo BA. 2015. Examining factors involved in stress-related working memory impairments: Independent or conditional effects?. *Emotion*. 15(6):827-36.
- BPS. 2012. Penduduk Indonesia Menurut 1971, 1980, 1990, 1995, 2000, dan 2010. Badan Pusat Statistik. [artikel internet] diakses pada 8 Juli 2016. Tersedia dari: <https://www.bps.go.id/linkTabelStatis/view/id/1267>
- Baddeley A. 2003. Working memory: Looking back and looking forward. *Nature Reviews Neuroscience*. 4(10):829–39.
- Behl M, Zhang Y, Shi Y, Cheng J, Du Y, Zheng W. 2010. Lead-induced accumulation of beta-amyloid in the choroid plexus: role of low density lipoprotein receptor protein-1 and protein kinase C. *Neurotoxicology*. 31(5):524-32.
- Brady TF, Konkle T, Alvarez GA. 2009. Compression in visual working memory: using statistical regularities to form more efficient memory representations. *J Exp Psychol Gen*. 138(4):487–502.
- Brass G, Strauss W. 1981. Air Pollution Control. New Jersey : John Willey & Sons.

- Bremmer JD. 2005. Does stress damage the brain?. *Phi Kappa Phi*. 85(1):27.
- Cassenti D, Carlson R. 2008. Effect of pacing and working memory load on error type patterns in a routine skill. *American Journal of Phsycology*. 121:57–81.
- Chang LW, penyunting. 1995. *Neurotoxicology approaches and methods*. San Diego : Academic Press.
- Dahlan S. 2014. *Statistik Untuk Kedokteran dan Kesehatan : Deskriptif, Bivariat, Multivariat dilengkapi dengan menggunakan aplikasi SPSS*. Jakarta: Epidemiologi Indonesia.
- Darmono. 2001. *Lingkungan Hidup dan Pencemaran : Hubungannya Dengan Toksikologi Senyawa Logam*. Jakarta: UI-Press.
- Dubreuil D, Tixier C, Dutrieux G, Edeline JM. 2003. Does the radial arm maze necessarily test spatial memory?. *Neurobiol Learn Mem*. 79 (1):109-17.
- Duff MC, Hengst JA, Tranel D, Cohen NJ. 2008. Collaborative discourse facilitates efficient communication and new learning in amnesia. *Brain Lang*. 106(1):41-54.
- Eriksson J, Vogel EK, Lansner A, Bergster F, Nyberg L. 2015. Neurocognitive Architecture of Working Memory. *Neuron*. 88(1):33-46.
- Flora G, Gupta D, Tiwari A. 2012. Toxicity of Lead: A Review With Recent Updates. *Interdiscip Toxicol*. 5(2):47–58.
- Goonetilleke UR, Ward SA, Gordon SB. 2009. Could proteomic research deliver the next generation of treatments for pneumococcal meningitis?. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 5(2):47–58.
- Gracia R., Snodgrass W. 2007. Lead Toxicity And Chelation Therapy. *Am J Health Syst Pharm*. 64(1), pp.45–53.
- Hölscher C, O'Mara SM. 1997. *Model Learning And Memory Systems In Neurobiological Research: Conditioning And Associative Learning*

Procedures And Spatial Learning Paradigms. Dalam: Lynch MA & O'Mara SM, penyunting. Neuroscience Labfax. London: Academic Press. hlm. 10-24

Kemenkes RI. 2011. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 1077/Menkes/Per/V/2011 Tentang Pedoman Penyehatan Udara Dalam Ruang Rumah. Kementrian Kesehatan.

Kemenperin RI. 2016. Laporan Kinerja Kementrian Perindustrian Indonesia Tahun 2015.

Li C, Xing T, Tang M, Yong W, Yan D, Deng H, *et al.* 2008. Involvement of cyclin D1/CDK4 and pRb mediated by PI3K/AKT pathway activation in Pb²⁺ - induced neuronal death in cultured hippocampal neurons. *Toxicol Appl Pharmacol.* 229(3):351-361.

Liu JT, Chen BY, Zhang JQ, Kuang F, Chen LW. 2015. Lead Exposure Induced Microgliosis And Astrogliosis In Hippocampus of Young Mice Potentially By Triggering TLR4-MyD88-NFκB Signaling Cascades. *Elsevier.* 239(2):97–107.

Liu KS, Hao JH, Zeng Y, Dai FC, Gu PQ. 2013. Neurotoxicity and biomarkers of lead exposure: a review. *Chin Med Sci J.* 28(3):178-88.

Lubis B, Rosdiana N, Nafianti S, Rasyianti O, Panjaitan FM. 2013. Hubungan Keracunan Timbal dengan Anemia Defisiensi Besi pada Anak. *CDK-200.* 40(1):17–21.

Marchetti C dan Gavazzo P. 2005. NMDA receptors as targets of heavy metal interaction and toxicity. *Neurotox Res.* 8(4):245-58.

Mello CF, Kraemer CK, Filippin A, Morsch VM, Rodrigues ALS, Martins AF, *et al.* 1998. Effect of lead acetate on neurobehavioral development of rats. *Braz J Med Biol Res.* 31(7):943–50.

Nasrun MWS. 2013. Demensia. Dalam: S. D. Elvira & G. Hadisukanto, penyunting. Buku Ajar Psikiatri. Jakarta: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. hlm. 537–48.

Nava-Ruiz C, Alcaraz-Zubeldia M, Mendez-Armenta M, Vergara P, Diaz-Ruiz A, Rios C. 2010. Nitric oxide synthase immunolocalization and expression in the rathippocampus after sub-acute lead acetate exposure in rats. *Exp Toxicol Pathol*. 62(3):311-6.

Notoatmodjo S. 2005. *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Jakarta : PT Rineka Cipta

Palar H. 2008. *Pencemaran dan Toksikologi Logam Berat*. Jakarta: PT Rineka Cipta.

Paulsen F, Waschke J. 2012. *Sobotta : Atlas Anatomi Manusia : Kepala, Leher, dan Neuroanatomi*. Jakarta: EGC.

Prasanthi RP, Devi CB, Basha DC, Reddy NS, Reddy GR. 2010. Calcium and zinc supplementation protects lead (Pb)-induced perturbations in antioxidant enzymes and lipid peroxidation in developing mouse brain. *Int J Dev Neurosci*. 28(2):161-167.

Prasetya DY, Yuliani S. 2014. Aktivitas ekstrak rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) pada radial arm maze dan pasive avoidance test tikus model demensia. *Pharmaciana*. 4(2):157-64.

Roy A, Bellinger D, Hu H, Schwartz J, Ettinger AS, Wright RO, *et al*. 2009. Lead exposure and behavior among young children in Chennai, India. *Environ Health Perspect*. 117(10):1607–11.

Salehi I, Soleimani MS, Poorhamze M, Moravej FG, Komaki A, Asl SS. 2015. Protective Effect of Vitamin E Against Lead-induced Memory and Learning Impairment in Male Rats. *Avicenna J Neuro Psych Physio*. 2(1):3–6.

Sanders T, Liu Y, Buchner V, Tchounwou PB. 2013. Neurotoxicity And Biomarkers of Lead Exposure : A Review. *Chin Med Sci J*. 28(3):178–88.

Sembel DT. 2015. *Toksikologi Lingkungan*. Yogyakarta: Andi Offset.

Sharma B, Singh S, Siddiqi NJ. 2014. Biomedical implications of heavy metals induced imbalances in redox systems. *BioMed research international*. 2014(4):1-26.

- Seo J, Lee B-K, Jin S-U, Park JW, Kim Y-T, Ryeom H-K, *et al.* 2014. Lead-induced impairments in the neural processes related to working memory function. *PLoS One*. 9(8):1-10.
- Sherwood L. 2014. Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem. Jakarta: Buku Kedokteran EGC.
- Stenberg RJ, Sternberg K. 2009. Cognitive psychology. Belmont:Wadsworth.
- Sudarmaji, Mukono. 2006. Toksikologi Logam Berat B3 dan Dampaknya Terhadap Kesehatan. *Jurnal Kesehatan Lingkungan*. 21:129-42.
- Surkan PJ, Schnaas L, Wright RJ, Tellez-Rojo MM, Lamadrid-Figueroa H, Hu H, *et al.* 2008. Maternal self esteem, exposure to lead, and child neurodevelopment. *Neurotoxicology*. 29(2):278-85.
- Tarragon E, Lopez L, Yuste JE, Martin E, Schenker E, Aujard F. 2012. The Radial Arm Maze (RAM) for the Evaluation of Working and Reference Memory Deficits in the Diurnal Rodent *Octodon degus*. *Proceedings of Measuring Behavior; 2012 Agustus 28-31; Utrecht. Belanda. Belanda: Noldus Information Technology bv.*
- Wang Q, Luo W, Zhang W, Dai Z, Chen Y, Chen J. 2007. Iron supplementation protects against lead-induced apoptosis through MAPK pathway in weanling rat cortex. *Neurotoxicology*. 28(4):850-9.
- Wolfenson S, Lloyd M. 2003. Handbook of Laboratory Animal Management and Welfare. Oxford: Blackwell Publishing.
- Xiao Y, Fu H, Han X, Hu X, Gu H, Chen Y *et al.* 2014. Role of synaptic structural plasticity in impairment of spatial learning and memory induced by developmental lead exposure in wistar rats. *PLoS ONE*. 9(12): 1-16.
- Xu J, Yan HC, Yang B, Tong LS, Zou YX, Tian Y. 2009. Effects of lead exposure on hippocampal metabotropic glutamate receptor subtype 3 and 7 in developmental rats. *J Negat Results Biomed*. 8:5.

Yang X, Zhou P, Li Y. 2009. Low-level lead exposure effects on spatial reference memory and working memory in rats. *Neural Regeneration Research*. 4(1):72-76.