

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Pertumbuhan industri di Indonesia yang tumbuh dengan cepat dapat menimbulkan dampak negatif bagi masyarakat yaitu pencemaran lingkungan. Salah satu bahan pencemar yang berbahaya adalah logam berat berupa timbal yang diemisikan dari kendaraan bermotor, industri baterai, industri pengolahan dan pemurnian logam. Paparan timbal sebagai akibat dari berbagai sumber pencemaran tersebut menyebabkan masalah bagi masyarakat karena akan menyebabkan munculnya berbagai gangguan dan kerusakan yang berbahaya didalam tubuh. Hal ini dikarenakan timbal akan masuk ke dalam tubuh dan terakumulasi di dalamnya. Timbal masuk kedalam tubuh dalam bentuk senyawa, salah satunya adalah dalam bentuk senyawa timbal asetat (Sugiharto, 2004).

Gangguan akibat paparan timbal asetat dapat terjadi mulai dari tingkat sel hingga sistem organ. Sistem sirkulasi merupakan salah satu sistem organ yang dapat terganggu sebagai akibat kehadiran timbal asetat di dalam tubuh. Salah satu gangguan tersebut dapat berupa gangguan pada sintesis hemoglobin dan eritrosit (Suciani, 2007).

Penghambatan pada sintesis hemoglobin dapat terjadi karena adanya penghambatan enzim d-aminolevulinat dehidrase (d-ALAD) dan ferokelatase (Sugiharto, 2004). Mekanisme penghambatan d-ALAD dan ferokelatase

terjadi melalui beberapa interaksi. Interaksi timbal dengan gugus enzim –SH dari d-ALAD akan mengakibatkan terganggunya penyatuan *Glycine* (protein pembentuk hemoglobin) dan *Succinyl Co-enzim A* (enzim dalam mitokondria) (Suciani,2007). Sementara itu penghambatan enzim *ferokelatase* dapat menyebabkan ion Fe tidak dapat berikatan dengan cincin cincin *protoporphirin IX*, akan tetapi berikatan dengan timbal. Hal ini dikarenakan timbal memiliki keelektronegatifan lebih besar daripada Fe. Adanya penghambatan kedua enzim tersebut menyebabkan proses sintesis hemoglobin menjadi terganggu dan akan mempengaruhi kadar dari hemoglobin dalam tubuh (Sugiharto, 2004).

Selain mempengaruhi sintesis hemoglobin, adanya timbal juga dapat mempengaruhi eritrosit. Pengaruh timbal terhadap eritrosit terjadi melalui 2 jalur yaitu jalur penghambatan enzim ferokelatase dan jalur ikatan timbal dengan *phospatidylcholine* pada membran sel eritrosit (Patrick, 2006).

Jalur pertama terjadi ketika timbal menghambat enzim *ferokelatase*. Proses penghambatan enzim ini sama dengan proses yang terjadi pada sintesis hemoglobin yang telah diuraikan diatas. Adanya ion Fe yang tidak berpasangan dengan *protoporphirin IX* (karena adanya penghambatan enzim ferokelatase) dan adanya timbal yang berjumlah banyak dalam sel akan mengakibatkan terjadinya oksidasi lipid pada membran sel eritrosit. Selain itu pada jalur kedua, timbal juga dapat berikatan langsung dengan *phospatidylcholine* pada membran sel darah merah, sehingga menurunkan jumlah fosfolipid pada membran eritrosit (Patrick, 2006). Adanya penurunan

jumlah fosfolipid tersebut mengubah stabilitas membran eritrosit. Jadi dampak timbal pada darah ini tidak hanya pada gangguan sintesis hemoglobin saja tetapi juga menurunkan stabilitas membran eritrosit dan morfologi eritrosit. Hal ini karena terhambatnya enzim d-ALAD dan *ferokelatase* (Ardiyanto, 2005).

Kedua enzim (d-ALAD dan *ferokelatase*) yang berperan dalam sintesis hemoglobin dan eritrosit seperti yang dikemukakan di atas, keberadaannya dapat dideteksi dalam darah. Akan tetapi deteksi enzim d-ALAD lebih efektif untuk mengetahui keracunan timbal pada darah karena d-ALAD berada dalam sitosol sedangkan enzim *ferokelatase* berada dalam matriks mitokondria. Oleh karena itu proses penghambatan sintesis hemoglobin menjadi lebih mudah dan efisien diamati melalui kadar d-ALAD. Hal tersebut dikarenakan jika kadar d-ALAD dalam sitosol menurun maka sintesis hemoglobin juga menurun sehingga mengakibatkan terjadinya penurunan penyerapan oksigen pada sel tubuh (Suciani, 2007).

Terjadinya gangguan proses sintesis hemoglobin dan eritrosit tersebut merupakan suatu masalah yang harus dicari jalan keluarnya. Karena masalah berupa penyakit pasti ada pengobatannya yang dapat dikaji melalui suatu penelitian. Penelitian mengenai terganggunya sintesis hemoglobin dan eritrosit ini merujuk pada al Qur'an surat al Mu'min ayat 54:

هُدًى وَذِكْرَىٰ لِأُولَى الْأَلْبَابِ ﴿٥٤﴾

Artinya: “Untuk menjadi petunjuk dan peringatan bagi orang-orang yang berfikir” (Q.S Al Mu'min ayat 54).

Menurut Ibnu Katsir (2000) bahwa ayat *liuulii* memiliki arti pemilik dan kata *albaabun* memiliki arti pintu. Pintu pada ayat ini diumpamakan sebagai akal pikiran sehingga Ibnu Katsir (2000) menyebut kata *liuulil albaab* memiliki arti pikiran yang cemerlang. Jadi dengan pengertian tersebut maka peneliti memahami bahwa makna kata *liuulil albaab* adalah suatu anugerah yang diberikan Allah yang berupa akal pikiran. Sementara itu keseluruhan dari arti surat Al Mu'min ayat 54 menyebutkan bahwa "Untuk menjadi petunjuk dan peringatan bagi orang-orang yang berfikir". Hal yang dimaksud adalah bahwa Al Qur'an sebagai wahyu Allah merupakan suatu petunjuk bagi orang yang mencari kebenaran dan ridho Allah, serta dapat menjadi suatu peringatan bagi orang yang lalai terhadap-Nya. Peringatan tersebut dapat berupa munculnya penyakit tertentu sehingga menimbulkan masalah bagi umat manusia.

Sebagai manusia yang dianugerahi akal pikiran, sebaiknya berfikir dan *tawakkal* sehingga mampu bersabar untuk mencari solusi yang sesuai dengan masalah yang dihadapi saat ini. Dilakukannya penelitian ini diharapkan dapat menemukan solusi alternatif untuk masalah ini yang berupa gangguan sintesis hemoglobin dan eritrosit akibat dipapar timbal dengan jumlah berlebih dalam tubuh. Solusi yang dikaji dalam penelitian ini adalah pemanfaatan sumber daya alam yang murah dan banyak tersedia di sekitar masyarakat. Hal ini juga merujuk pada hadis nabi riwayat Ahmad, Ibnu Majah, dan al Hakim, bahwa setiap penyakit atau musibah pasti ada obatnya. Isi hadisnya adalah sebagai berikut:

إِنَّ اللَّهَ لَمْ يَنْزِلْ دَاءً إِلَّا أَنْزَلَ لَهُ شِفَاءً، عِلْمُهُ مَنْ عِلْمُهُ وَجَهْلُهُ مَنْ جَهْلُهُ

Artinya: “Sesungguhnya Allah SWT tidaklah menurunkan sebuah penyakit melainkan menurunkan pula obatnya. Obat itu diketahui oleh orang yang bisa mengetahuinya dan tidak diketahui oleh orang yang tidak bisa mengetahuinya.” (HR. Ahmad, Ibnu Majah, dan Al-Hakim)

Kata *syifaa'an* menurut kitab Lisan al Arab memiliki arti obat. Obat yang disebutkan masih bersifat kata umum (IbnuManduri, 1998). Merujuk pada arti keseluruhan hadis tersebut, maka manusia diharapkan untuk berusaha mencari jenis obat yang sesuai dengan jenis obat yang diderita. Usaha untuk mencari obat ini juga disebutkan dalam surat Al Mu'min ayat 54 yang telah diuraikan sebelumnya. Dengan demikian manusia diharapkan dapat memanfaatkan bahan-bahan alami yang telah Allah SWT sediakan di lingkungan sekitar masyarakat, sehingga kelestarian dan kesejahteraan umat manusia menjadi meningkat karena obat yang dibutuhkan merupakan bahan yang mudah didapatkan dan murah harganya. Salah satu tanaman yang bisa dimanfaatkan untuk mengatasi gangguan pada sistem sirkulasi akibat paparan timbal asetat adalah kelor (*Moringa oleifera*).

Di Indonesia *Moringa oleifera* dikenal sebagai jenis tanaman sayuran yang lebih dikaitkan dengan hal-hal yang bersifat mistis sehingga budidaya secara intensif belum banyak dilakukan di masyarakat. Selain sebagai sayuran, tanaman *Moringa oleifera* pada umumnya ditanam hanya sebagai tanaman pagar atau tanaman makanan ternak serta belum dimanfaatkan untuk kepentingan yang lain (Sugiharto, 2004).

Minimnya pemanfaatan daun tanaman *Moringa oleifera* disebabkan oleh beberapa faktor. Salah satu faktor tersebut adalah sulitnya buku referensi lokal yang membahas secara khusus mengenai tanaman kelor dan kegunaannya. Tanaman *Moringa oleifera* juga jarang dibahas dalam forum-forum ilmiah maupun media masa (Mutiara, 2011). Oleh karena itu pemanfaatan *Moringa oleifera* perlu dikaji lebih dalam melalui beberapa riset yang berkaitan dengan kandungan yang ada dalam daun *Moringa oleifera*.

Daun *Moringa oleifera* dapat digunakan untuk mengatasi berbagai gangguan yang terjadi dalam tubuh termasuk yang terkait dengan sintesis hemoglobin dan eritrosit. Zat-zat yang terkandung dalam daun *Moringa oleifera* antara lain  $\beta$ -karoten, vitamin A, vitamin C, vitamin E, 19 asam amino, mineral Fe, Cu, Zn dan mineral yang lainnya. Hasil penelitian Moyo, B., et al (2011) menyatakan bahwa  $\beta$ -karoten yang terkandung dalam *Moringa oleifera* merupakan prekursor untuk vitamin A yang berperan untuk memelihara zat besi sebagai nutrisi bagi sumsum tulang (*Bone marrow*). Kombinasi vitamin E dan selenium merupakan antioksidan yang bekerja secara *co-dependently* membantu merusak radikal bebas dalam tubuh. Selain itu ion Fe (zat besi) yang terkandung dalam daun kelor akan berikatan dengan *protoporphyrin IX* untuk membentuk hemoglobin (Suciani, 2007). Mineral Cu dan Mn berperan sebagai katalisator aktif dalam mengkonversi zat besi ke dalam hemoglobin (Niraj., et al, 2012).

Selain berperan untuk mengatasi gangguan yang terkait dengan sintesis hemoglobin, kandungan daun *Moringa oleifera* juga berperan penting dalam

proses maturasi eritrosit. Beberapa kandungan tersebut diantaranya adalah vitamin C, B2, B6, B12, asam folat, asam nikotinat, dan beberapa asam amino (Niraj., *et al*, 2012). Vitamin C dapat meningkatkan penyerapan zat besi yang berguna untuk maturasi eritrosit (Moyo, 2011). Vitamin B12 dan asam folat mempengaruhi eritropoiesis pada tahap maturasi akhir dari eritrosit (Meyer dan Harvey 2004).

Berbagai penelitian terkait dengan pengaruh timbal terhadap eritrosit dan hemoglobin telah banyak dilakukan. Penelitian yang dilakukan oleh Mugahi (2003) menunjukkan bahwa pemberian timbal asetat sebesar 1% selama 12 minggu pada tikus jantan dewasa mampu menurunkan jumlah eritrosit sebesar 2 juta sel dan kadar hemoglobin sebesar 0,6 g/dl. Sedangkan penelitian lain yang sejenis, dilakukan oleh Barber (2011) menunjukkan bahwa pemberian timbal asetat pada mencit Swiss albino betina selama 10 hari dengan dosis 266,6 mg/kg mampu menurunkan jumlah eritrosit sebesar 1,83 juta dan kadar hemoglobin sebesar 1,3 g/dl. Dosis timbal asetat pada penelitian ini didasarkan pada penelitian milik Barber (2011) yaitu dosis sebesar 266,66 mg/kg (setara dengan 0,267 mg/gram) berat badan. Oleh karena itu dosis yang dipakai dalam penelitian ini adalah sebesar 0,3 mg/gram. Dasar pertimbangan penggunaan dosis tersebut adalah dikarenakan penelitian yang dilakukan oleh Barber menggunakan hewan coba yang sama (mencit) dan satuan dosis yang digunakan sesuai dengan penelitian ini yaitu mg/gram berat badan.

Selain mempertimbangkan dosis timbal asetat seperti di atas, hal lain yang perlu dipertimbangkan dalam penelitian ini adalah pengaruh dosis ekstrak daun *Moringa oleifera* terhadap kadar hemoglobin dan jumlah eritrosit mencit yang dipapar oleh timbal asetat. Penelitian tentang efek toksisitas daun *Moringa oleifera* yang dilakukan oleh Adedapo (2009) menunjukkan bahwa pemberian ekstrak *Moringa oleifera* 800 mg/kg berat badan pada tikus menyebabkan penurunan kadar hemoglobin (bersifat toksik). Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Nelma (2008) menunjukkan bahwa pemberian vitamin C dosis 200 mg/kg pada mencit selama 7 hari mampu meningkatkan kadar enzim dALAD sebesar 0,32 U/l dan hemoglobin mencit sebesar 0,19 gr/dl akibat paparan timbal 20 mg/kg berat badan selama 2 hari. Faktor penyebab terbatasnya peningkatan kadar hemoglobin tersebut kemungkinan dikarenakan singkatnya waktu pemberian vitamin C (hanya 7 hari). Peranan vitamin C pada penelitian tersebut adalah sebagai sumber antioksidan untuk mengobati efek radikal bebas akibat pemberian timbal 20mg/kg berat badan, padahal sumber antioksidan tidak hanya berupa vitamin C.

Berdasarkan berbagai penelitian yang telah diuraikan di atas, maka penentuan dosis ekstrak daun *Moringa oleifera* pada penelitian ini didasarkan pada penelitian milik Nelma (2008) dan Adedapo (2009). Dosis vitamin C yang efisien pada penelitian Nelma (2008) adalah dosis 200 mg/kg berat badan mencit (setara dengan 0,2 mg/gram mencit) sehingga dalam penelitian ini digunakan ekstrak daun *Moringa oleifera* dengan dosis bertingkat

Dosis bertingkat yang digunakan dalam penelitian ini didapat dengan cara menurunkan dan menaikkan dosis vitamin C yang digunakan oleh Nelma (2008) dengan rentang 0,1 mg/gram berat badan sehingga didapatkan dosis 0 mg/gr, 0,1 mg/gr, 0,2 mg/gr, 0,3 mg/gr, 0,4 mg/gr dan 0,5 mg/gr berat badan. Dosis 0 mg/gram dijadikan sebagai perlakuan kontrol positif, dosis 0,1 mg/gram dijadikan sebagai dosis minimum sedangkan dosis 0,5 mg/gram dijadikan sebagai dosis maksimum yang digunakan dalam penelitian ini. Hal ini didasarkan pada penelitian Adedapo (2009) tentang batas toksisitas pemberian ekstrak daun *Moringa oleifera* pada tikus adalah 800 mg/kg berat badan. Dengan demikian penelitian ini diharapkan dapat memperbaiki penelitian yang telah dilakukan oleh Nelma (2008), sehingga didapatkan rentang dosis ekstrak *Moringa oleifera* yang efisien dan aman dikonsumsi serta dapat memperbaiki efek keracunan timbal asetat 0,3 mg/gr berat badan dalam darah yang berpengaruh pada kadar hemoglobin, aktivitas enzim d-ALAD dan jumlah eritrosit mencit.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah ada pengaruh ekstrak etanol daun kelor (*Moringa oleifera*) terhadap kadar enzim d-ALAD, kadar hemoglobin dan eritrosit mencit jantan yang telah dipapar timbal asetat?
2. Pada dosis berapakah ekstrak etanol daun kelor (*Moringa oleifera*) berpengaruh dan efektif terhadap kadar enzim d-ALAD, kadar hemoglobin dan eritrosit mencit jantan yang telah dipapar timbal asetat?

### 1.3 Tujuan

1. Untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun kelor (*Moringa oleifera*) terhadap kadar enzim d-ALAD, kadar hemoglobin dan eritrosit mencit jantan yang telah dipapar timbal asetat.
2. Untuk mengetahui dosis ekstrak etanol daun kelor (*Moringa oleifera*) yang berpengaruh dan efektif terhadap kadar enzim d-ALAD, kadar hemoglobin dan eritrosit mencit jantan yang telah dipapar timbal asetat.

### 1.4 Hipotesis Penelitian

1. Ada pengaruh ekstrak etanol daun kelor (*Moringa oleifera*) terhadap kadar enzim d-ALAD, kadar hemoglobin dan eritrosit mencit jantan yang telah dipapar timbal asetat.
2. Dosis ekstrak etanol daun kelor (*Moringa oleifera*) diantara 0,1mg/gr hingga 0,5 mg/gr berat badan berpengaruh terhadap kadar enzim d-ALAD, kadar hemoglobin dan eritrosit mencit jantan yang telah dipapar timbal asetat.

### 1.5 Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi kepada peneliti lain bahwa ekstrak etanol daun kelor (*Moringa oleifera*) dapat mempengaruhi kadar enzim d-ALAD, kadar hemoglobin dan eritrosit mencit jantan yang telah dipapar timbal asetat.
2. Daun kelor dapat dijadikan sebagai obat alternatif pada penderita anemia.

3. Daun kelor dapat dimanfaatkan sebagai sumber nutrisi untuk menjaga kesehatan.

### 1.6 Batasan Masalah

1. Hewan coba yang digunakan mencit jantan balb/c, umur 2-3 bulan dengan berat badan 20-30 gram sebanyak 35 ekor.
2. Pakan mencit yang digunakan adalah jenis *pellet*.
3. Bahan pemicu radikal bebas adalah timbal asetat sebanyak 0,3 mg/gr BB per hari yang dilaksanakan pada tiap pagi hari sekitar pukul 08.00 WIB. Pemberian timbal asetat dilakukan setelah aklimatisasi selama 7 hari (jadi dimulai dari hari ke-8 hingga hari ke-14 selama penelitian).
4. Daun kelor (*Moringa oleifera*) yang digunakan dalam ekstrak adalah daun yang masih muda dengan ciri-ciri berwarna hijau muda, permukaan halus, dan lentur. Batas tangkai daun kelor (*Moringa oleifera*) yang boleh digunakan adalah 5-6 tangkai dari ujung batang.
5. Ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) diberikan secara oral pada dosis 0 mg/gr, 0,1 mg/gr, 0,2 mg/gr, 0,3 mg/gr, 0,4 mg/gr dan 0,5 mg/gr yang diberikan pada pagi hari sekitar pukul 08.00 WIB. Pemberian ekstrak daun kelor dilakukan setelah pemberian timbal asetat selama 14 hari (jadi dimulai dari hari ke-15 hingga hari ke-28 selama penelitian).
6. Parameter yang diamati adalah kadar enzim d-ALAD, kadar hemoglobin dan jumlah eritrosit yang dilakukan setelah pemberian ekstrak daun *Moringa oleifera* (dimulai dari hari ke-29).