

**PENGARUH PEMBERIAN TIMBAL (*Pb*) PER ORAL TERHADAP
GAMBARAN HISTOPATOLOGI OTOT JANTUNG
Studi Eksperimental Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar**

Karya Tulis Ilmiah

untuk memenuhi sebagian persyaratan
untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh :

Nur Camelia

01.207.5542

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG
2010**

KARYA TULIS ILMIAH
PENGARUH PEMBERIAN TIMBAL (*Pb*) PER ORAL TERHADAP
GAMBARAN HISTOPATOLOGI OTOT JANTUNG
Studi Eksperimental Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar

Yang dipersiapkan dan disusun oleh :

Nur Camelia

01.207.5542

telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
pada tanggal 24 Agustus 2010
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji


Pembimbing I

Anggota Tim Penguji


dr. H. M. Agus Suprijono, M. Kes.


dr. H. Sumarno, M.Si Med., Sp. PA

Pembimbing II


dr. Hj. Chodidjah, M. Kes.


dr. Hj. Qathrunnada D, Msi.Med

Semarang, Agustus 2010

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,


DR. dr. H. Taufiq R. Nasihun, M.Kes, Sp.And

PRAKATA

Assalamu'alaikum Wr.Wb.

Puji syukur kehadirat Allah SWT atas semua anugerah dan rahmatNya sehingga Karya Tulis Ilmiah dengan judul **“Pengaruh Pemberian Timbal (Pb) per Oral terhadap Gambaran Histopatologi Otot Jantung Studi Eksperimental Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar”** ini dapat terselesaikan.

Karya Tulis ini disusun sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sedalam-dalamnya kepada:

1. DR. dr. H. Taufiq R Nasihun, M.Kes, Sp.And., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. dr. H.M.Agus Suprijono, M.Kes., dan dr. Hj. Chodidjah, M.Kes., selaku dosen pembimbing I dan II yang telah dengan sabar meluangkan waktu dan pikiran untuk mengarahkan dan membimbing penulis hingga terselesaikannya Karya Tulis Ilmiah ini.
3. dr. H. Sumarno M.Si Med., Sp. PA dan dr. Hj. Qathrunnada Djam'an, Msi.Med., selaku dosen penguji yang telah dengan sabar meluangkan waktu dan pikiran untuk mengarahkan dan membimbing penulis hingga terselesaikannya Karya Tulis Ilmiah ini.
4. dr. Susilorini yang telah membantu dalam penelitian ini.

5. Mbak Tika dan seluruh staf Laboratorium Biologi FMIPA Universitas Negeri Semarang yang telah membantu dalam penelitian ini.
6. Abah dan Mama serta Kakak dan Adikku tercinta, penulis menyampaikan rasa terima kasih yang tulus dan ikhlas atas cinta, kasih sayang, dukungan serta doa yang tiada henti.

Sebagai akhir kata dari penulis, penulis hanya bisa berharap semoga Karya Tulis Ilmiah ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Wassalamu'alaikum Wr.Wb



Semarang, Agustus 2010

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
PRAKATA	iii
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR LAMPIRAN.....	x
INTISARI.....	xi
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Perumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat Praktis	4
1.4.2 Manfaat Teoritis	4

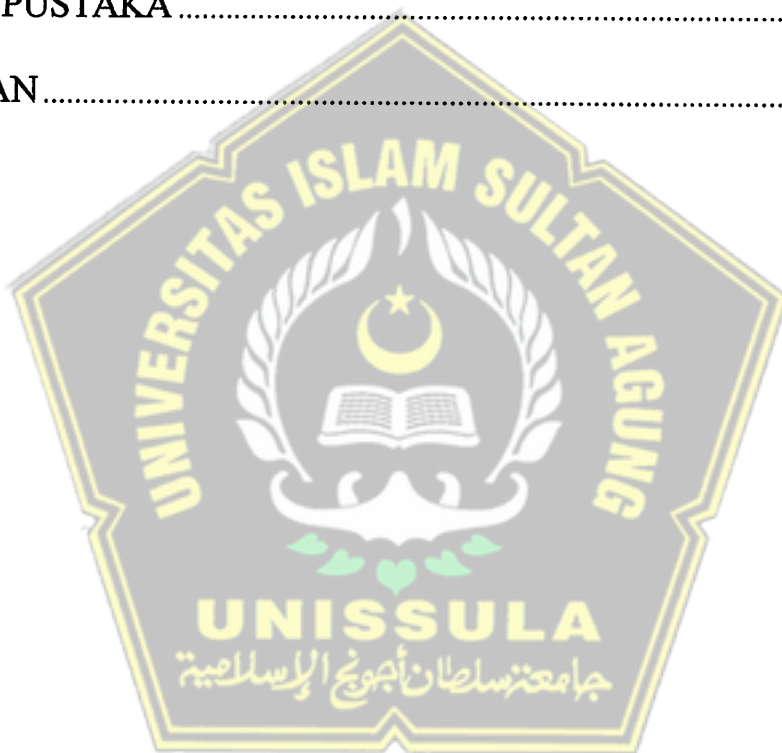
BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Otot Jantung	5
2.1.1 Definisi dan Anatomi Otot Jantung	5
2.1.2 Fisiologi Otot Jantung.....	5
2.1.3 Histologi Otot Jantung.....	7
2.1.4 Patologi Otot Jantung.....	9
2.1.4.1 Kardiomiopati	9
2.1.4.2 Iskemik dan Infark Miokardium	11
2.2 Timbal (<i>Pb</i>)	14
2.2.1 Definisi.....	14
2.2.2 Sumber Pencemaran Timbal (<i>Pb</i>).....	15
2.2.3 Kegunaan Timbal (<i>Pb</i>).....	16
2.2.4 Penyerapan Timbal (<i>Pb</i>)	16
2.2.5 Studi Toksisitas Timbal	17
2.2.6 Bahaya Timbal (<i>Pb</i>).....	17
2.2.7 Mekanisme Kerja Timbal (<i>Pb</i>) Masuk dalam Tubuh	20
2.3 Hewan Coba	22
2.4 Pengaruh Timbal (<i>Pb</i>) terhadap Otot Jantung.....	23
2.5 Kerangka Teori.....	28
2.6 Kerangka Konsep	29
2.7 Hipotesis.....	29

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian.....	28
3.2 Variabel dan Definisi Operasional.....	30
3.2.1 Variabel.....	30
3.2.2 Definisi Operasional.....	30
3.3 Populasi dan Sampel.....	31
3.3.1 Populasi.....	31
3.3.2 Sampel.....	31
3.4 Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi.....	32
3.4.1 Kriteria Inklusi.....	32
3.4.2 Kriteria Eksklusi.....	32
3.5 Alat dan Bahan Penelitian.....	32
3.5.1 Alat dalam Penelitian.....	32
3.5.2 Bahan Penelitian.....	32
3.6 Cara Penelitian.....	33
3.6.1 Dosis Timbal (Pb).....	33
3.6.2 Pemberian Perlakuan.....	34
3.6.3 Cara Pembuatan Preparat Jaringan dengan Pewarnaan Hematoksilin Eosin (HE).....	35
3.7 Tempat dan Waktu Penelitian.....	38
3.7.1 Tempat.....	38

3.7.2 Waktu	38
3.8 Analisis Hasil	39
3.9 Alur Penelitian.....	40
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	41
BAB V SIMPULAN DAN SARAN.....	46
DAFTAR PUSTAKA	47
LAMPIRAN	50



DAFTAR TABEL

Tabel 1. Rangkaian Perubahan pada Infark Miokardium.....	12
Tabel 2. Beberapa Sifat Fisik Timbal.....	14
Tabel 3. Hasil rerata gambaran histopatologi otot jantung pada berbagai kelompok perlakuan.....	41
Tabel 4. Hasil gambaran histopatologi otot jantung.....	50



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Penelitian Gambaran Histopatologi Otot Jantung.....	50
Lampiran 2. Hasil Pemeriksaan Histopatologi Otot Jantung.....	54
Lampiran 2. Hasil Analisis Data dengan SPSS	56
Lampiran 3. Surat Keterangan Penelitian.....	63
Lampiran 4. Foto – Foto Penelitian.....	65



INTISARI

Timbal (*Pb*) diketahui tidak mempunyai kegunaan bagi tubuh kita, sangat beracun dan dapat terjadi penumpukan dalam tubuh. Sumber pencemaran timbal berasal dari asap kendaraan bermotor, minuman, dan makanan. Efek toksik dari timbal dapat menyebabkan hipertensi dan iskemik pada otot jantung. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian timbal (*Pb*) per oral terhadap gambaran histopatologi otot jantung.

Penelitian eksperimental dengan rancangan *post test randomized control group design* ini dilakukan selama 14 hari dengan menggunakan 20 ekor tikus putih jantan galur wistar dibagi dalam 4 kelompok uji secara random. K-I sebagai kelompok kontrol (pakan standar dan aquades), K-II diberi pakan standar, aquades dan timbal 2,5 mg *Pb*/hari per oral, K-III diberi pakan standar, aquades dan timbal 5 mg *Pb*/hari per oral dan K-IV diberi pakan standar, aquades dan timbal 7,5 mg *Pb*/hari per oral. Pematangan basah dan pemeriksaan histopatologi otot jantung dilakukan setelah hari ke 14.

Hasil penelitian menunjukkan setelah perlakuan tidak didapatkan kerusakan sel otot jantung dari K-I, K-II, K-III, dan K-IV. Semua data yang diperoleh adalah normal dan bernilai konstan, sehingga hasil uji homogenitas dan uji normalitas data menunjukkan signifikansi negatif. Hasil uji *Kruskal Wallish* menunjukkan nilai signifikansi 1,000 ($p > 0,05$) yang berarti antar kelompok uji tidak terdapat perbedaan yang signifikan.

Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa pemberian timbal (*Pb*) per oral tidak berpengaruh terhadap gambaran histopatologi otot jantung tikus putih jantan galur wistar, karena pengaruh *Pb* terhadap jantung bersifat tidak langsung dan kronis. Kerusakan otot jantung berlangsung dalam waktu beberapa bulan, dapat menyebabkan anemia hemolitik dan iskemik otot jantung.

Kata kunci : Timbal (*Pb*), gambaran histopatologi otot jantung.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Masalah polusi logam berat termasuk timbal merupakan masalah yang serius di negara-negara maju maupun negara berkembang seperti Indonesia. Polusi timbal (*Pb*) di lingkungan hidup kita biasanya berkaitan erat dengan proses pertambangan, peleburan logam, industri yang menggunakan bahan baku plumbum (misalnya pabrik cat, kabel, enamel, gelas, baterai dan pestisida) dan tidak kalah pentingnya timbal (*Pb*) juga dapat berasal dari asap kendaraan bermotor (Hariono, 2005). Semua bentuk senyawa logam *Pb* bersifat racun yang berbahaya bagi kesehatan (Palar, 2008). Salah satu organ tubuh yang banyak terkena keracunan adalah jantung. Jantung merupakan salah satu organ penting di dalam tubuh manusia yang memompa darah ke seluruh tubuh. Efek toksik dari timbal dapat menyebabkan hipertensi dan iskemik pada otot jantung (Luthfiyah, 2006).

Timbal (*Pb*) diketahui tidak mempunyai kegunaan bagi tubuh kita, sangat beracun dan dapat terjadi penumpukan dalam tubuh. (Luthfiyah, 2006). Sumber pencemaran timbal berasal dari asap kendaraan bermotor, minuman, dan makanan. Dalam air minum, timbal dapat berasal dari kontaminasi pipa, solder dan kran air. Sedangkan dalam makanan, timbal berasal dari kontaminasi kaleng makanan dan minuman dan solder yang

bertimbal (Awati, 2009). Batas kandungan timbal dalam air minum adalah $50\mu\text{g Pb}/\text{dm}^3$ (Herman, 2006), sedangkan batas kandungan timbal dalam makanan adalah $2,56\text{ mg}/\text{kg}$ (Sartono, 2001). Akumulasi plumbum tertinggi dalam jaringan lunak terjadi berturut-turut pada ginjal disusul hati, otak, paru, jantung otot dan testis (Hariono, 2005). Dampak lebih jauh dari keracunan *Pb* adalah dapat menyebabkan hipertensi dan iskemik pada otot jantung. Untuk pengaruh keracunan *Pb* pada otot jantung baru ditemukan pada anak (Luthfiyah, 2006). Anak perkotaan di Negara berkembang memiliki resiko tinggi , pada tahun 1994 sebanyak 100% darah dari anak berumur di bawah 2 tahun mengandung timbale $10\text{g}/\text{dL}$ menurut US Centre for Disease Control dan 80% darah dari anak 3-5 tahun melebihi ambang batas tersebut (Anonim, 2004). Di Indonesia dilakukan penelitian pada 400 anak SD di Jakarta, hasilnya menunjukkan lebih dari 50% murid tercemar timbal di atas $50\text{mg}/\text{dL}$ (Anonim, 2008).

Pemaparan timbal dalam 2 (dua) bentuk yaitu organik dan inorganik. Bentuk organik misalnya Tetra Ethyl dan Tetra Methyl Lead yang dapat berasal dari limbah perindustrian, asap kendaraan, insektisida, asap rokok sigaret, tumbuh-tumbuhan yang tumbuh di tanah yang mengandung tinggi timbal. Sebagian besar timbal dalam bentuk ini dapat diserap melalui kulit, akan tetapi unsur timbal dan senyawa timbal inorganik diserap secara ditelan atau dihirup (Luthfiyah, 2006). Timbal yang diabsorpsi diangkut oleh darah

ke organ-organ lain. Kira-kira sekitar 95% timbal dalam darah diikat oleh sel darah merah (Anies, 2005).

Sebelumnya telah dilakukan beberapa penelitian tentang pengaruh timbal (*Pb*) antara lain Pengaruh *Pb* Per Oral terhadap Kerusakan Sel-Sel Reproduksi dan Penurunan Jumlah Anak Tikus Putih Galur Swiss (Suprijono, 2001), Hubungan antara Pemaparan *Pb* Kronik dengan Anemia (Permana, 2003), Efek Pemberian *Pb* Anorganik pada Tikus Putih (Hariono, 2005), Pengaruh Pemberian Plumbum (*Pb*) Asetat Peroral terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Mencit (Luthfiyah, 2006). Berdasarkan uraian singkat di atas, peneliti ingin melakukan penelitian yang berbeda dengan penelitian-penelitian sebelumnya, yaitu penelitian tentang pengaruh pemberian timbal (*Pb*) per oral terhadap gambaran histopatologi otot jantung.

1.2 Perumusan Masalah

Dari latar belakang di atas, maka dapat dibuat perumusan masalah :
” Apakah pemberian timbal (*Pb*) per oral berpengaruh terhadap gambaran histopatologi otot jantung tikus putih jantan galur wistar? ”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh pemberian timbal (*Pb*) per oral terhadap gambaran histopatologi otot jantung tikus putih jantan galur wistar.

1.3.2 Tujuan Khusus

Untuk mengetahui adanya degenerasi dan nekrosis pada otot jantung tikus putih galur wistar setelah pemberian timbal (*Pb*) per oral dengan dosis 2,5 mg; 5 mg; 7,5 mg dan kelompok kontrol.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Praktis

Penelitian ini dapat menambah pengetahuan bagi masyarakat tentang pengaruh timbal terhadap tubuh terutama jantung.

1.4.2 Manfaat Teoritis

Penelitian ini dapat bermanfaat sebagai kajian penelitian selanjutnya mengenai pengaruh timbal terhadap jantung dan memberikan informasi mengenai pengaruh timbal terhadap jantung.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Otot Jantung

2.1.1 Definisi dan Anatomi Otot Jantung

Otot jantung terdiri atas serabut otot lurik yang bercabang-cabang dan satu dengan yang lain saling berhubungan. Otot ini membentuk miokardium jantung. Serabut-serabutnya cenderung tersusun dalam bentuk ulir dan spiral, dan otot ini mempunyai sifat kontraksi yang spontan dan berirama. Serabut otot jantung khusus membentuk sistem konduksi jantung. Otot jantung dipersarafi oleh serabut saraf otonom yang berakhir pada nodus sistem konduksi jantung dan miokardium (Snell, 2006). Berat jantung normal pada wanita 250-300 gram dan pada pria 300-350 gram. Gambaran jantung normal secara makroskopis antara lain permukaan epikardium licin dan mengkilap, adanya sedikit lemak.

2.1.2 Fisiologi Otot Jantung

Fungsi jantung adalah sebagai pompa yang melakukan tekanan terhadap darah untuk menimbulkan gradien tekanan yang diperlukan agar darah dapat mengalir ke jaringan. Darah, seperti cairan lain, mengalir dari daerah yang bertekanan tinggi ke daerah yang bertekanan rendah sesuai penurunan gradien tekanan (Sherwood,

2001). Untuk dapat memenuhi fungsinya, dalam jantung terdapat sel otot yang mempunyai dua kapasitas yaitu kuat dan cepat yang disebut miokardium. Sel serabut purkinje di jantung bertanggungjawab terhadap konduksi impuls ke seluruh otot jantung. Nukleus dari sel purkinje berbentuk nodus yang disebut pacemaker berfungsi mengatur denyut jantung (Priyanto, 2007).

Jantung terdiri atas tiga tipe otot jantung yang utama yakni: otot atrium, otot ventrikel dan serabut otot eksitatorik dan konduksi khusus. Tipe otot atrium dan ventrikel berkontraksi dengan cara yang sama seperti otot rangka, hanya saja durasi kontraksi otot-otot tersebut lebih lama. Sebaliknya serabut-serabut khusus eksitatorik dan konduksi berkontraksi dengan lemah sekali sebab serabut-serabut ini hanya mengandung sedikit serabut kontraktile, justru mereka memperlihatkan pelepasan muatan listrik berirama yang otomatis dalam bentuk konduksi potensial aksi yang melalui jantung, yang bekerja sebagai suatu sistem eksitatorik yang mengatur denyut jantung yang berirama (Guyton, 2007).

Fungsi otot jantung adalah untuk berkontraksi mendorong darah dicetuskan oleh potensial aksi yang menyebar melalui membran sel otot. Jantung berkontraksi atau berdenyut secara berirama akibat potensial aksi yang ditimbulkan sendiri, suatu sifat yang dikenal dengan otoritmisitas. Terdapat dua jenis khusus sel otot jantung yaitu

99% sel otot jantung kontraktile yang melakukan kerja mekanis, yaitu memompa. Sel – sel pekerja ini dalam keadaan normal tidak menghasilkan sendiri potensial aksi. Sebaliknya, sebagian kecil sel sisanya adalah, sel otoritmik, tidak berkontraksi tetapi mengkhususkan diri mencetuskan dan menghantarkan potensial aksi yang bertanggungjawab untuk kontraksi sel – sel pekerja (Majid, 2005).

2.1.3 Histologi Otot Jantung

Sel otot jantung dewasa bergaris tengah lebih kurang $15\mu\text{m}$ dan panjangnya antara $85-100\mu\text{m}$. Setiap sel otot jantung hanya memiliki satu atau dua inti pucat yang terletak di tengah. Di sekeliling sel-sel otot terdapat selubung halus jaringan ikat endomisium yang mengandung jalinan kapiler luas. Satu ciri unik otot jantung adalah adanya garis gelap melintang yang melintasi deretan sel-sel jantung dengan interval yang tidak teratur. Diskus interkalaris ini adalah kompleks pertautan yang terdapat pada pertemuan antar sel-sel otot jantung yang bersebelahan.

Dinding jantung terdiri dari 3 lapisan yaitu endokardium, miokardium dan epikardium. Miokardium adalah tunika yang paling tebal dari jantung dan terdiri atas sel-sel otot jantung. Miokardium pada ventrikel kiri lebih tebal dibandingkan pada ventrikel kanan. Sel otot yang khusus pada atrium dapat menghasilkan atriopeptin, ANF

(*Atrial Natriuretic Factor*), kardiodilatin dan kardionatrin yang berfungsi untuk mempertahankan keseimbangan cairan dan elektrolit. Miokardium terdiri dari 2 jenis serat otot yaitu serat konduksi dan serat kontraksi.

Serat konduksi pada jantung merupakan modifikasi dari serat otot jantung dan menghasilkan impuls. Serat konduksi terdiri dari 2 nodus di dinding atrium yaitu nodus SA dan AV, *bundle of His* dan serat purkinje. Serat purkinje merupakan percabangan dari nodus AV dan terletak di subendokardial. Sel purkinje mengandung sitoplasma yang besar, sedikit miofibril, kaya akan mitokondria dan glikogen serta mempunyai 1 atau 2 nukleus yang terletak di sentral.

Serat kontraksi merupakan serat silindris yang panjang dan bercabang. Setiap serat terdiri hanya 1 atau 2 nukleus di sentral. Serat kontraksi mirip dengan otot lurik karena memiliki *striae*. Sarkoplasmanya mengandung banyak mengandung mitokondria yang besar. Ikatan antara dua serat otot adalah melalui *fascia adherens*, *macula adherens* (desmosom), dan *gap junctions*. Di antara serabut-serabut otot miokardium, terdapat banyak ujung saraf aferen bebas, yang berhubungan dengan sensibilitas dan rasa nyeri. Obstruksi parsial arteri koronaria mengurangi pasokan oksigen ke miokardium dan menimbulkan rasa nyeri. Rangsangan sensorik yang serupa terjadi selama serangan jantung, dan menimbulkan rasa yang sangat nyeri

karena banyaknya serabut otot yang mati akibat rendahnya kadar oksigen (Junqueira, 2007).

2.1.4 Patologi Otot Jantung

2.1.4.1 Kardiomiopati

Kardiomiopati adalah penyakit otot jantung. Dalam kebanyakan kasus, kardiomiopati menyebabkan otot jantung menjadi lemah. Beberapa kelainan medikal menyebabkan berbagai tipe kardiomiopati, tetapi semua tipe kardiomiopati mempunyai satu persamaan yaitu menurunkan fungsi efisiensi dari otot jantung dan menghilangkan kemampuan jantung untuk memenuhi kebutuhan tubuh. Kardiomiopati dibagi menjadi 3 kelompok klinikopatologik utama: Kardiomiopati *dilatasi*, *hipertrofik*, dan *restriktif*.

Kardiomiopati Dilatasi. Kardiomiopati ini ditandai dengan hipertrofi, dilatasi, dan disfungsi kontraktil (sistolik) jantung progresif. Gambaran klinikopatologik dapat timbul akibat berbagai gangguan pada miokardium. Penyalahgunaan alkohol juga dilaporkan berkaitan erat dengan timbulnya kardiomiopati dilatasi, yang memunculkan kemungkinan bahwa toksisitas etanol atau gangguan nutrisi sekunder merupakan penyebab cedera miokardium. Pada kasus yang

lain lagi, gangguan toksik tertentu merupakan penyebab kegagalan miokardium. Morfologi kardiomiopati dilatasi adalah jantung membesar dan lembek, dengan berat sering lebih dari 900 gr. Pembesaran disebabkan oleh kombinasi dilatasi dan hipertrofi semua rongga. Gambaran mikroskopis tidak spesifik dan berupa hipertrofi miosit, fibrosis interstisium, serat bergelombang, dan sebulan ringan sel radang mononukleus.

Kardiomiopati Hipertrofik. Penyakit jantung yang ditandai dengan hipertrofi miokardium, kelainan pengisian diastolik, dan obstruksi intermiten aliran keluar ventrikel. Kelainan pada gen yang mengkode protein kontraktile sarkomer tampaknya berperan penting dalam timbulnya kardiomiopati hipertrofik. Gambaran utamanya adalah hipertrofi miokardium, yang paling mencolok di ventrikel kiri dan septum antarventrikel. Secara mikroskopis, ditandai dengan miosit yang hipertrofik, bercabang-cabang abnormal, dan tersusun acak.

Kardiomiopati Restriktif. Suatu gangguan yang ditandai dengan penurunan primer *compliance* ventrikel, sehingga terjadi gangguan pengisian ventrikel selama

diastol. Penyebab tersering adalah fibrosis endomiokardium (Robbin, 2007).

2.1.4.2 Iskemik dan Infark Miokardium

Penyakit jantung iskemik adalah sekelompok sindrom yang disebabkan oleh ketidakseimbangan antara kebutuhan oksigen miokardium dan aliran darah. Dapat timbul satu dari empat sindrom, bergantung pada kecepatan dan keparahan penyempitan arteri koronaria dan respons miokardium: (1) berbagai bentuk angina pectoris (nyeri dada), (2) infark miokardium (MI) akut, (3) kematian jantung mendadak, dan (4) penyakit jantung iskemik kronis disertai gagal jantung kongestif.

Infark miokardium menunjukkan terbentuknya suatu daerah nekrosis miokardium akibat iskemia lokal. Gambaran suatu infark miokardium ditentukan terutama oleh usianya. Infark miokardium dapat mengenai hampir seluruh ketebalan dinding ventrikel (**infark transmural**), sedangkan infark yang terbatas di sepertiga dalam miokardium disebut sebagai **infark subendokardium** (Robbin, 2007).

Perubahan morfologik pada infark miokardium tercantum dalam Tabel 1.

Tabel 1. Rangkaian Perubahan pada Infark Miokardium

Waktu	Makroskopis	Mikroskop Cahaya	Mikroskop Elektron
0-30 menit	Tidak ada perubahan	Tidak ada perubahan	Perubahan <i>reversible</i> (pembengkakan mitokondria, relaksasi miofibril)
1-2 jam	Tidak ada perubahan	Beberapa serat "bergelombang" di tepi infark	Perubahan <i>irreversibel</i> (kerusakan sarkolema, endapan <i>electrondense</i> di mitokondria)
4-12 jam	Tidak ada perubahan	Awal nekrosis koagulasi; edema; kadang-kadang neutrofil; perdarahan minimal	

Lanjutan Tabel 1. Rangkaian Perubahan pada Infark Miokardium

18-24 jam	Sedikit pucat atau bepercak	Nekrosis koagulasi berlanjut (piknosis dan disintegrasi nukleus; eosinofilia sitoplasma); nekrosis "pita kontraksi" di perifer infark; sebulan neutrofil
24-72 jam	Pucat	Nekrosis koagulasi sempurna serat otot; sebulan padat neutrofil disertai fragmentasi awal nukleus neutrofil
4-7 hari	Bagian tengah pucat disertai tepi hiperemik	Muncul makrofag; disintegrasi awal dan fagositosis serat nekrotik; jaringan granulasi tampak di tepi infark
10 hari	Kuning maksimal, lunak, menciut; tepi keunguan	Fagositosis; jaringan granulasi mencolok di daerah perifer infark
7-8 minggu	Padat, abu-abu	Fibrosis

Sumber : Buku Ajar Patologi Robbins Volume 2 Edisi 7

2.2 Timbal (*Pb*)

2.2.1 Definisi

Timbal adalah suatu logam berat berwarna kelabu kebiruan dengan titik leleh dan didih 327° Celcius dan 1.620° Celcius. Pada suhu $550-600^{\circ}$ Celcius, timbal menguap dan bereaksi dengan oksigen dalam udara membentuk timbal oksida. Bentuk oksida yang paling umum adalah timbal (II) dan senyawa organometalik yang terpenting adalah timbal tetraetil, timbal tetrametil dan timbal stearat (WHO, 1993).

Tabel 2. Beberapa Sifat Fisik Timbal

Nama	Timbal
Simbol	<i>Pb</i>
Nomor atom	82
Massa atom relative	207.2 g.mol ⁻¹
Titik Didih	327.5 °C (600.65 °K, 21.5 °F)
Titik Leleh	1740.0 °C (2013.15 °K, 3164.0 °F)
Nomor Proton/Elektron	82
Nomor Neutron	125
Klasifikasi	Logam
Struktur Kristal	Kubik
Densitas @ 293 K	11.34 g/cm ³
Warna	Kebiru-biruan

Sumber : Bantor, 2009. *Periodic Table: Lead*.

2.2.2 Sumber Pencemaran Timbal (*Pb*)

Timbal secara universal terdapat dalam jumlah kecil pada batuan, tanah, dan tumbuh-tumbuhan. Bijih timbal yang terpenting adalah galena (*Pbs*) yang biasanya ditemukan bersama sulfida perak, tembaga, arsen, antimon, bismut dan timah. Bijih timbal lain yang banyak dijumpai adalah serusit ($PbCO_3$) dan anglesit ($PbCO_4$). Timbal komersial dihasilkan melalui penambangan, peleburan, pengilangan dan pengolahan ulang sekunder (Anies, 2005).

Timbal di udara terutama berasal dari asap kendaraan bermotor, penggunaan bahan bakar bertimbal yang dalam pembakarannya melepaskan timbal oksida berbentuk debu/partikulat yang dapat terhirup oleh manusia. Mobil berbahan bakar yang mengandung timbal melepaskan 95 persen timbal yang mencemari udara di negara berkembang. Sedangkan dalam air minum, timbal dapat berasal dari kontaminasi pipa, solder dan kran air. Kandungan timbal dalam air sebesar 15mg/l dianggap sebagai konsentrasi yang aman untuk dikonsumsi. Dalam makanan, timbal berasal dari kontaminasi kaleng makanan dan minuman dan solder yang bertimbal. Kandungan timbal yang tinggi ditemukan dalam sayuran terutama sayuran hijau (Awati, 2009).

2.2.3 Kegunaan Timbal (*Pb*)

Pb merupakan logam yang tidak mudah teroksidasi oleh udara, sehingga banyak digunakan untuk melapisi besi, tembaga, dan alat dapur (Suprijono, 2001). Timbal digunakan pada pelindung kabel listrik, pembuatan pipa-pipa, sambungan penyekat, tangki dan genting atap, pembuatan baterai, panci pemanas dan lain-lain. Alkil timbal (timbal tetraetil dan timbal tetrametil) digunakan pada industri petroleum sebagai bahan aditif antiknock pada bahan bakar (Anies, 2005).

2.2.4 Penyerapan Timbal

Manusia menyerap timbal melalui udara, debu, air dan makanan. Jutaan anak dan orang dewasa terpapar timbal dalam jumlah besar di lingkungan, rumah, sekolah dan tempat kerja. Penduduk kota mempunyai kandungan timbal dalam darah yang lebih tinggi dibandingkan penduduk desa. Penduduk di negara berkembang, terutama anak-anak, terancam paparan timbal yang sangat besar disebabkan oleh:

- belum ada peraturan tentang emisi industri dan penggunaan bahan bakar yang mengandung timbal
- lemahnya pelaksanaan peraturan lingkungan dan keselamatan kerja
- banyaknya industri rumah tangga pelapisan dan pengolahan logam

- penerapan budaya tertentu seperti penggunaan alat masak dari keramik mengandung timbal dan penggunaan timbal untuk bahan kosmetik (Setyorini, 2004).

2.2.5 Studi Toksisitas Timbal

Studi Toksisitas Timbal menunjukkan bahwa kandungan timbal dalam darah sebanyak 100 mikrogram/l dianggap sebagai tingkat aktif (level action) berdampak pada gangguan perkembangan dan penyimpangan perilaku. Sedangkan kandungan timbal 450 mikrogram/l membutuhkan perawatan segera dalam waktu 48 jam. Lalu, kandungan timbal lebih dari 700 mikrogram/l menyebabkan kondisi gawat secara medis (medical emergency). Untuk kandungan timbal di atas 1.200 mikrogram/l bersifat sangat toksik dan dapat menimbulkan kematian pada anak. Kadar timbal 68 mikrogram/l dapat menyebabkan anak makin agresif, kurang konsentrasi, bahkan menyebabkan kanker (Awati, 2009). Dosis pemberian *Pb* sesuai dengan pendapat Darmono (1995), yang menyatakan bahwa dengan dosis 3,5 mg *Pb*/hari menyebabkan kandungan *Pb* yang toksik dalam waktu beberapa bulan.

2.2.6 Bahaya Timbal (*Pb*)

Timbal (plumbum /*Pb*) atau timah hitam adalah satu unsur logam berat yang lebih tersebar luas dibanding kebanyakan logam toksik lainnya. Kadarnya dalam lingkungan meningkat karena penambangan,

peleburan dan berbagai penggunaannya dalam industri. Keracunan dapat berasal dari timbal dalam mainan, debu di tempat latihan menembak, pipa ledeng, pigmen pada cat, abu dan asap dari pembakaran kayu yang dicat, limbah tukang emas, industri rumah, baterai dan percetakan. Makanan dan minuman yang bersifat asam seperti air tomat, air buah apel dan asinan dapat melarutkan timbal yang terdapat pada lapisan mangkuk dan panci. Sehingga makanan atau minuman yang terkontaminasi ini dapat menimbulkan keracunan.

Kandungan timbal yang tinggi di lingkungan sangat berpengaruh terhadap kesehatan manusia. Terdapat 3 macam limbah industri yaitu limbah padat, cair, dan gas. Apabila jumlah limbah yang terbangun sedikit lingkungan masih mampu menetralkan, maka belum akan membahayakan lingkungan. Apabila jumlah limbah *Pb* sudah di atas nilai ambang batas yang ditetapkan oleh *American Standard Technical Method* (ASTM), yaitu $Pb = 283,3 \text{ nm}$, maka akan membahayakan dan merugikan kesehatan manusia serta lingkungan sekitar (Suprijono, 2001).

Semua bentuk senyawa logam *Pb* bersifat racun yang berbahaya bagi kesehatan. Organ tubuh yang banyak terkena keracunan adalah sistem saraf, jantung, ginjal, reproduksi, respirasi dan endokrin yang masing-masing akan memberikan efek yang berbeda (Palar, 2008).

Pekerjaan yang berisiko terpapar timbal antara lain peleburan dan pembuatan baterai, pengecatan, kerajinan pot, industri keramik, pengecoran logam, tukang patri, sedangkan pencampur bahan bakar adalah pekerja yang menanggung risiko paparan terbesar (Anies, 2005).

Timbal (*Pb*) beracun baik dalam bentuk logam maupun garamnya. Garamnya yang beracun adalah : timbal karbonat (timbal putih); timbal tetraoksida (timbal merah); timbal monoksida; timbal sulfida; timbal asetat merupakan penyebab keracunan yang paling sering terjadi (Chadha, 1995). Jika mengabsorpsi lebih dari 0,5 mg/hari akan terjadi akumulasi yang selanjutnya menyebabkan keracunan. Dosis fatal kira-kira 0,5 gr. Efek toksik timbal, terutama pada otak dan sistem saraf pusat. Akibat keracunan timbal adalah gangguan sistem saraf pusat, saluran cerna dan dapat juga timbul anemia (Sartono, 2001).

Timbal yang terserap oleh anak, walaupun dalam jumlah kecil, dapat menyebabkan gangguan pada fase awal pertumbuhan fisik dan mental yang kemudian berakibat pada fungsi kecerdasan dan kemampuan akademik. Anak perkotaan di negara berkembang memiliki risiko yang tinggi dalam keracunan timbal. Sistem syaraf dan pencernaan anak masih dalam tahap perkembangan, sehingga lebih rentan terhadap timbal yang terserap. Pada kadar rendah,

keracunan timbal pada anak dapat menyebabkan penurunan IQ dan pemusatan perhatian, kesulitan membaca dan menulis, hiperaktif dan gangguan perilaku, gangguan pertumbuhan dan fungsi penglihatan dan pergerakan, serta gangguan pendengaran.

Pada kadar tinggi, keracunan timbal pada anak dapat menyebabkan: anemia, kerusakan otak, liver, ginjal, syaraf dan pencernaan, koma, kejang-kejang atau epilepsi, serta dapat menyebabkan kematian. Anak dapat menyerap hingga 50 persen timbal yang masuk ke dalam tubuh, sedangkan dewasa hanya menyerap 10-15 persen. Anak dapat menyerap tiga kali dosis lebih besar dibandingkan orang dewasa karena memiliki perbandingan permukaan penyerapan dan volume yang lebih besar (Awati, 2009).

2.2.7 Mekanisme Kerja Timbal (*Pb*) Masuk dalam Tubuh

Absorpsi. Timbal dan senyawanya masuk ke dalam tubuh melalui inhalasi dan penelanan. Absorpsi melalui kulit hanya penting dalam hal senyawa organik (alkil timbal dan naftenat timbal). Masukan timbal diperkirakan antara 100 hingga 350 μg / hari. Walaupun sumber utama adalah makanan dan air, sebanyak 20 μg mungkin diabsorpsi dari inhalasi uap timbal dan partikel-partikel lingkungan kota yang polutif (WHO, 1993).

Melalui inhalasi, debu *Pb* yang berdiameter kurang dari 1 mikron, dapat mencapai alveoli paru-paru dan dapat diabsorpsi ke dalam darah

sebanyak rata-rata 30%, dan selebihnya dieliminasi atau dieksresikan kembali bersama udara ekshalasi. Sedangkan, melalui cara ingesti (jalan pencernaan) hanya 5-10% *Pb* yang diabsorpsi tubuh. Cara ini terjadi karena debu *Pb* yang berukuran besar sekitar 10 mikron tertangkap oleh mekanisme mukosiliar di jalan pernapasan bagian atas, dibawa ke pharynx lalu ditelan (WHO, 1993; Suharnyoto, 1996).

Distribusi. Timbal yang diabsorpsi diangkut oleh darah ke organ-organ lain. Sekitar 95% timbal dalam darah diikat oleh sel darah merah. Sebagian timbal plasma adalah dalam bentuk yang dapat berdifusi, diperkirakan dalam keseimbangan dengan *pool* timbal tubuh lainnya, yang dapat dibagi menjadi dua: jaringan keras (tulang, rambut, kuku dan gigi); dan jaringan lunak (sumsum tulang, sistem saraf, ginjal, hati, jantung). Diperkirakan bahwa hanya timbal dalam jaringan lunak saja yang toksik secara langsung. Timbal jaringan keras tetap terikat erat pada jaringan dan hanya toksik jika *pool* tersebut bertindak sebagai sumber timbal jaringan lunak (WHO, 1993; Anies, 2005).

Ekskresi. Timbal diekskresi lewat kemih (75-80%) dan feses (sekitar 15%). Bahkan setelah absorpsi sedang, timbal dengan cepat muncul dalam kemih. Tampaknya tubuh telah mencapai suatu keseimbangan antara absorpsi dan ekskresi, di mana jumlah timbal

yang diekskresikan dalam kemih, feses, empedu, keringat, rambut dan kuku sesuai dengan jumlah yang diabsorpsi (WHO, 1993).

2.3 Hewan Coba

Hewan yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan galur wistar. Adapun taksonominya menurut Sharp (1998) adalah sebagai berikut:

Kingdom	: <i>Animalia</i>
Phylum	: <i>Chordata</i>
Class	: <i>Mammalia</i>
Ordo	: <i>Rodentia</i>
Subordo	: <i>Myomorpha</i>
Family	: <i>Muridae</i>
Genus	: <i>Rattus</i>
Species	: <i>Rattus norvegicus</i>

Tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang digunakan berumur antara antara 2 – 3 bulan dengan berat 150 – 250 gram. Alasan tidak digunakannya tikus betina adalah karena pengaruh faktor hormonal pada tikus betina lebih besar daripada tikus jantan, sehingga dapat mempengaruhi hasil penelitian. Sedangkan alasan digunakannya tikus jantan berumur antara antara 2 – 3 bulan dengan berat 150 – 250 gram adalah karena pada tikus

yang berumur 2-3 bulan organ-organ dalam tubuhnya sudah terbentuk sempurna.

2.4 Pengaruh Timbal (*Pb*) terhadap Otot Jantung

Timbal (*Pb*) dapat menyebabkan keracunan dan kematian. Hal ini harus diwaspadai karena dapat mencemari lingkungan dengan akibat timbulnya berbagai penyakit berbahaya atau bahkan kematian. Dampak lebih jauh dari keracunan *Pb* adalah dapat menyebabkan hipertensi dan iskemik pada otot jantung. Untuk pengaruh keracunan *Pb* pada otot jantung baru ditemukan pada anak (Luthfiyah, 2006). Racun-racun yang dapat menyebabkan degenerasi parenkim, lemak atau hidropik pada epithelium ginjal dapat menyebabkan degenerasi sel-sel otot jantung sehingga jantung menjadi lunak, berwarna merah pucat atau coklat kekuning-kuningan dan ventrikel mungkin melebar (Budiyanto, 1997).

Aktivitas elektrik dari pacemaker dikontrol oleh konsentrasi ion Na^+ , K^+ , dan Ca^{++} , pompa membrane, *gate*, dan permeabilitas dari ion-ion tersebut. Perubahan dari faktor-faktor tersebut akan menyebabkan aritmia. Logam seperti barium, magnesium, timbal, cadmium, dan kobalt dapat mengganggu aktivitas elektrik dan metabolisme. Pelarut organik non polar yang terakumulasi di sel-sel jantung dapat menyebabkan perubahan konduksi dan aksi potensial (Priyanto, 2007).

Kebutuhan akan oksigen yang melebihi kapasitas suplai oksigen oleh pembuluh darah yang terserang penyakit menyebabkan iskemia miokardium lokal. Efek hipoksia, berkurangnya energi serta asidosis dengan cepat mengganggu fungsi ventrikel kiri, kekuatan kontraksi berkurang, serabut-serabutnya memendek, daya dan kecepatannya berkurang. Berkurangnya daya kontraksi dan gangguan gerakan jantung akan mengubah hemodinamika. Perubahan ini bervariasi sesuai ukuran segmen yang mengalami iskemia dan derajat respon refleks kompensasi sistem saraf otonom. Menurunnya fungsi ventrikel kiri dapat mengurangi curah jantung sehingga akan memperbesar volume ventrikel akibatnya tekanan jantung kiri akan meningkat. Juga tekanan akhir diastolik ventrikel kiri dan tekanan dalam kapiler paru-paru akan meningkat. Manifestasi hemodinamika pada iskemia yang sering terjadi yaitu peningkatan tekanan darah yang ringan dan denyut jantung sebelum timbulnya nyeri yang merupakan respon kompensasi simpatis terhadap berkurangnya fungsi miokardium (Anonim, 2009).

Pb dapat menyebabkan kerusakan pada jantung secara tidak langsung dan kronik. Efek *Pb* terhadap otot jantung secara tidak langsung dan kronik adalah sebagai berikut *Pb* yang masuk dalam ke dalam tubuh melalui ingesti diedarkan ke seluruh tubuh melalui sirkulasi darah dan 95% *Pb* berikatan dengan hemoglobin. Berdasarkan hasil penelitian Permana, 2003, pemaparan *Pb* kronik dapat menyebabkan anemia. *Pb* menghambat aktivitas dari Na^+ dan K^+ dependent adenosine triphosphatases di dalam membran sel, sehingga

dapat berefek dalam meningkatkan kerapuhan dari sel darah merah, sehingga sel darah merah menjadi lisis dan dapat menyebabkan anemia hemolitik (Robbins, 2005). Anemia yang terjadi dapat menyebabkan kompensasi jantung berupa peningkatan kardiak output untuk memenuhi suplai darah ke seluruh jaringan tubuh.

Perubahan pada otot jantung yang terjadi yaitu:

▪ **Degenerasi**

Degenerasi merupakan perubahan bentuk atau jaringan ke bentuk yang lebih rendah atau kurang aktif fungsinya, degenerasi dapat terjadi pada inti maupun sitoplasmanya. Tingkat degenerasi sel antara lain :

a. Degenerasi bengkak keruh (pembengkakan sel)

Pembengkakan sel adalah manifestasi yang pertama terjadi dari hampir semua bentuk jejas sel, muncul setiap sel tidak mampu mempertahankan homeostasis ionik dan cairan (Robbins, 2007). Perubahan ini ditandai oleh adanya sel-sel yang membengkak disertai sitoplasma yang bergranula (berbutir-butir) sehingga jaringan nampak keruh. Perubahan ini biasanya terjadi pada sel tubulus ginjal, sel hati, dan sel otot jantung. Alat tubuh yang terkena menjadi besar, padat dan pucat. Perubahan kemunduran ini hampir selalu reversibel.

b. Degenerasi hidropik atau degenerasi vakuoler

Pada degenerasi hidropik, edema intra seluler lebih mencolok daripada degenerasi bengkak keruh. Meskipun juga masih reversibel,

tetapi menunjukkan kerusakan yang lebih keras, intensitasnya lebih dan jangka waktunya lebih lama. Pembengkakan tidak hanya terjadi pada endoplasmic reticulum dan mitokondria tetapi air juga mengumpul dalam rongga-rongga sel. Mikroskopik tampak vakuol-vakuol yang jernih tersebar dalam sitoplasma. Kadang-kadang vakuol kecil-kecil bersatu membentuk vakuol lebih besar sehingga inti sel terdesak ke pinggir.

c. Perlemakan

Perubahan kemunduran ini menunjukkan bahwa di dalam sel parenkim terdapat pengumpulan lemak secara abnormal. Perlemakan terjadi pada jejas hipoksik dan berbagai bentuk jejas toksik atau metabolik, bermanifestasi dengan munculnya vakuola lipid dalam sitoplasma. Perlemakan merupakan reaksi yang kurang sering terjadi, terutama ditemukan pada sel yang berperan dalam metabolisme lemak (misalnya hepatosit dan sel miokardial), dan juga bersifat reversibel (Robbins, 2007).

▪ **Nekrosis**

Nekrosis adalah kematian sel atau jaringan pada tubuh yang hidup.

Pada nekrosis perubahan terutama tampak pada inti, berbeda dengan degenerasi yang perubahannya hanya terdapat pada sitoplasma.

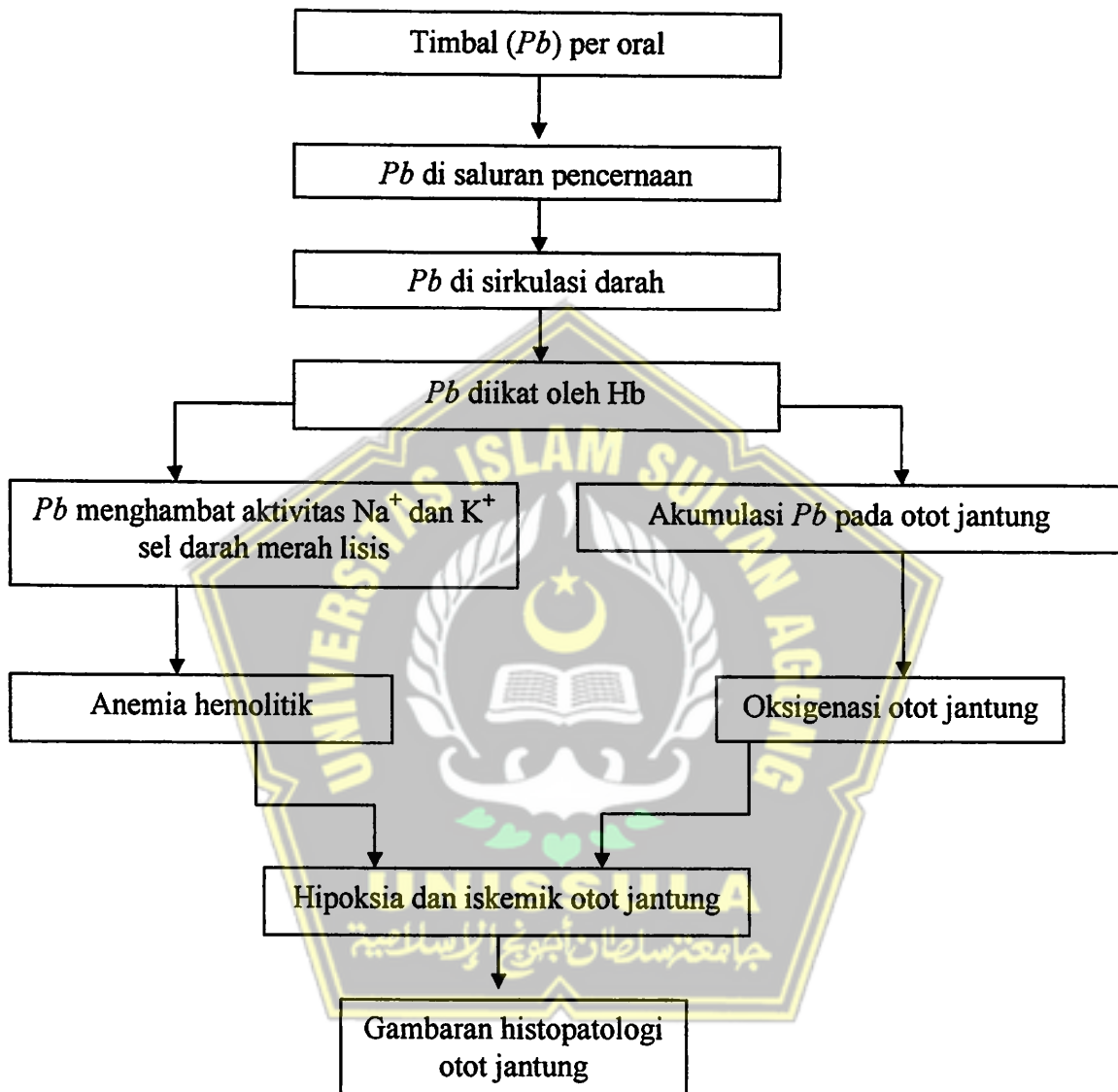
Perubahan inti diantaranya adalah :

a. Hilangnya gambaran kromatin

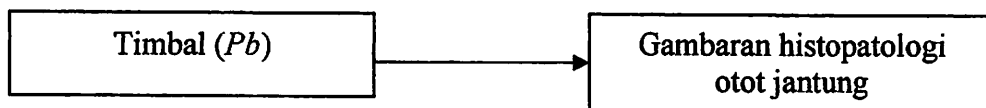
- b. Inti menjadi keriput, tidak vesikuler lagi
- c. Inti tampak lebih padat dan warnanya gelap hitam (piknotik)
- d. Inti terbagi atas fragmen-fragmen, robek (kariorexis)
- e. Inti tidak lagi mengambil warna banyak karena itu pucat, tidak nyata (kariolisis)



2.5 Kerangka Teori



2.6 Kerangka konsep



2.7 Hipotesis

Pemberian timbal (*Pb*) per oral berpengaruh terhadap gambaran histopatologi otot jantung tikus putih jantan galur wistar.



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang dilakukan merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan rancangan : ” *Post test randomized control group design*”

3.2 Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1 Variabel

- a. Variabel bebas
Pemberian timbal (*Pb*) per oral.
- b. Variabel tergantung
Histopatologi otot jantung.

3.2.2 Definisi Operasional

- a. Pemberian timbal (*Pb*) per oral

Adalah pemberian timbal (*Pb*) per oral dengan menggunakan sonde, berupa serbuk berwarna abu-abu gelap yang dilarutkan dengan aquadest 1 ml, dengan pemberian dosis masing - masing perlakuan adalah 2,5 mg; 5 mg dan 7,5 mg selama 14 hari. (1 kali/hari).

Skala data : Ordinal.

b. Histopatologi otot jantung

Adalah gambaran histopatologi dari otot jantung tikus putih jantan galur wistar yang dilihat secara mikroskopik pada 40 sel otot jantung dalam 1 lapang pandang dengan bantuan mikroskop dengan perbesaran 400 kali. Tingkat kerusakan jaringan dihitung rata-rata jumlahnya, yang dilakukan 3 kali lapang pandang per *slide* berdasarkan kriteria sebagai berikut:

- 1 : Normal
 - 2 : Ringan (degenerasi bengkak keruh / pembengkakan sel)
 - 3 : Sedang (degenerasi hidropik atau degenerasi vakuoler)
 - 4 : Berat (perlemakan)
 - 5 : Nekrosis (adanya sel nekrosis)
- Skala data : Rasio.

3.3 Populasi dan Sampel

3.3.1 Populasi

Populasi yang digunakan adalah tikus putih jantan galur wistar yang dikembangbiakan di Laboratorium Biologi Fakultas MIPA Universitas Negeri Semarang (UNNES).

3.3.2 Sampel

Pada uji toksisitas akut besar sampel ideal menurut kriteria WHO minimal 5 ekor (Kusumawati, 2004). Dengan demikian jumlah tikus

jantan semua kelompok uji secara keseluruhan adalah 20 ekor, kemudian dibagi dalam 4 kelompok.

3.4 Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi

3.4.1 Kriteria Inklusi

- Tikus putih galur wistar jantan umur 2 – 3 bulan (Kusumawati, 2004).
- Berat 150 – 250 gram (Kusumawati, 2004).
- Tidak cacat secara anatomi.

3.4.2 Kriteria Eksklusi

- Tikus mati selama perlakuan berlangsung.

3.5 Alat dan Bahan Penelitian

3.5.1 Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah :

- a. Kandang tikus, timbangan, mikroskop dan oven
- b. Gelas ukur dan pengaduk dari kaca
- c. Sonde oral
- d. Alat pemotong jaringan (mikrotom), kaca obyek dan deck glass
- e. Pencetak blok jaringan dan tabung penyimpanan

3.5.2 Bahan yang digunakan adalah :

- a. Serbuk timbal (*Pb*) *acetat* dan aquades

- b. Tikus putih jantan galur wistar umur 2-3 bulan
- c. Zat pewarna hematoksilin eosin dan larutan emersi
- d. Alkohol 70%, 85%, 90%, 100%
- e. Karbol xylol, xylol lilin, dan xylol pembersih
- f. Formalin, acetone, parafin cair dan balsem kanada
- g. Larutan zoutzure 70% yang dibuat dengan campuran alkohol 100%

3.6 Cara Penelitian

3.6.1 Dosis timbal (*Pb*)

Dosis pemberian *Pb* sesuai dengan pendapat Darmono, intake 3,5 mg *Pb*/BB/hari dapat menyebabkan efek toksik pada manusia. Pada penelitian ini agar efek toksik *Pb* segera terlihat maka dosis yang digunakan adalah 4 mg *Pb*/BB/hari.

Adapun dosis timbal (*Pb*) yang digunakan dalam penelitian ini adalah berdasarkan konversi menurut Laurence dan Bacharach (1964, dalam Donatus, 1999) perhitungan dosis antar jenis hewan: dari manusia (70 kg) dikonversikan ke tikus (200 gr) dengan rumus: Konversi dosis = dosis manusia x n konversi

Keterangan :

n konversi (dari manusia dikonversikan ke tikus) = 0,018

- a. Dosis keracunan timbal (*Pb*) untuk manusia adalah 4 mg/hari.
- b. Dosis timbal (*Pb*) untuk tikus (200 gr)

= dosis manusia (70 kg) x n konversi

= (4 mg x 70)/hari x 0,018

= 280 mg/hari x 0,018

= 5,04 mg/hari

- c. Dosis pemberian timbal (*Pb*) per oral untuk 1 ekor tikus =
5 mg/hari.

3.6.2 Pemberian Perlakuan

Penelitian dilakukan secara eksperimen dengan menggunakan hewan uji berupa tikus putih jantan galur wistar sebanyak 20 ekor yang dibagi dalam 4 kelompok uji secara acak. Pengelompokan tikus sebagai berikut :

- a. Kelompok I

Terdiri dari 5 ekor tikus putih jantan galur wistar yang mendapatkan perlakuan pemberian 1 ml aquades per oral selama 14 hari lalu diperiksa histopatologinya.

- b. Kelompok II

Terdiri dari 5 ekor tikus putih jantan galur wistar yang mendapatkan perlakuan pemberian timbal (*Pb*) sebanyak 2,5 mg dalam 1 ml aquadest dengan per oral selama 14 hari lalu diperiksa histopatologinya.

- c. Kelompok III

Terdiri dari 5 ekor tikus putih jantan galur wistar yang mendapatkan perlakuan pemberian timbal (*Pb*) sebanyak 5 mg dalam 1 ml aquadest per oral selama 14 hari lalu diperiksa histopatologinya.

d. Kelompok IV

Terdiri dari 5 ekor tikus putih jantan galur wistar yang mendapatkan perlakuan pemberian timbal (*Pb*) sebanyak 7,5 mg dalam 1 ml aquadest per oral selama 14 hari lalu diperiksa histopatologinya.

3.6.3 Cara Pembuatan Preparat Jaringan dengan Pewarnaan Hematoksilin Eosin (HE)

Adapun cara pembuatan preparat jaringan dengan pewarnaan HE adalah sebagai berikut:

- 1) Sediaan jaringan yang didapat kemudian diukur secara makroskopik lalu dipotong basah yakni pemotongan jaringan tersebut dengan pemotongan langsung.
- 2) Setelah pemotongan basah dari jaringan tersebut, difiksasi dengan larutan formalin 10% dengan waktu kira - kira 24 jam.
- 3) Preparat dikeluarkan dari larutan formalin 10% dikeringkan lalu direndam air selama 15 sampai 30 menit, dengan tujuan menghilangkan formalin yang masih melekat.

- 4) Setelah 15 – 30 menit direndam air kemudian diganti dengan larutan acetone I, II, dan III selama kira – kira 1 jam dalam setiap larutan acetone.
- 5) Kemudian dimasukkan ke dalam oven yang telah diisi parafin cair I, II, III dengan pemanasan 60^o Celcius selama 1 jam dalam setiap cairan parafinnya.
- 6) Sediaan dapat dibuat cupe dalam potongan parafin cair ditunggu hingga membeku.
- 7) Potongan tersebut dipotong dengan mikrotom dengan tebal irisan yang biasa dipergunakan adalah 4 μ m.

Cara kerja mikrotom:

- a. Preparat yang telah dimasukkan ke dalam parafin (potongan jaringan) diletakkan pada alat pemegang atau perekat dengan metode pemanasan.
 - b. Alat mikrotom disiapkan untuk pemotongan jaringan (biasanya dipergunakan ketebalan 4 μ m).
 - c. Kemudian alat penarik turun jaringan dijalankan sehingga potongan jaringan akan terpotong dan dapat diambil bagian jaringan yang terpisah dari blok parafin.
- 8) Potongan tadi dimasukkan ke dalam air hangat kuku agar tidak melipat dan mengembang sehingga mudah dibuat preparat.

- 9) Potongan jaringan yang sudah dimasukkan ke dalam air, diambil dengan menggunakan kaca obyek yang sebelumnya telah dilapisi putih telur sebagai perekat jaringan. Agar jaringan dapat diambil/terekat pada kaca obyek.
- 10) Setelah jaringan merekat pada objek glass maka lapisan parafin yang masih melekat dihilangkan dengan memanaskan di atas lampu spirtus kemudian didinginkan.
- 11) Setelah dingin, jaringan yang sudah melekat pada objek glass dimasukkan ke dalam xylol lilin I, II, dan III selama kurang lebih 30 menit lalu dikeringkan.
- 12) Kemudian dimasukkan ke dalam larutan alkohol 100% I, II, III, dengan menaik turunkan preparat namun tidak diperbolehkan preparat tersebut tergesek pada dinding gelas sekitarnya agar preparat tidak rusak.
- 13) Kemudian dimasukkan ke dalam air, lalu dimasukkan ke dalam larutan cat hematoksilin selama kira – kira 5 menit.
- 14) Dimasukkan ke dalam air kemudian dicelupkan ke dalam larutan zoutzure 70% (terdiri atas alkohol 100% sebanyak 76 cc ditambah aquadest sebanyak 24 cc dengan Hcl 1 cc) yang fungsinya adalah meratakan dari cairan tersebut.

- 15) Dimasukkan ke dalam air lagi lalu dikeringkan kemudian dimasukkan ke dalam alkohol 96% lalu dimasukkan ke dalam alkohol 70%.
- 16) Setelah itu dimasukkan ke dalam cairan eosin selama 1 menit.
- 17) Masukkan ke dalam alkohol 70% kemudian alkohol 85% kemudian masukan ke dalam alkohol 96% dan keringkan.
- 18) Masukkan dalam xylol, kemudian xylol pembersih I, II, dan III kira – kira 1 jam untuk meratakan zat pewarna lalu keringkan.
- 19) Kemudian ditutup dengan cairan Kanada balsem, beri minyak emersi tutup dengan deck glass dan siap dilihat di bawah mikroskop (Tjarta, 1992).

3.7 Tempat dan waktu

3.7.1 Tempat

Tempat penelitian dan perlakuan pada hewan coba bertempat di Laboratorium Biologi Fakultas MIPA Universitas Negeri Semarang (UNNES) selama 14 hari. Tempat pembuatan preparat bertempat di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP dr. Kariadi Semarang dan analisa histopatologi otot jantung bertempat di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Unissula.

3.7.2 Waktu

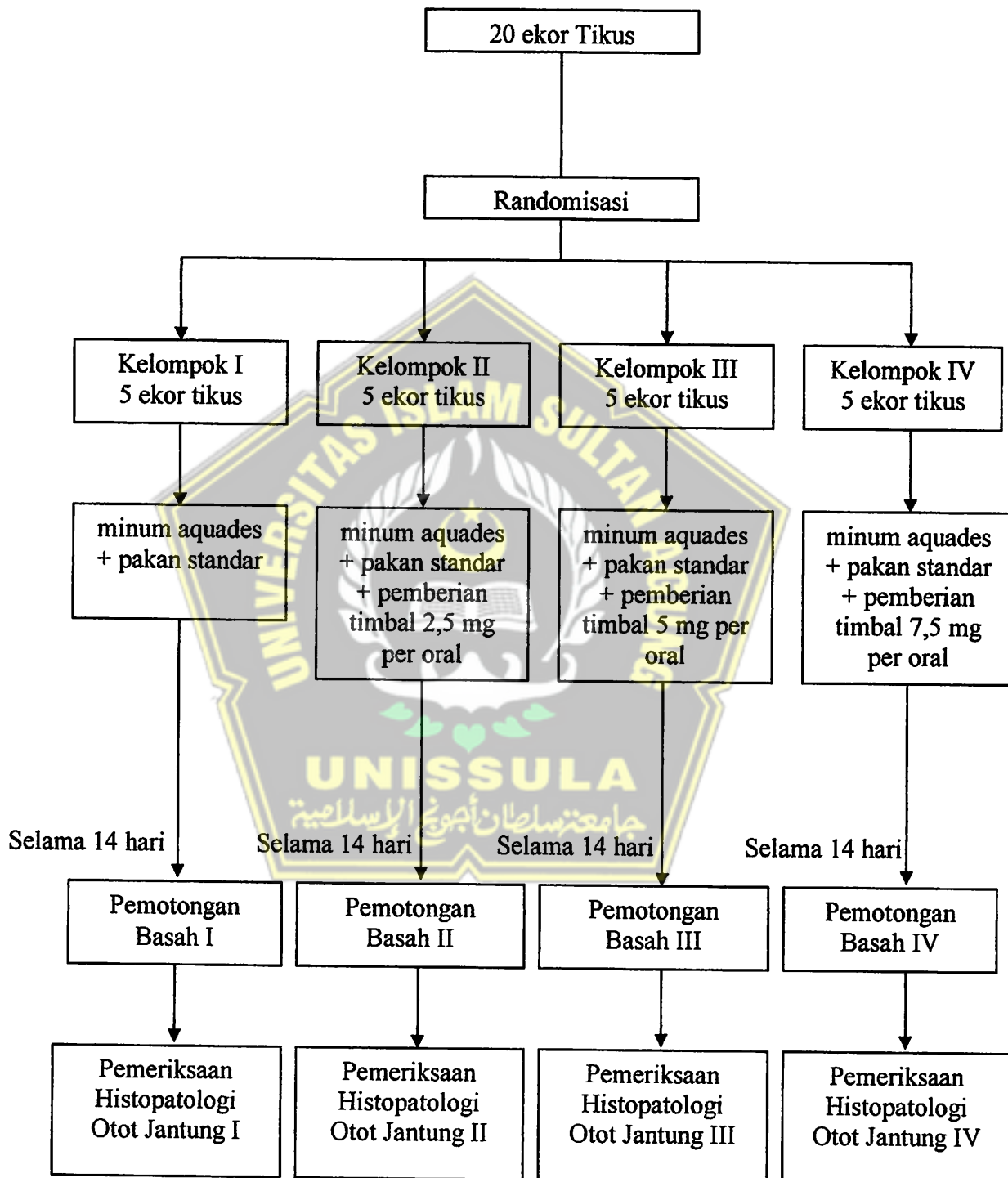
Penelitian ini dilakukan pada bulan April – Agustus 2010.

3.8 Analisis Hasil

Hasil gambaran histopatologi otot jantung yang diperoleh dilakukan pengolahan data meliputi editing, coding, entering, dan cleaning. Kemudian disajikan secara deskriptif dengan menggunakan nilai rata-rata (mean) dan standar deviasi. Kemudian dilakukan uji normalitas dan uji homogenitas dengan *Kolmogorov-Smirnov* dan *Luvenc test*, karena semua data hasilnya normal dan bernilai konstan, maka hasilnya menunjukkan nilai signifikansi negatif. Kemudian dilanjutkan dengan uji *Kruskal Wallish* dengan hasil nilai signifikansi 1,000 ($p>0,05$) yang berarti antar kelompok tidak terdapat perbedaan yang signifikan, sehingga tidak dilanjutkan dengan uji *Mann Whitney*.



3.9 Alur Penelitian



BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini menggunakan sampel 20 ekor tikus putih galur wistar, jantan berumur 2 bulan dan berat badan 200-250 gram. Kemudian dilakukan random sampling dan dibagi menjadi 4 kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus. Namun pada kelompok IV ada 1 ekor tikus yang mati, sehingga kelompok IV hanya berjumlah 4 ekor tikus. Pemberian perlakuan diberikan selama 14 hari dan pada hari ke 15 dilakukan pembuatan preparat selanjutnya dilihat gambaran histopatologi otot jantungnya. Hasil gambaran histopatologi otot jantung untuk masing-masing kelompok disajikan pada tabel 3.

Tabel 3. Hasil nilai rerata gambaran histopatologi otot jantung pada berbagai kelompok perlakuan.

No.	KELOMPOK PERLAKUAN			
	I	II	III	IV
1	1	1	1	1
2	1	1	1	1
3	1	1	1	1
4	1	1	1	1
5	1	1	1	-

Keterangan :

- 1 : Normal
- 2 : Ringan (degenerasi bengkak keruh / pembengkakan sel)
- 3 : Sedang (degenerasi hidropik atau degenerasi vakuoler)
- 4 : Berat (perlemakan)
- 5 : Nekrosis (adanya sel nekrosis)

Kemudian dilakukan uji normalitas dan homogenitas, karena semua data hasilnya normal dan bernilai konstan, maka hasilnya menunjukkan nilai signifikansi negatif. Kemudian dilanjutkan dengan uji *Kruskal Wallish* dengan hasil nilai signifikansi 1,000 ($p > 0,05$) yang berarti antar kelompok tidak terdapat perbedaan yang signifikan, sehingga tidak dilanjutkan dengan uji *Mann Whitney*.

4.2 Pembahasan

Hasil penelitian dari keempat kelompok uji didapatkan gambaran histopatologi dari sel otot jantung masih dalam keadaan normal. Hal ini mungkin disebabkan oleh karena waktu perlakuan yang kurang lama dan pemberian dosis *Pb* yang kurang tepat. Selain itu berdasarkan penelitian sebelumnya, Bambang Hariono (2005) dan Permana (2003), pengaruh keracunan *Pb* terhadap jantung tidak bersifat secara langsung, namun secara tidak langsung dan kronik. Mekanisme pengaruh *Pb* terhadap otot jantung secara tidak langsung dan kronik adalah sebagai berikut *Pb* yang masuk

dalam ke dalam tubuh melalui ingesti diedarkan ke seluruh tubuh melalui sirkulasi darah dan 95% *Pb* berikatan dengan hemoglobin. Berdasarkan hasil penelitian Permana, 2003, pemaparan *Pb* kronik dapat menyebabkan anemia. *Pb* menghambat aktivitas dari Na^+ dan K^+ dependent adenosine triphosphatases di dalam membran sel, sehingga dapat berefek dalam meningkatkan kerapuhan dari sel darah merah, sehingga sel darah merah lisis dan dapat menyebabkan anemia hemolitik (Robbins, 2005). Anemia yang terjadi dapat menyebabkan kompensasi jantung berupa peningkatan kardiak output untuk memenuhi suplai darah ke seluruh jaringan tubuh. *Pb* dapat menyebabkan toksik dalam waktu beberapa bulan (Darmono, 1995). Apabila kebutuhan akan oksigen melebihi kapasitas suplei oksigen oleh pembuluh darah maka menyebabkan iskemia miokardium (Anonim, 2009).

Menurut hasil penelitian sebelumnya Bambang Hariono, 2005, pemberian senyawa plumbum asetat netral 0,5 g/kg BB/oral/hari/tikus selama 16 minggu tidak menyebabkan gejala saraf, namun mengakibatkan anemia disertai penurunan berat badan, selain itu juga dilaporkan bahwa akumulasi *Pb* ditemukan sedikit pada otot jantung dan testis, dan akumulasi tertinggi berturut-turut pada ginjal, hati, otak dan paru. Namun dalam penelitiannya tidak dilaporkan adanya perubahan jaringan maupun sel pada otot jantung.

Dampak lebih jauh dari keracunan *Pb* adalah dapat menyebabkan hipertensi dan iskemik pada otot jantung. Untuk pengaruh keracunan *Pb* pada otot jantung baru ditemukan pada anak (Luthfiyah, 2006). Berdasarkan

hasil penelitian Luthfiyah, 2006, pemberian timbal asetat per oral selama 14 hari dengan dosis 25 mg/kg BB/ hari; 50 mg/kg BB/ hari; dan 75 mg/kg BB/ hari dilaporkan bahwa adanya pengaruh *Pb* terhadap perubahan gambaran histopatologik hepar mencit. Pada penelitian ini jenis *Pb* yang digunakan, dosis pemberian *Pb* dan lama perlakuan sama dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Luthfiyah (2006), namun pada penelitian ini tidak didapatkan adanya perubahan gambaran histopatologik otot jantung. Sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan efek *Pb* terhadap organ yang berbeda yakni jantung dan hepar. Hal ini disebabkan karena *Pb* berpengaruh langsung terhadap hepar dalam proses metabolismenya, sedangkan pengaruh *Pb* terhadap jantung bersifat tidak langsung. *Pb* bersifat sangat toksik dan berbahaya bagi kesehatan (Palar, 2008). Hepar berperan penting dalam proses penetralan toksin dari zat-zat yang tidak dikehendaki (Guyton, 2007), sehingga akumulasi *Pb* didapatkan lebih tinggi dan lebih terlihat adanya perubahan gambaran histopatologi hepar daripada jantung.

Berdasarkan uraian di atas, hasil penelitian antara kelompok tidak terdapat perbedaan bermakna, karena data pada semua kelompok sama yaitu normal. Perubahan yang terlihat pada otot jantung hanyalah perubahan serabut-serabut otot jantung yang semakin tipis. Hal ini menunjukkan bahwa dalam penelitian ini pemberian timbal (*Pb*) per oral dengan dosis 2,5 mg; 5

mg; dan 7,5 mg selama 14 hari tidak berpengaruh terhadap gambaran histopatologi otot jantung tikus putih jantan galur wistar.

Kendala dalam penelitian ini adalah waktu perlakuan kurang lama dan banyaknya jenis timbal yang ada, sehingga dalam penentuan jenis timbal dan dosis pemberian Pb kurang tepat.



BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Dari uraian hasil penelitian yang telah dilakukan, maka dapat diambil simpulan sebagai berikut :

Pemberian timbal (*Pb*) per oral tidak berpengaruh terhadap gambaran histopatologi otot jantung tikus putih jantan galur wistar.

5.1 Saran

Saran yang dapat diberikan berdasarkan hasil penelitian diatas :

1. Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan waktu perlakuan yang lebih lama.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk menentukan dosis pemberian *Pb* per oral yang tepat.

DAFTAR PUSTAKA

- Anies, 2005, *Seri Kesehatan Umum Penyakit Akibat Kerja*, PT Elex Media Komputindo, Gramedia, Jakarta, 55-56.
- Anonim, 2 Maret 2008. *Timbal Oksida*. Dalam: <http://emildatuak.multiply.com/timbaloksida/> Dikutip tanggal 4 Maret 2010.
- Anonim, 5 Januari 2004. *Beberapa Hal Penting tentang Timbal dan Keracunan Timbal*. Dalam: <http://ecoton.or.id/timbaldankeracunantimbal/>. Dikutip 4 Maret 2010.
- Anonim, 26 Agustus 2009. *Myocard Infark*. Dalam: <http://blnk.wordpress.com/2009/08/26/myocard-infark/>. Dikutip tanggal 10 Februari 2010.
- Awati, 10 November 2009. *Bahaya Timbal bagi Kesehatan*. Dalam: <http://awati.wordpress.com/2009/11/10/bahaya-timbal-bagi-kesehatan/>. Dikutip tanggal 10 Maret 2010.
- Bentor, 2009. *Periodic Table: Lead*. Dalam: <http://www.chemicalelements.com/elements/Pb.html> . Dikutip tanggal 11 Maret 2010.
- Budiyanto, A., 1997, *Ilmu Kedokteran Forensik*, Edisi Pertama, Bagian Kedokteran Forensik FK UI, Jakarta, 107-111.
- Chadha, 1995, *Ilmu Forensik dan Toksikologi*, Edisi V, Widya Medika, Jakarta, 268 - 269.
- Dahlan, S., 2004, *Seri Statistik: Statistik untuk kedokteran dan Kesehatan Uji Hipotesis dengan Menggunakan SPSS Program 12 Jam*, Arkan, Jakarta, 155-156.
- Darmono, 1995, *Logam dalam Sistem Biologi Makhluk Hidup*, UI Press, Jakarta. 97.
- Donatus, I.A., 1999, *Petunjuk Praktikum Toksikologi*, Edisi I, Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, 21.

- Guyton, A., 2007, *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*, Edisi 11, EGC, Jakarta, 107.
- Hariono, B., 2005, *Efek Pemberian Plumbum (Timah Hitam) Anorganik pada Tikus Putih (Rattus norvegicus)*, J. Sain Vet Vol 23 No. 2 Th. 2005, Bagian Patologi Klinik FKH UGM, Yogyakarta, 107-108.
- Herman, D.Z., 2006, *Tinjauan terhadap tailing mengandung unsur pencemar Arsen (As), Merkuri (Hg), Timbal (Pb), dan Kadmium (Cd) dari sisa pengolahan bijih logam*, Jurnal Geologi Indonesia, Vol. 1 No. 1, 31-36.
- Junqueira, 2007, *Histologi Dasar Teks dan Atlas*, Edisi 10, EGC, Jakarta, 196-197.
- Kusumawati, 2004, *Bersahabat dengan Hewan Coba*, Gajahmada University Press, Yogyakarta, 8, 70, 80.
- Luthfiyah, S., 15 September 2006. *Pengaruh Pemberian Plumbum (Pb) Asetat Peroral terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Mencit (Mus Musculus) Penelitian Eksperimental Laboratorik*. Dalam: <http://www.lib.unair.ac.id/gdlhub-gdl-s2-2006-luthfiyahs-2068>. Dikutip tanggal 28 Februari 2010.
- Majid, A., 2005, *Fisiologi Kardiovaskular*, Bagian Fisiologi Fakultas Kedokteran, USU, Medan, 7 -16.
- Palar, H., 2008, *Pencemaran dan Toksikologi Logam Berat*, Cetakan 4, Rineka Cipta, Jakarta, 30-32.
- Permana, 2003, *Hubungan antara Pemaparan Timbal kronik dengan Anemia pada Usia 5-10tahun*, FK UNDIP, Semarang, 1-3.
- Priyanto, 2007, *Toksistas obat, zat kimia dan terapi antidotum*, Leskonfi, Jakarta, 39.
- Robbins, 2005, *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*, 7th edition, Elsevier Inc, China, 433.
- Robbin, 2007, *Buku Ajar Patologi Robbins Volume 1*, Edisi 7, EGC, Jakarta, 26-27.
- Robbin, 2007, *Buku Ajar Patologi Robbins Volume 2*, Edisi 7, EGC, Jakarta, 408-412,430-433.

- Sartono, 2001, *Racun & Keracunan*, Widya Medika, Jakarta, 210-211.
- Setyorini, 5 Januari 2004. *Beberapa Hal Penting tentang Timbal dan Keracunan Timbal*. Dalam: <http://www.ecoton.or.id/tulisanlengkap.php?id=1486>. Dikutip tanggal 10 Maret 2010.
- Sharp, Patrick E., Marie C.LaRegina, 1998, *The Laboratory Rat*, CRC Press, Boca Raton, Florida, 1.
- Sherwood, L., 2001, *Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem*, EGC, Jakarta, 257-283.
- Snell, R., 2006, *Anatomi Klinik untuk Mahasiswa Kedokteran*, Edisi 6, EGC, Jakarta, 15.
- Suharnyoto, 1996, *Biomonitoring Proceeding Simposium Pemantauan Biologi dalam Proteksi Kesehatan Tenaga Kerja*, EGC, Jakarta, 30-32.
- Suprijono, dkk., 2001, *Kerusakan sel-sel Reproduksi dan Penurunan Jumlah Anak Tikus Putih Jantan Galur Swiss Akibat Paparan Timah Hitam Per Oral*, M Med Indonesiana, Vol. 36 No. 2, Th. 2001, 61-66.
- Tjarta, A., 1992, *Prosedur Baku Pemeriksaan Patologi Anatomi*, FK UI, Jakarta., 1-4.
- WHO, 1993, *Deteksi Dini Penyakit Akibat Kerja*, EGC, Jakarta, 86-87, 244-245.