

BAB II

KAJIAN PUSTAKA

2.1 Timbal (Pb)

2.1.1 Definisi Timbal

Timbal (Pb) merupakan logam alami. Timbal bereaksi dengan udara dan air membentuk timbal sulfat, timbal karbonat, atau timbal oksida. Senyawa ini bertindak sebagai penghalang protektif untuk mencegah korosi. Meskipun keberadaan timbal terindikasi di alam, namun aktivitas manusia ditemukan sebagai alasan utama meningkatnya kandungan timbal di lingkungan (Shahid et al., 2015). Timbal dilepaskan ke udara dari penambangan timbal, pabrik yang memanfaatkan senyawa timbal, paduan, knalpot kendaraan, dan pembakaran bahan bakar fosil (Violante et al., 2010). Timbal hilang dari atmosfer melalui hujan dan berpindah ke tanah atau bersentuhan dengan air permukaan. Selain itu, timbal digunakan sebagai pestisida pada budidaya sayuran dan buah-buahan (Gall et al., 2015). Pembuangan produk limbah yang mengandung timbal, penghilangan cat berbasis dasar timbal dari jembatan, gedung dan baterai yang rusak dari industri selanjutnya mengakibatkan akumulasi timbal di tempat pembuangan sampah kota.

2.1.2 Karakteristik dan Sifat Timbal

Permukaan timbal yang baru dipotong memiliki kilau keperakan cerah, yang dengan cepat berubah menjadi karakteristik warna logam abu-abu kebiruan yang kusam. Timbal meleleh di suhu 328°C (662°F), mendidih pada suhu 1740°C (3164°F), serta memiliki berat jenis 11,34; berat atom timbal adalah 207,20. Timbal sebagian besar ada dalam keadaan oksidasi +2. Senyawa anorganik dengan valensi

+4 merupakan oksidator yang tidak stabil dan kuat.

Timbal sangat tahan terhadap korosi. Bahkan dalam bentuk bubuk, timbal mempunyai reaktivitas yang berkurang dengan terbentuknya lapisan pelindung tipis dari senyawa yang tidak larut, seperti oksida, sulfat, atau oksikarbonat. Timbal tidak dapat terurai secara hayati, tidak pernah hilang dan hanya terakumulasi di tempat deposit awalnya. Timbal tidak memberikan manfaat biologis yang diketahui bagi manusia (Ghazi et al., 2004)

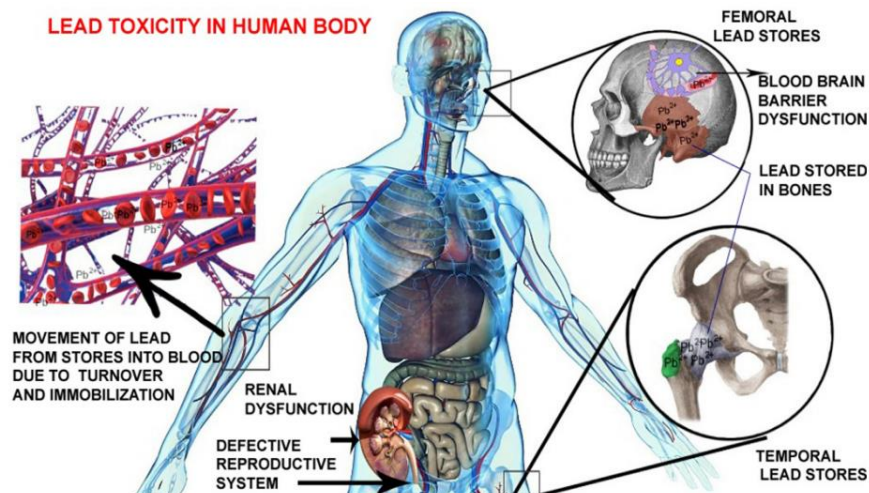
Pada dasarnya, timbal selalu bergabung dengan logam lain dan tidak pernah ditemukan dalam bentuk murninya. Timbal dapat dibagi menjadi dua bentuk yaitu bentuk anorganik dan organik. Dalam bentuk anorganik timbal banyak dipakai pada berbagai industri konstruksi sedangkan dalam bentuk organik timbal banyak dipakai dalam industri perminyakan. Timbal organik lebih berbahaya dibandingkan dengan timbal anorganik karena ia dapat meresap pada kulit dengan cepat dan akan merusak sistem syaraf pusat (Agustina, 2014)

2.1.3 Toksikokinetik Timbal dalam Tubuh

Paparan timbal bisa terjadi melalui berbagai cara seperti inhalasi, konsumsi atau kontak kulit. Kontak langsung timbal atau senyawa berbasis timbal melalui hidung, mata, mulut, dan celah kulit juga dapat meningkatkan kadar timbal dalam tubuh. Pada orang dewasa, sekitar 35-40% debu timbal yang terhirup disimpan di paru-paru dan sekitar 95% masuk ke aliran darah (Merill et al., 2007). Orang dewasa memiliki tingkat penyerapan timbal pada gigi dan tulang hampir 94%, sedangkan anak-anak memiliki tingkat penyerapan timbal 70%. Ini memungkinkan jaringan lunak menyerap lebih banyak timbal, yang memiliki konsekuensi

kesehatan yang serius. Setelah paparan awal, timbal terinduksi ke dalam aliran darah lama selama periode paruh timbal jaringan. (Patrick, 2006).

Setelah diserap ke dalam aliran darah, timbal dibawa ke berbagai organ vital tubuh yang sebagian besar terbuat dari jaringan lunak dan akhirnya terakumulasi di berbagai organ seperti hati, ginjal, otak, dll. Protein pengikat timbal (Pb-BP) akan berikatan dengan timbal sebelum akhirnya disebarkan ke seluruh tubuh. Pada tulang, timbal akan terdeposit menyebabkan gangguan pada sistem eritropoiesis atau sintesis sel darah merah pada sumsum tulang. Setelah diserap oleh berbagai organ, timbal kemudian akan dilepaskan lebih jauh ke dalam aliran darah. Setelah diserap kembali, muatan timbal pertama akan melewati dan terakumulasi di dasar pembuluh darah saluran pencernaan, diikuti oleh hati. Dari hati, darah yang mengandung timbal selanjutnya akan mengalir ke jantung, lalu ke paru-paru, kembali ke jantung dan seterusnya ke berbagai bagian jauh. Terakhir, beban timbal akan melewati ginjal dan sebagian akan disimpan di jaringan ginjal, sementara sisanya akan disekresikan di tubulus ginjal sebelum dikeluarkan dari tubuh melalui urin (Bandyopadhyay et al., 2014). Jalur ekskresi utama timbal adalah melalui *clearance* ginjal; jalur lain seperti melalui keringat, air liur, rambut, dan kuku. Mekanisme ekskresi timbal anorganik melalui urine belum sepenuhnya diketahui (Rădulescu et al., 2019).



(Collin et al., 2022)

Gambar 2.1 Representasi diagram akumulasi timbal di organ utama

2.2 Efek Toksik Timbal pada Jaringan Lunak

2.2.1 Efek Toksik Timbal pada Ginjal

Penelitian menunjukkan bahwa dengan pemberian timbal asetat secara oral dalam air minum dengan laju 0,3% atau 0,6% selama 15, 30, 45, 60 atau 90 hari pada tikus dalam masa pertumbuhan tampaknya menyebabkan peningkatan berat relatif ginjal, peningkatan laju kreatinemia dan uremia, serta penurunan kreatinuria dan pH urin. Biomarker ginjal ini mungkin membuktikan adanya defisiensi fungsi ginjal yang disebabkan oleh paparan timbal tanpa membedakan jenis kelamin dari tikus coba (Ghorbe et al., 2001).

Menurut Coureges dkk. (1998), peningkatan laju kreatinin serum menunjukkan penurunan filtrasi glomerulus yang mungkin disebabkan oleh penurunan jumlah nefron fungsional karena laju kreatinin darah meningkat hanya jika 50% nefron mengalami kehancuran. Uji klinis yang dilakukan pada pasien yang menderita defisiensi ginjal menunjukkan peningkatan kreatinin plasma

(Courreges et al., 1998). Sebuah penelitian yang dilakukan di Afrika Selatan membuktikan bahwa peningkatan konsentrasi timbal dalam darah menyebabkan hiperkreatinemia, hiperuremia, dan peningkatan laju N-asetil-b-D glukosaminidase (NAG) urin. Hal ini diduga mengakibatkan defisiensi ginjal yang terjadi pada pekerja baterai di negara tersebut (Ehrlich et al., 1998).

2.2.2 Efek Toksik Timbal pada Sistem Syaraf

Neurotoksisitas timbal terjadi ketika paparan timbal mengubah aktivitas normal SSP dan menyebabkan kerusakan pada SSP. Tindakan neurotoksik langsung dari timbal meliputi apoptosis (kematian sel terprogram), eksitotoksisitas yang mempengaruhi penyimpanan dan pelepasan neurotransmitter serta mengubah reseptor neurotransmitter, mitokondria, second messenger, sel endotel serebrovaskular, dan astroglia dan oligodendroglia. Gejala dapat muncul segera setelah terpapar atau mungkin tertunda dan mencakup kehilangan ingatan, penglihatan, masalah kognitif dan perilaku, serta kerusakan otak/keterbelakangan mental. Sebagian besar penelitian awal berkonsentrasi pada efek neurokognitif timbal, namun baru-baru ini paparan yang lebih tinggi dikaitkan dengan morbiditas seperti perilaku antisosial, kenakalan, dan kekerasan (Hwang L, 2007).

2.2.3 Efek Toksik Timbal pada Hepar

Santosa (2005) menyebutkan bahwasanya bila senyawa racun yang masuk terlalu banyak, akan bersifat toksik pada hepar, maka akan menimbulkan degenerasi jaringan hepar. Kemudian terjadi nekrosis yang bisa merusak jaringan hepar. Paparan Pb dapat menghasilkan perubahan fungsi fiologis tubuh dan berhubungan dengan banyak penyakit, seperti hepatitis akut dan kronis, hepatitis granulomatosa, kolestasis dengan cederan saluran empedu, kolestasis dengan

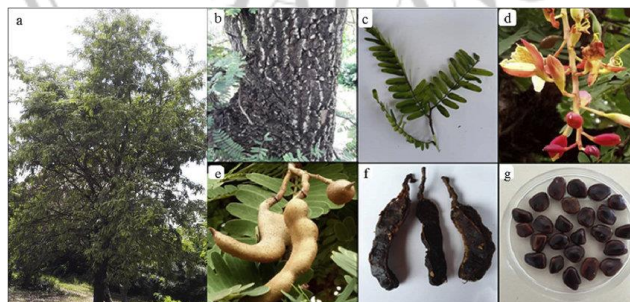
hepatitis. Tingkat keparahan cedera hati akibat bahan kimia sangat bervariasi dari perubahan kecil non-spesifik pada struktur dan fungsi hati hingga gagal hati akut, sirosis dan kanker hati (Gu X & Manautou J. 2013).

2.3 Asam Jawa

2.3.1 Definisi Asam Jawa

Tumbuhan asam jawa (*Tamarindus indica*) adalah tanaman multifungsi yang lebih sering dijumpai di negara tropis, salah satunya di Indonesia, khususnya di Pulau Jawa. Tumbuhan ini dapat dimanfaatkan untuk berbagai tujuan seperti pembuatan arang, kayu bakar, obat tradisional maupun bahan makanan. Akhir-akhir ini, asam jawa mulai banyak dikembangkan sebagai bahan pengobatan mulai dari biji, daging buah, daun, dan kulit batang (Faradiba et al., 2016).

Buah asam jawa telah lama dimanfaatkan oleh suku Benin sebagai pencahar, kulitnya untuk mengobati luka serta daun sebagai antibiotik (Fandohan et al., 2010). Di Indonesia sendiri, pemanfaatan asam jawa sebagai pengobatan tradisional masih terbatas padahal sudah banyak penelitian yang menunjukkan bahwa tanaman ini memiliki potensi pengembangan yang sangat banyak dan dalam dunia pengobatan sendiri tentunya lebih aman dibandingkan dengan obat sintetis (Nwodo et al., 2011).



(Komakech et al., 2019)

Gambar 2.2 Pohon, daun dan buah asam jawa

2.3.2 Klasifikasi Asam Jawa

Klasifikasi ilmiah dari *Tamarindus indica* L. menurut Backer & van den Brink (1963) yakni seperti berikut:

Kingdom : Plantae
Sub kingdom : Tracheobionta
Divisio : Spermatophyta
Sub divisio : Magnoliophyta
Classis : Magnoliopsida
Sub classis : Risidae
Ordo : Fabales
Familia : Fabaceae
Genus : *Tamarindus*
Species : *Tamarindus indica* L.

2.3.3 Habitat Asam Jawa

Habitat asli asam jawa diperkirakan berasal dari Savana Afrika Timur. Namun, kemudian ribuan tahun berlalu tumbuhan ini semakin menyebar pada negara-negara dengan iklim tropis atau subtropis seperti Sudan, Pakistan, Sudan, Meksiko dan juga Indonesia yang paling banyak ditemukan di Pulau Jawa, Sumatra Utara, Kalimantan Barat, Bali, serta Sulawesi Selatan. Tumbuhan tersebut biasanya tumbuh dengan baik di daerah semi kemarau dan iklim muson basah pada dataran rendah (Rini et al., 2014).

2.3.4 Kandungan Kimia Asam Jawa

Berdasarkan hasil penelitian fitokimia terkait *Tamarindus indica* ditemukan bahwa terdapat berbagai unsur aktif di dalamnya seperti arabinosa, galaktosa, getah, glikosida, glukosa, *mallic acid*, pektin, senyawa fenolik, *tartaric acid*, *uronic acid*, serta *xylose*. Melalui ekstrak ethanol *Tamarindus indica* ditemukan adanya asam lemak dan berbagai elemen penting seperti arsenik, besi, fosfor, kalsium, kadmium, magnesium, mangan, potasium, seng, sodium, tembaga, serta zink (Samina et al., 2008).

Daging buahnya mengandung asam organik, seperti asam amino, asam asetat, asam format, asam malat, asam sitrat, asam suksinat, asam tartarat; *invert glucose* (25-30%); pektin; protein; lemak; beberapa pirazin, tiazol, serta polisakarida benih ditemukan dengan rantai utama yang terdiri dari molekul glukosa yang terhubung dengan β -1,4 bersama dengan xilosa (alfa-1,6) dan galaktosa. Terdapat pula beberapa kandungan lainnya seperti antioksidan fenol, protein, serta lemak.

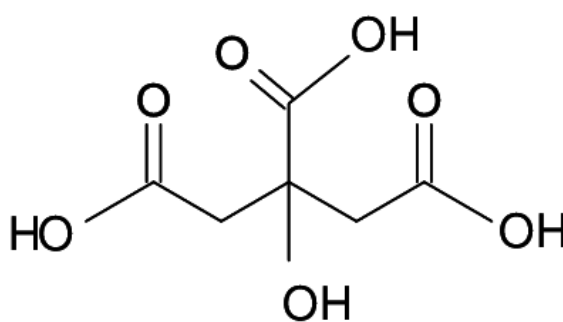
Di daun tanaman ditemukan 13 komponen di antaranya linonena dan benzil benzoat yang paling dominan. Kandungan-kandungan lainnya berupa *glycoside*, isovetexin, *l-malic acid*, *tannin*, isiorientin, orientin, peroxidase, sitexin. Kulit batang *Tamarindus indica*, mengandung flavonoid, tanin, saponin, *glycoside*, peroxidase dan lemak. *Tamarindus indica* merupakan salah satu tumbuhan kaya akan antioksidan di setiap bagian tubuhnya (Pino et al., 2002).

2.3.5 Kandungan Bahan Aktif Asam Jawa

2.3.5.1 Asam Sitrat

Asam sitrat (*2-hydroxy2, 3-propanetricarboxylic acid*, *tricarboxylic acid*) merupakan asam organik yang dapat larut dalam air

dan memiliki titik leleh sebesar 153 °C. Secara umum, asam sitrat banyak digunakan sebagai komoditas bahan kimia untuk berbagai aplikasi di bidang farmasi, makanan maupun minuman. Asam sitrat tersebar pada berbagai tumbuhan maupun hewan dan dapat disintesis dengan cara kimiawi maupun biokonversi. Untuk mendapatkan asam sitrat dengan konsentrasi tinggi mencapai 8% bobot kering, kita dapat menemukannya pada jeruk lemon dan limau misalnya pada jeruk purut dan jeruk nipis (Nangare et al., 2021)



(Olsson., 2013)

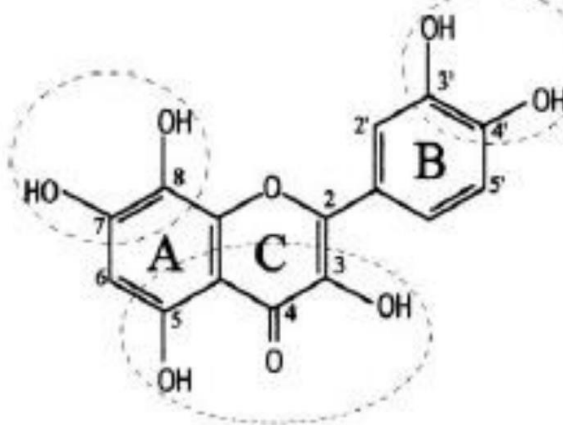
Gambar 2.3 Struktur Kimia Asam Sitrat

2.3.5.2 Flavonoid

Flavonoid termasuk dalam kelompok besar konstituen tanaman fenolik. Flavonoid disajikan sebagai turunan dari 2-fenil-benzo- γ -piron. Atom karbon dalam molekul flavonoid tersusun dalam dua cincin benzena, biasa dilambangkan dengan A dan B, yang dihubungkan oleh cincin piron yang mengandung oksigen (C). Bagian umum dalam struktur kimia semua flavonoid adalah kerangka karbon berdasarkan sistem flavan (Symonowicz et al., 2012).

Sebagai komponen makanan, flavonoid dianggap memiliki sifat yang meningkatkan kesehatan karena kapasitas antioksidannya yang tinggi baik dalam

sistem in vivo maupun in vitro. Sejumlah penelitian pada manusia dan hewan telah mengungkapkan bahwa peningkatan beberapa *biomarker* oksidasi biologis yang disebabkan oleh ROS, seperti F2-isoprostan, asam hidroperoksioktadekadienoat, 8-hidroksi-2'-deoksiguanosin, lipoprotein densitas rendah teroksidasi, nitrotirosin dan asam amino serta protein nitrosilasi atau karbonilasi lainnya, dapat dicegah atau diperbaiki secara efektif dengan mengonsumsi makanan nabati tertentu yang kaya akan flavonoid atau dengan pemberian ekstrak kaya flavonoid atau flavonoid murni (Speisky et al., 2022).



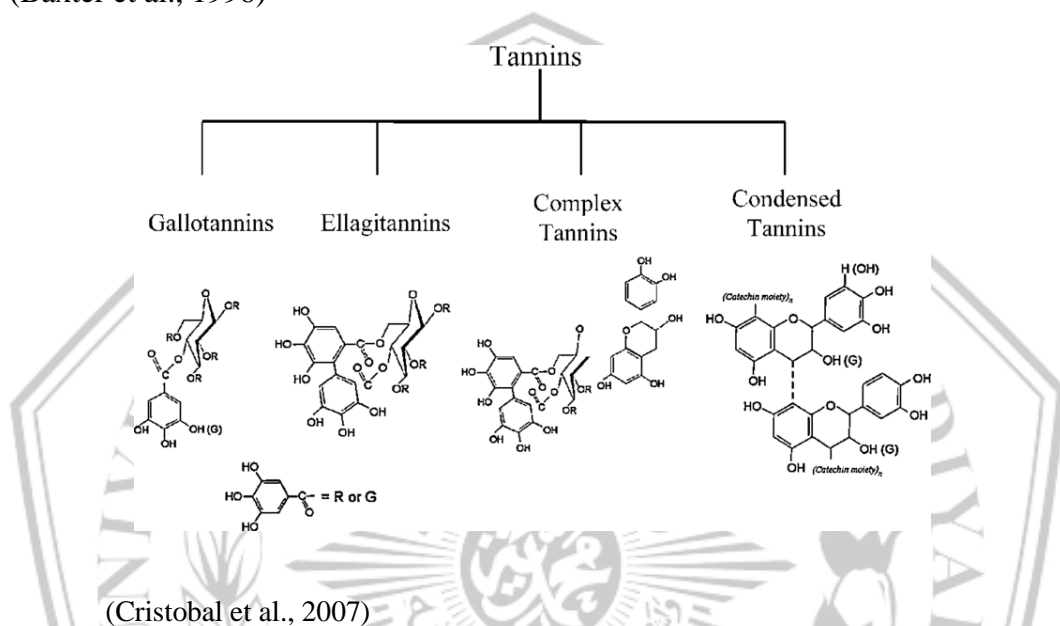
(Panche et al., 2016)

Gambar 2.4 Struktur Kimia Flavonoid

2.3.5.3 Tanin

Tanin merupakan salah satu senyawa polifenol dengan struktur kompleks pada tumbuhan. Tanin diklasifikasikan menjadi tiga kelompok berdasarkan strukturnya: tanin terhidrolisis, tanin kental, dan tanin kompleks. Biasanya, berat molekulnya lebih besar dari 500 Da. Tanin tersebar luas di berbagai tanaman, dan

dianggap sebagai molekul pertahanan yang melindungi jaringan tanaman dari serangan herbivora karena rasanya yang sepat. Beberapa tanin alami dan senyawa terkaitnya telah dilaporkan memiliki berbagai aktivitas biologis, antara lain aktivitas antioksidan, antitumor, hipolipidemik, hipoglikemik, dan antibakteri (Baxter et al., 1996)

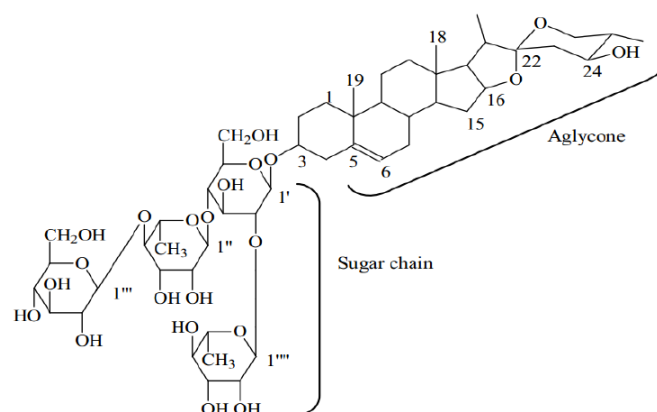


Gambar 2.5 Struktur Kimia Tanin

2.3.5.4 Saponin

Saponin adalah glikosida amfifatik steroid dan triterpenoid yang secara struktural kompleks dan banyak diproduksi oleh tanaman (Sparg et al., 2004; Vincken et al., 2007) dan juga oleh organisme laut tertentu, seperti bintang laut dan teripang (Tang et al., 2009; Van Dyck dkk.2010). Secara kimia, nama "saponin" mengacu pada kelas glikosida dengan berat molekul besar yang terdiri dari aglikon, juga dikenal sebagai genin atau sapogenin, dan komponen glikan. Saponin triterpenoid (30 atom karbon), yang terutama ditemukan di kelas Magnoliopsida, dan saponin steroid (27 atom karbon dengan spirostane 6 cincin atau kerangka

furostane 5 cincin). Saponin sering ditemukan dalam campuran kompleks, dan komposisinya dapat berubah berdasarkan latar belakang genetik, jenis jaringan, umur, keadaan fisiologis, dan faktor lingkungan tanaman (Szakiel et al., 2011)



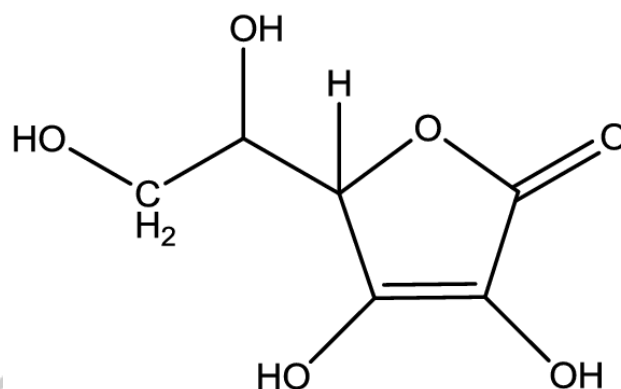
(Moghimipour et al., 2015)

Gambar 2.6 Struktur Kimia Saponin

2.3.5.5 Asam Askorbat

Asam askorbat, juga dikenal sebagai vitamin C, adalah vitamin yang larut dalam air yang secara alami terdapat dalam beberapa makanan, ditambahkan ke makanan lain, dan tersedia sebagai suplemen makanan. Manusia, tidak seperti kebanyakan hewan, tidak dapat mensintesis asam askorbat secara endogen, sehingga asam askorbat merupakan komponen makanan yang penting (Li et al., 2007)

Asam askorbat diperlukan untuk biosintesis kolagen, L-karnitin, dan neurotransmitter tertentu; asam askorbat juga terlibat dalam metabolisme protein. Selain fungsi biosintetik dan antioksidannya, asam askorbat memainkan peran penting dalam fungsi kekebalan tubuh dan meningkatkan penyerapan zat besi non heme, bentuk zat besi yang terdapat dalam makanan nabati (Carr et al., 1999).



(Alaa et al., 2017)

Gambar 2.7 Struktur Kimia Asam Askorbat

2.3.6 Chelating Agent

2.3.6.1 Konsep *Chelating Agent*

Chelating agent atau bahan pengkhelat adalah senyawa kimia organik atau anorganik yang karena strukturnya mampu mengikat ion logam untuk membentuk sebuah struktur kompleks seperti cincin yang disebut sebagai ‘‘khelat’’. Stabilitas kompleks logam yang terbentuk berbeda-beda bergantung kemampuan *chelating agent* tersebut untuk menempati posisi koordinasi ion logam. Semakin banyak posisi koordinasi ion logam yang ditempati, maka umumnya (tetapi tidak selalu) akan terbentuk kompleks yang lebih stabil. Toksikokinetik dan toksikodinamik logam dan *chelating agent* merupakan bagian integral dari terapi yang efektif. Ada beberapa kriteria yang harus dipenuhi agar suatu senyawa dapat dikatakan sebagai *chelating agent* yang baik antara lain sebagai berikut:

- Afinitas tinggi terhadap logam beracun
- Afinitas rendah terhadap logam esensial
- Toksisitas minimal

- Kelarutan dalam lipid
- Daya serap yang baik dari saluran pencernaan

Kriteria-kriteria tersebut tidak mudah untuk dipenuhi karena sampai saat ini belum ada *chelating agent* yang terbukti memenuhi semua poin yang disebutkan diatas sehingga pemilihannya biasanya didasarkan pada seberapa optimal kemampuan senyawa tersebut untuk mengikat logam beracun tertentu dengan risiko efek samping yang minimal (Flora, 2014).

Chelator	Used for	Known adverse effects
Dimercaptosuccinic Acid (DMSA, Succimer, Chemet, Captomer)	Arsenic, Mercury, Lead, Cadmium, Silver, Tin, Copper	Transaminitis, allergic reactions
Dimercaptopropanesulfonic Acid (DMPS)	Arsenic, Mercury, Lead, Cadmium, Tin, Silver, Copper, Selenium, Zinc, Magnesium	Stevens Johnson Syndrome
Edetate Calcium Disodium (EDTA)	Lead, Cadmium, Zinc Ischemic Heart Disease	Renal Failure, hypotension, cardiac arrhythmias, hypocalcemia (if di-sodium version without calcium used)
D-penicillamine	Copper, Arsenic, Zinc, Mercury, Lead	Allergic reactions, copper deficiency
Dimercaprol (BAL, British Anti-Lewisite) (Felton et al., 2014)	Arsenic, Gold, Mercury, Lead	Painful injection, peanut oil base

Gambar 2.8 Macam-macam *chelating agent* yang Umum Digunakan

2.3.6.2 Penggunaan Klinis *Chelating Agent*

Chelating agent telah banyak digunakan sebagai antidotum untuk intoksikasi logam berat pada manusia sejak Perang Dunia Kedua. Salah satu *chelating agent* yang pertama kali digunakan dikenal sebagai *British anti-Lewisite* (BAL), sebuah agen pengkhelat yang dikembangkan selama Perang Dunia Kedua sebagai antidotum untuk arsenik. Setelah sekian lama, BAL kemudian juga digunakan untuk menyerap arsenik, emas dan merkuri dalam darah (Taylor et al., 1995). Meso-2,3 dimercaptosuccinic acid (DMSA), sodium 2,3-dimercaptopropane 1 sulfonate (DMPS) dan D-penicillamine (D-PA) juga kemudian diperkenalkan untuk penggunaan klinis setelah BAL.

Saat ini, obat-obatan tersebut bersama dengan berbagai macam *chelating agent* yang baru dari hasil sintesis banyak digunakan secara klinis atau sedang dalam penyelidikan praklinis atau klinis untuk pengobatan keracunan atau

intoksikasi kelebihan logam berat pada darah yang disebabkan oleh berbagai logam transisi seperti arsenik. Namun, pada kasus keracunan arsenik masih banyak perdebatan terkait dengan potensi kemanjuran klinisnya dalam menurunkan angka mortalitas dan morbiditas. Sedangkan untuk BAL, DMPS dan DMSA telah banyak dibuktikan efektivitasnya untuk mencegah efek buruk yang ditimbulkan dari arsen anorganik (Kosnett et al., 2013)

