

---

**PERBEDAAN KARAKTERISTIK JANIN PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) BUNTING YANG DIBERI DOSIS BERTINGKAT TIMBAL ASETAT**

**Teresia Suminta RS<sup>1\*</sup>, Arni Amir<sup>2</sup>, Aisyah Elliyanti<sup>3,4</sup>**

<sup>1</sup>Program studi S2 Ilmu Kebidanan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang

<sup>2</sup>Bagian Biologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang

<sup>3</sup>Bagian Fisika Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang

<sup>4</sup>Bagian Radiologi Divisi Kedokteran Nuklir Rumah Sakit Dr. M. Djamil Padang

\*Email : teresiasumintars@gmail.com

**ABSTRAK**

Timbal (Plumbum/Pb) adalah jenis logam beracun yang bersifat kumulatif di dalam tubuh dan akan mempengaruhi beberapa sistem tubuh termasuk mekanisme yang melibatkan stres oksidatif yang dimediasi perubahan fungsi ovarium dan/atau plasenta yang mungkin mengakibatkan gangguan transpor nutrisi dan oksigen untuk janin, meningkatkan peroksidasi lipid serta bersifat kompetitif terhadap kalsium. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan karakteristik janin pada tikus putih bunting (*Rattus norvegicus*) yang diberi dosis bertingkat timbal asetat. Penelitian ini menggunakan metode *Post Test Only Control Group*. Jumlah sampel 28 ekor tikus (*Rattus norvegicus*). Sampel diambil secara acak, dibagi 4 kelompok. Kelompok (K) tanpa diberi perlakuan. Kelompok (P1) diberi timbal asetat dosis 50mg/L. Kelompok (P2) diberi timbal asetat dosis 75mg/L. Kelompok (P3) diberi timbal asetat dosis 100mg/L. Pemberian timbal sejak hari pertama hingga 19 kebuntingan, kemudian diterminasi pada hari ke-20. Berat badan janin tikus ditimbang, panjang badan diukur dan penghitungan jumlah janin. Data pertumbuhan janin dianalisis dengan menggunakan uji non parametrik *Kruskal wallis* dan dilanjutkan dengan uji *Mann whitney*. Hasil analisis *Mannwithney* menunjukkan bahwa ada perbedaan berat badan janin ( $p=0.000$ ), panjang janin ( $p=0.000$ ) dan jumlah janin ( $p=0.000$ ) yang diberikan paparan timbal asetat dosis bertingkat. Dapat disimpulkan bahwa pemberian timbal asetat mengakibatkan perbedaan yang bermakna terhadap pertumbuhan janin intra uterin. Oleh karena itu Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh paparan timbal yang diberikan sepanjang siklus kehidupan tikus putih (*Rattus norvegicus*) dan kemudian dilakukan pengukuran kadar timbal darah induk serta penilaian terhadap onset janin.

**Kata Kunci :** Timbal Asetat, Pertumbuhan Janin, Tikus Putih

**ABSTRACT**

*Lead (Pb) is a type of toxic metal that is cumulative in the body and will affect several body systems including mechanisms involving oxidative stress mediated changes in ovarian and/or placenta function that may result in impaired transport of nutrients and oxygen to the fetus, increase lipid peroxidation and be competitive against calcium. The study aimed to find out the difference in fetal karakteristik characteristics in bunting white rats (Rattus norvegicus) who were given tiered doses of lead acetate. This research uses the Post Test Only Control Group method. The sample count of 24 mice (Rattus norvegicus). The samples were taken randomly, divided into 4 groups. Group (K) without being treated. Group (P1) administered lead acetate dose 50mg/L. Group (P2) administered lead acetate dose 75mg/L. Group (P3) administered lead acetate dose 100mg/L. lead administration from the first day to 19 years, then terminated on the 20th day. The weight of the rat fetus is weighed, the length of the body is measured and calculation the number of fetuses. Data fetal growth was analyzed using a non-parametric test of Kruskal wallis and continued with the Mann whitney test. Mann whitney analysis shows that there is a difference in fetal weight ( $p=0.000$ ), fetal length ( $p=0.000$ ) and the number of fetuses ( $p=0.000$ ) given exposure to lead acetate dose storied doses. It can be concluded that the administration of lead acetate results in a meaningful difference to intrauterine fetal growth. Therefore, further research is needed on the effect of lead exposure given throughout the life cycle of white rats (Rattus norvegicus) and then carried out measurements of the mother's blood lead levels as well as assessment of fetal onset.*

**Keywords :** Lead Acetate, Fetal Growth, White Rats

## PENDAHULUAN

Polusi logam berat merupakan salah satu masalah lingkungan yang utama pada saat ini, dikarenakan ion logam tetap ada di lingkungan oleh karena sifatnya yang tidak terdegradasi. Kecenderungan toksisitas dan bioakumulasi logam berat di lingkungan merupakan ancaman serius bagi kesehatan organisme hidup. Tidak sama halnya seperti kontaminasi bahan organik, logam berat tidak dapat diuraikan oleh proses kimia atau biologis<sup>1</sup>. Salah satu jenis logam berat yang sifatnya kumulatif didalam tubuh adalah timbal. Logam ini menyebabkan bahaya lingkungan dan dilaporkan sangat beracun<sup>2</sup>.

*Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) memperhitungkan bahwa pada tahun 2017, paparan timbal menyumbang 1,06 juta kematian dan 24,4 juta tahun kehilangan hidup yang sehat (*Disability-Adjusted Life Years* (DALYs) di seluruh dunia karena efek jangka panjang pada kesehatan. Paparan timbal ini memberikan dampak besar terhadap status kesehatan terutama pada negara berpenghasilan rendah dan menengah. IHME juga memperkirakan bahwa pada tahun 2016, paparan timbal menyumbang 63,2% dari beban global disabilitas intelektual perkembangan idiopatik, 10,3% dari beban global penyakit jantung hipertensi, 5,6% dari beban global penyakit jantung iskemik dan 6,2% dari beban global stroke (*World Health Organization*, 2019). Paparan timbal diperkirakan menyumbang 0,6% dari beban penyakit global, dengan beban tertinggi ada di negara berkembang<sup>3</sup>.

Logam berat timbal juga merupakan salah satu logam berat yang bersifat toksik jika kadarnya di dalam tubuh melebihi ambang batas yang ditetapkan *The National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH) tahun 2015 yaitu sebesar 5µg/dl pada orang dewasa. Namun banyak penelitian ilmiah menunjukkan bahwa paparan timbal pada

level “aman” juga tidak menjamin bahwa gejala toksisitas tidak akan muncul, baik dalam dosis akut maupun dari dosis kumulatif. Selain itu, tidak ditemukan bukti bahwa nilai ambang konsentrasi timbal darah (5µg/dl) tidak memiliki dampak buruk terhadap kesehatan<sup>4</sup>.

Upaya lebih lanjut diperlukan untuk penurunan penggunaan dan pelepasan timbal guna mengurangi eksposur terhadap lingkungan dan pekerjaan, terutama untuk anak-anak dan wanita usia subur<sup>5,6</sup>. Secara umum, rute terbesar dalam proses pemaparan timbal ke dalam tubuh manusia adalah melalui makanan. Lebih dari 80% dari asupan timbal harian berasal dari konsumsi makanan, kotoran dan debu. Timbal adalah jenis logam berat yang dapat terakumulasi selama proses metabolik yang mana jenis logam berat ini pada dasarnya tidak layak dikonsumsi oleh tubuh manusia namun dapat masuk melalui makanan dengan berbagai cara, seperti udara, air dan tanah atau selama proses memasak makanan<sup>5</sup>.

Pada wanita hamil yang telah terkontaminasi dengan timbal sejak kecil, timbal akan disimpan di tulang dan dikeluarkan dari tulang selama kehamilan dan menyusui dan masuk lagi ke peredaran darah. Pada wanita dengan kondisi ini, lebih dari 85% timbal yang masuk ke tubuh akan diserap, kemudian akan masuk ke aliran darah plasenta, dari plasenta ke janin dan menyebabkan efek samping yang serius pada kesehatan janin<sup>7</sup>. Timbal ibu bisa dengan mudah melewati plasenta dan masuk ke dalam sirkulasi darah janin mulai sekitar minggu ke 12-14 kehamilan, membuat janin rentan keracunan timbal<sup>8,9</sup>.

Timbal didalam tubuh akan diamplifikasi di hati dan ginjal<sup>10</sup>. Peningkatan kadar timbal menyebabkan kerusakan oksidatif dengan meningkatkan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) radikal bebas,

mengurangi sistem pertahanan antioksidan sel, dengan mekanisme penurunan kadar glutathione (antioksidan) didalam tubuh, menghambat ketergantungan enzim sulfhidril atau aktivitas enzim antioksidan dan/atau meningkatkan peroksidasi lipid (peningkatan malondialdehid (MDA).

Mekanisme peningkatan ROS ini, selama proses kehamilan mengakibatkan perubahan fungsi ovarium dan/atau plasenta yang mungkin mengakibatkan gangguan transpor nutrisi dan oksigen untuk janin. Perubahan fungsi plasenta juga dapat menyebabkan penghambatan fungsi transportasi senyawa penting didalam plasenta seperti transport  $Zn^{2+}$ , yang sangat penting bagi pertumbuhan dan perkembangan janin. Hal ini dapat mengganggu pertumbuhan dan perkembangan janin secara normal seperti mengurangi berat lahir janin, seperti yang diamati dalam penelitian ini, dimana terdapat pengurangan yang signifikan pada jumlah dan berat lahir dari tikus yang terpajan Pb. Kasus keracunan timbal juga telah dilaporkan dan dikaitkan dengan sterilitas, keguguran, abortus, kelahiran prematur, dan kematian bayi<sup>11,12,13</sup>.

Tidak hanya melibatkan mekanisme stress oksidatif didalam tubuh, ion  $Pb^{2+}$  yang berasal dari Pb asetat juga mampu menggantikan tempat kation bivalen seperti  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$  dan kation monovalen yang secara langsung dapat mengganggu metabolisme sel. Selain itu, timbal dalam tulang dapat mengganti kalsium yang menyebabkan kelumpuhan. *Half live* dalam tulang 600-3.000 hari<sup>14,15</sup>

Berdasarkan masalah yang ditemukan dan belum banyaknya penelitian yang menghubungkan antara paparan timbal terhadap kondisi janin hewan coba, maka peneliti tertarik untuk mengetahui perbedaan karakteristik janin pada tikus putih (*Rattus*

*norvegicus*) bunting yang diberi dosis bertingkat timbal asetat.

## BAHAN DAN CARA

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimen dengan metode *Post Test Only Control Group*. Populasi penelitian adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang didapat dari unit pemeliharaan hewan percobaan dengan pertimbangan tikus adalah mamalia coba atau sering disebut dengan hewan laboratorium. Jumlah sampel yaitu sebanyak 28 ekor dengan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi, sebagai berikut:

1. Kriteria inklusi
  - a. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) bunting
  - b. Umur 2-3 bulan
  - c. Berat badan rata-rata 200-250 gram
  - d. Tikus dalam keadaan sehat
  - e. Tidak ada kelainan anatomis
2. Kriteria eksklusi
  - a. Tikus sakit selama perlakuan
  - b. Tikus mati selama perlakuan

Sampel diambil secara acak, dibagi 4 kelompok. Kelompok (K) tanpa diberi perlakuan. Kelompok (P1) diberi timbal asetat dosis 50mg/L. Kelompok (P2) diberi timbal asetat dosis 75mg/L. Kelompok (P3) diberi timbal asetat dosis 100mg/L. Pemberian timbal sejak hari pertama hingga hari ke -19 kebuntingan, kemudian diterminasi pada hari ke-20. Selanjutnya dilakukan penimbangan Berat badan janin tikus, pengukuran panjang badan dan penghitungan jumlah janin. Pemeliharaan hewan coba dilakukan di *Animal House* Fakultas Kedokteran Universitas Andalas (UNAND).

Pengambilan sampel dilakukan dengan pembedahan. Tikus betina yang telah mati diletakkan diatas papan fiksasi, kemudian dilakukan laparotomi, mengeluarkan janin dari kantong amnion kemudian melakukan penimbangan, pengukuran serta penghitungan jumlah janin.

Data pengukuran berat badan, panjang badan, jumlah janin, dianalisis terlebih dahulu dengan uji normalitas data menggunakan uji *Shapiro Wilk*. Karena pada variabel berat badan, panjang badan dan jumlah janin didapatkan data tidak terdistribusi normal maka dilanjutkan dengan uji *Kruskal Wallis*. Hasil analisis statistik menggunakan uji *Kruskal Wallis* dan dilanjutkan dengan uji *Mann Whitney*.

**HASIL**

**1. Berat Badan Janin**

**Rerata Berat Badan Janin Tikus (*Rattus norvegicus*) pada Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan**

Hasil uji normalitas berat badan janin didapatkan data berdistribusi normal ( $p \geq 0,05$ ), namun tidak homogen ( $p \leq 0,05$ ) kemudian dilakukan transformasi data. Hasil transformasi didapatkan data tetap tidak homogen. Kemudian dilanjutkan dengan uji non parametrik.

**Tabel 1. Rerata Berat Badan Janin Antar Kelompok Sesudah Perlakuan**

Kelompok Subjek	N	BB (g) Rerata ± SD	P
Kontrol	6	2.00 ± 0.056	0.000
P1	6	1.79 ± 0.021	
P2	6	1.59 ± 0.101	
P3	6	1.29 ± 0.199	

Tabel 1 menunjukkan bahwa rerata berat badan janin kelompok kontrol adalah  $2.00 \pm 0.056$ , perlakuan 1 adalah  $1.79 \pm 0.021$ , perlakuan 2 adalah  $1.59 \pm 0.101$ , perlakuan 3 adalah  $1.29 \pm 0.199$ . Analisis kemaknaan dengan uji *Kruskal-Wallis*, menunjukkan bahwa nilai  $p = 0,000$ . Hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna pada berat badan janin tikus akibat pemberian timbal asetat dosis bertingkat.

**Perbedaan Rerata Berat Badan Janin (*Rattus norvegicus*) Pada Kelompok**

Perbedaan rerata berat badan janin antar kelompok disajikan pada tabel 2 sebagai berikut.

**Tabel 2. Perbedaan Rerata Berat Badan Janin Tikus Pada Masing-Masing Kelompok Penelitian.**

Kelompok	Tingkat Kebermaknaan Berat Badan			
	Kontrol	P1	P2	P3
Kontrol	-	0,004*	0,004*	0,004*
P1	0,004*	-	0,004*	0,004*
P2	0,004*	0,004*	-	0.037*
P3	0,004*	0,004*	0.037*	-

\*) ada perbedaan

Berdasarkan tabel 2 dapat diketahui bahwa terdapat perbedaan bermakna rerata berat badan janin pada kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan 1, kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan 2, kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan 3, kelompok perlakuan 1 dengan kelompok perlakuan 2, kelompok perlakuan 1 dengan kelompok perlakuan 3, dan kelompok perlakuan 2 dengan kelompok perlakuan 3, karena  $p \leq 0,05$ .

**2. Panjang Badan Janin**

**Rerata Panjang Badan Janin Tikus (*Rattus norvegicus*) pada Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan**

Hasil uji normalitas panjang badan janin didapatkan data berdistribusi normal ( $p \geq 0,05$ ), namun tidak homogen ( $p \leq 0,05$ ) kemudian dilakukan transformasi data. Hasil transformasi data didapatkan data tetap tidak homogen, kemudian dilanjutkan dengan uji non parametrik.

**Tabel 3. Rerata Panjang Badan Janin Antar Kelompok Sesudah Perlakuan**

Kelompok Subjek	N	PB (cm) Rerata ± SD	P
Kontrol	6	2.29 ± 0.094	0.000
P 1	6	1.89 ± 0.088	
P 2	6	1.69 ± 0.095	
P 3	6	1.43 ± 0.257	

Tabel 3 menunjukkan bahwa rerata panjang badan janin kelompok kontrol adalah  $2.29 \pm 0.094$ , perlakuan 1 adalah  $1.89 \pm 0.088$ , perlakuan 2 adalah  $1.69 \pm 0.095$ , perlakuan 3 adalah  $1.43 \pm 0.257$ . Analisis kemaknaan dengan uji *Kruskal-Wallis*, menunjukkan bahwa nilai  $p = 0,000$ . Hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna pada panjang badan janin tikus akibat pemberian timbal asetat dosis bertingkat.

**Perbedaan Rerata Panjang Badan Janin Tikus Betina (*Rattus norvegicus*) Pada Kelompok Kontrol Dan Perlakuan**

Perbedaan rerata panjang badan janin antar kelompok disajikan pada tabel 4 sebagai berikut.

**Tabel 4. Perbedaan Rerata Panjang Badan Janin Tikus pada masing-masing Kelompok Penelitian.**

Kelompok	Tingkat Kebermaknaan Panjang Badan			
	Kontrol	P1	P2	P3
Kontrol	-	0,004*	0,004*	0,004*
P1	0,004*	-	0,01*	0,006*
P2	0,004*	0,01*	-	0.106
P3	0,004*	0,006*	0.106	-

\*) ada perbedaan

Berdasarkan tabel 4 dapat diketahui bahwa terdapat perbedaan bermakna rerata panjang badan janin pada kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan 1, kelompok kontrol dengan kelompok

perlakuan 2, kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan 3, kelompok perlakuan 1 dengan kelompok perlakuan 2 dan kelompok perlakuan 1 dengan kelompok perlakuan 3 karena  $p \leq 0,05$ . Sedangkan pada kelompok perlakuan 2 dengan kelompok perlakuan 3 tidak memperlihatkan perbedaan yang bermakna ( $p \geq 0,05$ )

**3. Jumlah Janin**

**Rerata Jumlah Janin Tikus (*Rattus norvegicus*) pada Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan**

Hasil uji normalitas jumlah janin didapatkan data tidak berdistribusi normal ( $p \leq 0,05$ ), kemudian dilakukan transformasi data. Hasil transformasi data didapatkan data tetap tidak berdistribusi normal, kemudian dilanjutkan dengan uji non parametrik.

**Tabel 5. Rerata Jumlah Janin Antar Kelompok Sesudah Perlakuan**

Kelompok Subjek	N	Jumlah Janin Median ± SD	P
Kontrol	6	8 ± 0.548	0.000
P 1	6	5 ± 0.753	
P 2	6	4 ± 0.548	
P 3	6	2 ± 0.753	

Tabel 5 dan Gambar 3 menunjukkan bahwa rerata jumlah janin kelompok kontrol adalah  $7.5 \pm 0.548$ , perlakuan 1 adalah  $5.17 \pm 0.753$ , perlakuan 2 adalah  $3.5 \pm 0.548$ , perlakuan 3 adalah  $1.83 \pm 0.753$ . Analisis kemaknaan dengan uji *Kruskal-Wallis*, menunjukkan bahwa nilai  $p = 0,000$ . Hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna pada jumlah janin tikus akibat pemberian timbal asetat dosis bertingkat.

**Perbedaan Rerata Jumlah Janin Tikus (*Rattus norvegicus*) Pada Kelompok Kontrol dan Perlakuan**

Perbedaan rerata jumlah janin antar kelompok disajikan pada tabel 6 sebagai berikut.

**Tabel 6. Perbedaan Rerata Jumlah Janin Tikus pada masing-masing Kelompok Penelitian.**

Kelompok	Tingkat Kebermaknaan Panjang Badan			
	Kontrol	P1	P2	P3
Kontrol	-	0,003*	0,003*	0,003*
P 1	0,003*	-	0,006*	0,003*
P 2	0,003*	0,006*	-	0,006*
P 3	0,003*	0,003*	0,006*	-

\*) ada perbedaan

Berdasarkan tabel 6 diketahui bahwa terdapat perbedaan bermakna jumlah janin pada kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan 1, kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan 2, kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan 3, kelompok perlakuan 1 dengan kelompok perlakuan 2, kelompok perlakuan 1 dengan kelompok perlakuan 3 dan kelompok perlakuan 2 dengan kelompok perlakuan 3 karena  $p \leq 0,05$ .

## PEMBAHASAN

### Perbedaan Rerata Berat Badan Janin Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Pada penelitian ini ditemukan bahwa pada kelompok kontrol (tanpa perlakuan) rerata berat badan janin lebih tinggi yaitu sebesar 2.00 gram dibandingkan dengan kelompok perlakuan 1 (dosis timbal asetat 50mg/L) yaitu sebesar 1.79 gram, kelompok perlakuan 2 (dosis timbal asetat 75mg/L) yaitu sebesar 1.59 gram dan kelompok perlakuan 3 (dosis timbal asetat 100mg/L) yaitu sebesar 1.29 gram.

Selama awal kehamilan, timbal anorganik melintasi membran plasenta dengan cepat dan dalam jumlah yang signifikan, bahkan pada kadar yang sangat rendah didalam darah ibu. Konsentrasi timbal didalam darah ibu sangat berkorelasi dengan

konsentrasi pada tali pusat dan menunjukkan gerakan transplasental timbal ke janin<sup>16</sup>.

Trofoblas didalam labirin dan kelompok trofospongium yang terpajan timbal mengalami degenerasi, infiltrasi inflamasi dan deposisi fibrin. Hal ini menunjukkan bahwa paparan terus menerus selama kehamilan pada tikus mengakibatkan cedera reproduksi. Analisis ultrastruktural mengungkapkan bahwa terjadi pembengkakan mitokondria dan distensi reticular endoplasma kasar, hasil ini juga dikonfirmasi dengan penelitian lain yang menunjukkan bahwa timbal dapat merangsang aktivasi mediator proinflamasi dan menyebabkan stres oksidatif. Kerusakan cytoarchitecture dan sitoplasma kemungkinan mengakibatkan gangguan pada proses pertukaran nutrisi dan oksigen antara ibu dan janin<sup>17</sup>.

Hasil uji dengan menggunakan uji *Mann-Whitney* dapat disimpulkan bahwa, terdapat perbedaan yang bermakna antara berat badan janin pada setiap kelompok. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Wang *et al*, 2009 dimana terdapat pengaruh yang signifikan antara kadar timbal didalam darah ibu dengan penurunan berat badan janin, panjang tubuh, dan berat plasenta antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol<sup>17</sup>.

Pemilihan dosis pada penelitian ini juga diacu pada kadar yang mana tidak menimbulkan gejala toksisitas pada penelitian sebelumnya. Hal ini sejalan dengan penelitian Zhu *et al*, 2010 dimana di antara wanita hamil yang memiliki kadar timbal darah  $<10 \mu\text{g/dL}$ , kadar timbal darah (akar kuadrat diubah) menunjukkan hasil yang berbanding terbalik dengan berat lahir. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa pada peningkatan kadar timbal darah terjadi penurunan berat lahir per  $1-\mu\text{g/dL}$ . Kemungkinan ini lebih besar terjadi pada konsentrasi timbal darah yang lebih rendah daripada pada konsentrasi yang lebih

tinggi. Hasil ini penting, mengingat tingginya prevalensi tingkat rendah paparan timbal di antara wanita hamil dan kontroversi mengenai rekomendasi terkait intervensi pada tingkat timbal darah ibu<sup>9</sup>.

Penurunan berat badan kemungkinan juga dapat dikaitkan dengan penurunan berat plasenta terhadap penghambatan mitosis, apoptosis, degenerasi dan / atau nekrosis trofoblas, yang diinduksi oleh cedera plasenta langsung atau efek tidak spesifik yang terkait dengan kondisi lingkungan ibu yang sangat tidak menguntungkan hal ini menyebabkan kurangnya populasi sel yang diperlukan untuk histogenesis normal, kemudian menghasilkan plasenta kecil. Selanjutnya cedera pada organel sitoplasma dapat mengganggu pertukaran nutrisi dan oksigen antara ibu dan janin, dan dapat berkontribusi pada hasil kehamilan abnormal, dan berat lahir rendah<sup>16</sup>.

#### **Perbedaan Rerata Panjang Badan Janin Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)**

Penelitian ini menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna pemberian timbal asetat terhadap panjang janin antara kelompok kontrol dengan ketiga kelompok perlakuan.

Serta perbedaan yang bermakna antara kelompok perlakuan 1 dengan kelompok perlakuan 2, kelompok perlakuan 1 dengan kelompok perlakuan 3, namun tidak pada kelompok perlakuan 2 dan kelompok perlakuan 3.

Logam mudah diserap melalui gastrointestinal aluran dan mendistribusikan ke jaringan tubuh lunak seperti ginjal, sumsum tulang, hati dan otak, tetapi terakumulasi di dalam darah dan tulang<sup>13</sup>.

Mekanisme yang menyebabkan timbal bisa memberikan efek merugikan pada hasil kehamilan termasuk gangguan pertumbuhan tulang janin disebabkan oleh persaingan dengan kalsium untuk deposisi ke dalam tulang, pengurangan hormon tiroid janin,

akumulasi timbal dalam plasenta menyebabkan fungsi plasenta abnormal dan pengurangan transfer nutrisi, dan stres oksidatif<sup>11</sup>.

Beberapa mekanisme yang mungkin terkait dengan pertumbuhan panjang janin adalah perubahan fungsi sumbu hipotalamus-hipofisis. Pelepasan hormon pertumbuhan di respons terhadap faktor pelepasan hormon pertumbuhan menurun pada tikus yang diberi timbal<sup>18</sup>.

Selain itu metabolisme kalsium dan fakta bahwa timbal sel mendeteksi timbal dengan cara yang mirip dengan kalsium, tetapi cukup berbeda untuk mengganggu metabolisme kalsium normal<sup>19</sup>. Metabolisme kalsium dalam beberapa jenis sel dipengaruhi oleh timbal dalam cara yang sama, seperti yang ditunjukkan pada hepatosit tikus primer, osteoklas murine primer, dan sel ROS. Tulang adalah organ utama untuk penyimpanan timbal di tubuh, di mana konsentrasi timbal intraseluler cenderung lebih tinggi dari pada organ lain di dalam tubuh, membuat efek timbal pada tulang menjadi perhatian utama<sup>20</sup>.

Hal ini sejalan dengan penelitian Anderson et al (1977) yang menemukan bahwa tingkat pembentukan tulang dan tingkat resorpsi tulang menurun pada anjing yang telah menerima dosis timbal tingkat rendah untuk periode 201 hari<sup>21</sup>. Hal ini juga menunjukkan bahwa sintesis matriks antar sel menurun ketika timbal dicerna.

#### **Perbedaan Rerata Jumlah Janin Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)**

Penelitian ini menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna pemberian timbal asetat terhadap jumlah janin antar setiap kelompok perlakuan. Hal ini dapat disebabkan ketidakseimbangan antara peroksida lipid dan antioksidan Sistem ini dapat menyebabkan disfungsi plasenta dan transfer nutrisi yang tidak adekuat ke janin. Produksi peroksida

lipid dan radikal bebas oleh plasenta memengaruhi integritasnya kerusakan plasenta atau komplikasi kehamilan. Tingkat peningkatan MDA pada tikus hamil dapat menjadi indikator peroksidasi lipid dalam jaringan plasenta. Sebaliknya, enzim katalase aktivitas dalam kelompok yang sama ini meningkat, mungkin karena kemampuan enzim antioksidan ini menghilangkan radikal bebas. Kehadiran dari Enzim antioksidan dalam plasenta meningkat seiring perkembangan kehamilan normal untuk melindungi aktivitas sel sendiri dan juga janin terhadap kerusakan oksidatif.

Pada awal kehamilan, eksposur timbal sedikit menunda perkembangan embrio dan menghambat proses implantasi. Implantasi adalah proses yang berawal dari perlekatan blastokista ke embedding di dinding rahim. Agen beracun dapat mengganggu proses implantasi secara langsung. Gejala umum keracunan timbal pada ibu hamil adalah aborsi spontan. Manifestasinya pada janin dan bayi baru lahir meliputi prematuritas, hipotrofi janin dan malformasi<sup>22</sup>.

Dalam banyak jenis sel, termasuk trofoblas manusia, stres oksidatif berfungsi sebagai suatu sinyal untuk secara langsung atau tidak langsung mengaktifkan apoptosis. Meskipun apoptosis terjadi sebagai bagian dari pergantian sel normal di plasenta, jumlah yang berlebihan dari apoptosis dan stres oksidatif mungkin kompromi fungsi trofoblas dan bisa menjadi yang utama kejadian patologis atau faktor penyebab komplikasi yang dialami selama kehamilan. Hal ini dapat meningkatkan terjadi abortus, reabsorpsi janin, sampai dengan kematian janin. Reabsorpsi janin inilah yang menurunkan angka fetus pada tingkat paparan logam berat yang semakin tinggi.

Steroidogenesis juga berhubungan dengan antioksidan konsentrasi. Konsentrasi estrogen yang tinggi berkontribusi terhadap antioksidan enzimatis yang lebih besar

aktivitas; selanjutnya stres oksidatif memiliki berdampak pada produksi hormon steroid diproduksi oleh sel granulososa dan bahwa oosit dalam folikel terpapar secara alami untuk stres oksidatif yang menyebabkan peroksidasi lipid dan mempengaruhi glikoprotein produksi diproduksi oleh sel granulososa.

Hal ini sesuai dengan hasil penelitian Anjum, et al (2013) yang menunjukkan penurunan rerata jumlah janin pada kelompok yang dipapar timbal. Salah satu teori yang dipertimbangkan terkait untuk menurunkan aliran uteroplasenta, yang mengarah untuk oksigenasi janin yang buruk. Efek ini disebabkan oleh invasi intravaskular yang tidak adekuat trofoblas, yang mempertahankan yang tinggi akibatnya resistensi arteri spiral cedera endotel, peningkatan oksigen reaktif spesies (ROS) dan spesies nitrogen reaktif (RNS)<sup>23</sup>. Kapasitas antioksidan rendah dari plasenta jaringan memimpin perkembangan oksidatif stress.

Tidak hanya penurunan pada berat badan, panjang badan dan jumlah janin. Keracunan timbal yang parah pada anak-anak dapat menyebabkan demensia, lekas marah, sakit kepala, kedutan otot, halusinasi, gangguan memori, masalah belajar atau perilaku, masalah konsentrasi dan perhatian, penurunan IQ, gangguan pendengaran, kegelisahan atau hiperaktif. Keracunan akut bisa menyebabkan kejang, kelumpuhan dan koma. Dalam kasus yang fatal, kerusakan otak bisa terjadi karena edema dan perubahan pada pembuluh darah<sup>24</sup>.

Dalam sejumlah penelitian sebelumnya, paparan timbal hewan bunting dengan kisaran dosis harian 4 sampai 32 mg / kg di berbagai tahap kehamilan telah mengungkapkan berbagai efek toksikologis pada perkembangan janin termasuk berat lahir rendah, kelainan hematologi yang parah, gangguan implantasi, resorpsi dan malformasi<sup>13</sup>.

## KESIMPULAN DAN SARAN

Terdapat perbedaan rerata berat badan janin tikus (*Rattus norvegicus*) yang diberi dosis bertingkat timbal asetat. Terdapat perbedaan rerata panjang badan janin tikus (*Rattus norvegicus*) yang diberi dosis bertingkat timbal asetat. Terdapat perbedaan rerata jumlah janin tikus (*Rattus norvegicus*) yang diberi dosis bertingkat timbal asetat

Disarankan kepada peneliti selanjutnya untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh paparan timbal yang diberikan sepanjang siklus kehidupan tikus putih (*Rattus norvegicus*) dan kemudian dilakukan pengukuran kadar timbal darah induk serta penilaian terhadap onset janin.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih penulis ucapkan kepada komisi etik penelitian fakultas kedokteran universitas Andalas Padang, laboratorium biokimia universitas Andalas Padang yang telah mendukung pelaksanaan penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Ayangbenro AS, Babalola OO. A new strategy for heavy metal polluted environments: A review of microbial biosorbents. *Int J Environ Res Public Health*. 2017. doi:10.3390/ijerph14010094
2. Iheanacho EU, JC N, CF O. Environmental pollution and heavy metals. *Eur J Biotechnol Biosci*. 2017;5(5):73-78. <http://www.biosciencejournals.com/archives/2017/vol5/issue5/5-5-25>.
3. World Health Organization. Lead poisoning and health. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/lead-poisoning-and-health>. Published 2019. Accessed January 10, 2020.
4. Vige M, Saito H, Sawada SI. Lead exposure in female workers who are pregnant or of childbearing age. *Ind Health*. 2011;255-261. doi:10.2486/indhealth.MS1192
5. World Health Organization. *Exposure To Lead: A Major Public Health Concern.*; 2010. <https://www.who.int/ipcs/features/lead..pdf>. Accessed January 10, 2020.
6. Wani AL, Ara A, Usmani JA. Lead toxicity: A review. *Interdiscip Toxicol*. 2015;8(2):55-64. doi:10.1515/intox-2015-0009
7. Neda AN, Fahimeh S, Tahereh ZK, et al. Lead level in umbilical cord blood and its effects on newborns anthropometry. *J Clin Diagnostic Res*. 2017;11(6). doi:10.7860/JCDR/2017/24865.10016
8. Wang L, Wang Z, Liu J. Protective effect of N-acetylcysteine on experimental chronic lead nephrotoxicity in immature female rats. *Hum Exp Toxicol*. 2010;29(7). doi:10.1177/0960327109357270
9. Zhu M, Fitzgerald EF, Gelberg KH, Lin S, Druschel CM. Maternal low-level lead exposure and fetal growth. *Environ Health Perspect*. 2010;118(10):1471-1475. doi:10.1289/ehp.0901561
10. Alya A, Ines DB, Montassar L, Najoua G, Saloua EF. Oxidative stress, biochemical alterations, and hyperlipidemia in female rats induced by lead chronic toxicity during puberty and post puberty periods. *Iran J Basic Med Sci*. 2015;18(10). doi:10.22038/ijbms.2015.5469
11. Taylor CM, Golding J, Emond AM. Adverse effects of maternal lead levels on birth outcomes in the ALSPAC study: A prospective birth cohort study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2015. doi:10.1111/1471-0528.12756
12. Nakade UP, Garg SK, Sharma A, et al. Lead-induced adverse effects on the reproductive system of rats with particular reference to histopathological changes in uterus. *Indian J Pharmacol*. 2015;47(1). doi:10.4103/0253-7613.150317
13. Aprioku J, Siminialayi I. Maternal lead exposure and pregnancy outcome in Wistar albino rats. *J Toxicol Environ Heal Sci*. 2013. doi:10.5897/jtehs2013.0279

14. Sukar S, Suharjo S. Bioindikator Cemarkan Timbal pada Rambut Masyarakat sekitar Kilang Minyak. *Kesmas Natl Public Heal J.* 2015;9(3). doi:10.21109/kesmas.v9i3.569
15. Marianti A, Isnaeni W, Anatiastari D. EDTA Sebagai Agen Proteksi Ginjal pada Tikus yang Dipapar Timbal Asetat. *J Mipa.* 2018;27-33.
16. Sodani IJ. Histopathological Changes of the Mice Placenta Exposed to Lead Acetate. *Iraqi JMS.* 2012;10(4):339-347. <http://www.colmed-nahrain.edu.iq/>.
17. Wang Y ying, Sui K xu, Li H, Ma H yan. The effects of lead exposure on placental NF- $\kappa$ B expression and the consequences for gestation. *Reprod Toxicol.* 2009;190-195. doi:10.1016/j.reprotox.2008.12.006
18. Schell LM, Denham M, Stark AD, Parsons PJ, Schulte EE. Growth of infants' length, weight, head and arm circumferences in relation to low levels of blood lead measured serially. *Am J Hum Biol.* 2009;21:180-187. doi:10.1002/ajhb.20842
19. Pounds JG, Long GJ, Rosen JF. Cellular and molecular toxicity of lead in bone. *Environ Health Perspect.* 1991;91:17-32. doi:10.1289/ehp.919117
20. Long GJ, Rosen JF, Pounds JG. Cellular lead toxicity and metabolism in primary and clonal osteoblastic bone cells. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1990;102:346-361. doi:10.1016/0041-008X(90)90032-P
21. Anderson C, Danylchuk KD. The effect of chronic low level lead intoxication on the haversian remodeling system in dogs. *Lab Invest.* 1977;37:466-469.
22. Mogra S, Sharma R, Qureshi N. Effects of maternal lead acetate exposure on prenatal development of swiss albino mice. *Asian J Environ Sci.* 2010;4(2):216-220.
23. Anjum MR. Supplementation of testosterone restores the suppressed fertility in male rats exposed to lead during perinatal period. *IOSR J Pharm.* 2012;2(6):49-53. doi:10.9790/3013-26204953
24. Charkiewicz AE, Backstrand JR. Lead Toxicity and Pollution in Poland. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(12):4385. doi:10.3390/ijerph17124385