

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Secara global, berdasarkan data WHO (*World Health Organization*) pada tahun 2021, paparan timbal masih menjadi ancaman serius terhadap kesehatan masyarakat, diperkirakan sekitar 0,9 juta atau 900 ribu kematian pada tahun 2019 disebabkan akibat pengaruh jangka panjang paparan timbal. Anak-anak merupakan kelompok yang paling rentan, di mana WHO memperkirakan paparan timbal menyumbang sekitar 30% permasalahan global gangguan perkembangan intelektual. Selain kasus perorangan, insiden keracunan timbal massal juga masih terjadi di berbagai negara, umumnya akibat kontaminasi lingkungan atau bahan pangan (WHO (*World Health Organization*), 2021).

Sementara itu di Indonesia, UNICEF (*United Nations Children's Fund*) melaporkan pada tahun 2022, Indonesia termasuk salah satu negara dengan risiko tinggi paparan timbal pada anak-anak, terutama akibat aktivitas daur ulang aki bekas yang tidak aman (UNICEF, 2022). Penelitian di Desa Cinangka, Kabupaten Bogor, menemukan bahwa 69,5% anak di desa tersebut yang berusia 1–5 tahun memiliki kadar timbal dalam darah lebih dari 10 µg/dL, dengan rata-rata kadar mencapai 17,03 µg/dL. Angka ini jauh melampaui batas aman dan mengindikasikan paparan timbal kronis akibat aktivitas daur ulang aki di lingkungan tersebut (Irawati et al., 2022). Sementara itu, penelitian yang lebih baru di Kota Banda Aceh melaporkan bahwa dari total 130 anak berusia 12–15 tahun yang diteliti, terdapat 32 anak (24,6%) yang menunjukkan kadar timbal dalam darah melebihi nilai acuan CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) $\geq 3,5$ µg/dL, dengan rata-rata

kadar timbal sebesar $3,01 \pm 1,14 \mu\text{g/dL}$. Di antara anak-anak dengan kadar timbal tinggi tersebut, sebagian besar berjenis kelamin laki-laki, yaitu 27 anak (84,4%). Hasil ini menunjukkan bahwa paparan timbal tidak hanya terjadi di wilayah industri, namun juga di daerah perkotaan (Nurjannah & Oktari, 2024).

Di Indonesia, ratusan hingga jutaan warga negara Indonesia maupun warga negara asing bekerja pada sektor pekerjaan yang berhubungan erat dengan penggunaan atau pengolahan timbal (Indonesian & Statistics, 2023). Para pekerja tersebut berisiko tinggi terpapar timbal saat bekerja. Pekerjaan tersebut seperti kegiatan pertambangan, peleburan timbal, perakitan dan daur ulang baterai, industri kaca dan plastik, pekerjaan konstruksi, bengkel otomotif, serta aktivitas pengelasan dan pelatihan di lapangan tembak. Paparan timbal dapat menimbulkan berbagai dampak buruk terhadap organ-organ tubuh manusia, salah satu organ yang terdampak yaitu ginjal (Putra et al., 2023).

Timbal ditemukan luas pada lingkungan sekitar masyarakat, terutama pada tanah maupun udara yang terpapar timbal sebagai akibat dari aktivitas manusia di masa lalu maupun masa sekarang yang menggunakan timbal. Residu timbal dari kegiatan produksi tersebut tertinggal, terakumulasi di tanah dan dapat terlepas kembali ke udara dalam bentuk debu. Proses ini membuat masyarakat, khususnya di daerah perkotaan, dapat terpapar timbal melalui pernapasan dan konsumsi makanan atau air yang terkontaminasi timbal karena debu tanah (Mielke et al., 2022).

Paparan kronis terhadap timbal, baik dari lingkungan maupun pekerjaan, berdampak secara signifikan pada peningkatan kadar timbal darah dan penurunan fungsi ginjal pada kelompok yang terpapar. Paparan ini menyebabkan peningkatan

kadar BUN (*Blood Urea Nitrogen*) dan kreatinin serum, serta penurunan *creatinine clearance*, yang menunjukkan terjadinya nefrotoksisitas akibat akumulasi timbal. Penelitian ini menyimpulkan bahwa kadar timbal dalam darah berhubungan dengan gangguan fungsi ginjal (*renal impairment*) (Kuraeiad & Kotepui, 2021). Gabungan antara stres oksidatif, inflamasi, dan fibrosis menyebabkan gangguan struktural dan penurunan fungsi ginjal akibat paparan timbal kronis (Irazabal & Torres, 2020).

Penelitian ini menerapkan desain paparan timbal multi dosis (dengan sejumlah dosis paparan yang berbeda) untuk mendapatkan hasil antara tingkat paparan dan gangguan fungsi ginjal. Sebagian besar penelitian terdahulu menggunakan satu dosis paparan (*single dose*): 40 mg/kg BB (Rahman et al., 2020), 50 mg/kg BB (Roberto et al., 2020), 50 mg/kg BB/hari (Davis et al., 2022) sehingga hanya mampu menunjukkan adanya efek nefrotoksik tanpa menggambarkan bagaimana peningkatan dosis dapat memengaruhi tingkat kerusakan ginjal. Pendekatan dengan beberapa dosis sangat penting diterapkan karena menurut prinsip toksikologi, efek suatu zat sangat tergantung pada dosisnya, yaitu dosis menentukan racun (Kluxen et al., 2021). Maka dari itu, Penelitian ini dibuat dengan model dosis respons untuk menggambarkan paparan sub-akut bertingkat. Penelitian dengan sejumlah dosis yang berbeda (multi dosis) sangat penting untuk menggambarkan kondisi pekerja yang terpapar timbal dosis bertingkat dari rendah ke tinggi secara bertahap dalam pekerjaannya, pemilihan paparan sub-akut juga dipilih untuk menggambarkan kondisi pekerja yang terpapar dalam waktu relatif singkat yaitu 2-4 minggu atau awal paparan. Paparan sub-akut atau perlakuan paparan dalam rentang durasi 2-4 minggu, dengan paparan atau pemberian dosis berbeda pada setiap kelompok (Kokova, 2023). Dosis yang digunakan dalam

penelitian ini yaitu 1/8, 1/4, 1/2, dan 1 LD₅₀ atau 250, 500, 1000, 2000 mg/kg BB. Dosis dipilih karena disusun secara bertingkat untuk mensimulasikan kondisi paparan timbal di kehidupan nyata yang umumnya terjadi secara bertahap, mulai dari paparan rendah hingga tinggi, baik pada lingkungan maupun tempat kerja. Pendekatan ini bertujuan untuk mengamati hubungan dosis-respons serta menentukan ambang terjadinya efek nefrotoksik. Selain itu, penggunaan variasi dosis tersebut diharapkan dapat mencerminkan spektrum paparan pada manusia, mulai dari paparan kronis tingkat rendah hingga paparan akut dengan dosis tinggi. Dengan demikian, hasil penelitian ini diharapkan memiliki nilai translasi yang lebih kuat dalam menggambarkan potensi dampak timbal terhadap fungsi ginjal pada manusia, khususnya melalui indikator kadar BUN dan kreatinin.

Penelitian menggunakan paparan timbal terdahulu dilakukan terhadap berbagai organ, seperti: histopatologi jaringan hati, ginjal, limpa, dan korteks serebral otak (Mani et al., 2020), tulang alveolar (Davis et al., 2022). Sedangkan, Penelitian ini dilakukan spesifik terhadap ginjal digabungkan dengan paparan model sub-akut karena ginjal merupakan organ utama akumulasi dan ekskresi timbal. Pendekatan ini dipilih untuk memperoleh gambaran awal gangguan fungsi ginjal sebagai organ target pada fase awal paparan timbal dalam durasi yang relatif singkat.

Pemeriksaan BUN dan kreatinin dipilih karena BUN (*blood urea nitrogen*) paling umum digunakan untuk mendiagnosis cedera ginjal akut (*acute kidney injury*) dan hingga saat ini masih menjadi salah satu biomarker keamanan standar yang digunakan untuk memantau fungsi ginjal serta toksisitas pada ginjal. BUN merupakan penanda fungsi ginjal karena mencerminkan kemampuan ginjal dalam

mengeluarkan produk sisa metabolisme berupa urea dari darah, sehingga sering digunakan untuk membantu diagnosis maupun pemantauan penyakit atau gangguan ginjal. Sedangkan pemeriksaan kreatinin sebagai biomarker fungsi ginjal yang paling luas dan termasuk biomarker keamanan standar yang digunakan untuk memantau fungsi dan toksisitas ginjal (Connor & Roberts, 2024).

Oleh karena itu, diharapkan penelitian ini dapat memberikan dasar ilmiah yang lebih kuat dalam memahami nefrotoksisitas oleh paparan timbal multi dosis dan mendukung penelitian mengenai risiko paparan timbal pada manusia, baik di tempat kerja maupun di lingkungan umum, yang memiliki tingkat paparan yang bervariasi, serta dapat memperkuat teori bahwa kadar BUN (*Blood Urea Nitrogen*) dan kreatinin dapat diandalkan sebagai biomarker yang valid dan sensitif untuk menilai nefrotoksisitas yang diinduksi oleh paparan logam berat timbal.

Penelitian ini dilakukan pada *Rattus norvegicus* karena fisiologi dan metabolisme tikus yang mirip manusia serta kemudahan dalam pemeliharannya (Szpirer, 2020). Hal tersebut menjadikan *Rattus norvegicus* sebagai model yang representatif untuk menilai efek nefrotoksik timbal.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, didapatkan rumusan masalah sebagai berikut, “Bagaimana paparan timbal multi dosis terhadap kadar BUN dan kreatinin sebagai indikator nefrotoksisitas pada *Rattus norvegicus*?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui perbedaan kadar BUN dan kreatinin sebagai indikator nefrotoksisitas pada *Rattus norvegicus* yang diberi dan tidak diberi paparan timbal multi dosis.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui perbedaan kadar BUN pada *Rattus norvegicus* yang diberi dan tidak diberi paparan timbal multi dosis.
2. Mengetahui perbedaan kadar kreatinin pada *Rattus norvegicus* yang diberi dan tidak diberi paparan timbal multi dosis.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi terhadap pengembangan ilmu pengetahuan di bidang kimia klinik dan toksikologi, menambah literatur ilmiah, dan memperkuat teori tentang kerusakan fungsi ginjal yang disebabkan oleh paparan timbal, dinilai berdasarkan pemeriksaan BUN (*Blood Urea Nitrogen*) dan kreatinin.

1.4.2 Praktis

1. Manfaat bagi Institusi

Memberikan informasi ilmiah kepada tenaga kesehatan, akademisi, dan laboratorium mengenai pengaruh paparan timbal multi dosis terhadap fungsi ginjal, sehingga dapat digunakan sebagai acuan dalam evaluasi toksisitas logam berat.

2. Manfaat bagi Peneliti

Menjadi bahan pertimbangan bagi instansi atau lembaga lingkungan dan kesehatan dalam merumuskan kebijakan pencegahan paparan timbal, terutama terkait aktivitas industri atau aktivitas lainnya yang berpotensi mencemari logam berat pada lingkungan.

3. Manfaat bagi Masyarakat

Meningkatkan kesadaran masyarakat mengenai bahaya paparan timbal kronis terhadap organ vital, khususnya ginjal.

