

THE CORRELATION BETWEEN THE DOSAGE OF LEAD EXPOSURE TOWARDS THE LEVEL OF SERUM UREUM AND CREATININE ON WISTAR

Baiq Jatna Atmawati, Arfi Syamsun, Fathul Djannah
Faculty of Medicine Mataram University

Background :Hygienic air is very difficult to find these days, especially in big cities where industries and motor vehicles contribute to air pollution. It is almost about 85% of air pollution is caused by the emission of motor vehicles. One of the contaminants which are produced is lead. The lead which accumulates inside the tissues of the body will cause disorder mainly to the urinarius system (kidneys), liver, hematopoetic system, cardiovascular, and reproduction system. The objective of this research is to find out the correlation between the dosage of lead exposure towards the level of serum ureum and creatinine on wistar rats (*Rattus novergicus*).

Methods :This research applies a simple experimental research design which is called the post-test only control group design. This research participates with 6 research groups, that is, 4 for the treatment groups and 2 for the control groups. On the treatment groups, firstly, wistar rats are treated in a way which they are given a gradable dosage of acetic leads per orally. The level of acetic leads given in Treatment 1 (P1) is 1.1 ml, Treatment 2 (P2) is 0.825 ml, Treatment 3 (P3) is 0.55 ml, and Treatment 4 (P4) is 0.25 ml. After 24 hours (of acute exposure), the rats are anesthesized by diethyl ether and then continue take the blood through the intracardiac. On control, on the other hand, no treatment at all is given to the rats. On Control 1, previously, the rats are anesthesized with diethyl ether. On Control 2, however, they are not anesthesized but do decapytation.

Result : Researchers have found the result that there is no significant correlation between the dosage of lead exposure towards the level of serum ureum and creatinine on wistar rats from the experiment of Control 1 and Control 2 ($p>0.05$). Researchers have found that the more reduced the dosage of the acetic lead, the more increasing the average of serum ureum. As for the creatinine, researchers have seen that there is no significant difference in the value between the treatment group and control group. Researchers have also found that there is no significant difference between the level of serum ureum and the level of creatinine on control group 1 and control group 2 ($p>0.05$). On the other hand, it is seen that there is difference on the value of ureum and creatinine in control 1 and in control 2.

Conclusion : After conducting the experiment, researchers have found the result that there is no significant correlation between the dosage of lead exposure towards the level of serum ureum and creatinine on wistar rats from the experiment of Group 1 and Group 2 ($p>0.05$). On the other hand, it is seen that there is difference on the value of ureum and the value of creatinine in control group 1 (anesthesized with ether) and in control group 2 (without ether).

Keyword : Lead, Acute Exposure, Highrise Dosage, Ureum, Creatinine.

Pendahuluan

Udara merupakan kebutuhan dasar hidup manusia. Udara bersih, saat ini sangat sulit didapatkan, terutama di kota-kota besar yang banyak terdapat industri dan padat lalu lintas. Diperkirakan pencemaran udara akibat kegiatan industri dan kendaraan bermotor meningkat 2 kali lipat pada tahun 2000 dari kondisi tahun 1990 dan 10 kali pada tahun 2020. Pencemaran udara ini hampir 85 % disebabkan oleh emisi buangan kendaraan bermotor¹.

Timbal atau disebut juga plumbum merupakan salah satu logam berat hasil pembakaran kendaraan bermotor. Timbal

termasuk dalam golongan logam berat yang non esensial, dimana manfaatnya bagi tubuh belum diketahui namun sudah terbukti bersifat toksik^{2,3}.

Sumber kontaminan timbal (Pb) terbesar berasal dari kendaraan bermotor. Selain itu, timbal juga bisa berasal dari makanan dan minuman yang sudah terkontaminasi melalui udara maupun dari alat-alat memasak maupun saluran air^{2,3,4}.

Timbal yang terakumulasi pada jaringan tubuh akan menimbulkan gangguan terutama pada sistem urinarius (ginjal), hati, sistem hematopoetik, kardiovaskuler, sistem saraf pusat, dan sistem reproduksi^{4,5,6,7,8,9}.

Ginjal merupakan organ yang berfungsi mengekskresi hasil metabolisme timbal. Timbal yang masuk ke dalam tubuh akan diekskresi dan sebagian lagi akan mengendap di ginjal, endapan ini akan mengakibatkan kerusakan pada ginjal. *Screening* awal untuk mendeteksi adanya kerusakan ginjal adalah dengan menggunakan pemeriksaan kadar ureum dan kreatinin. Bila ginjal rusak atau fungsinya terganggu maka kadar ureum dan kreatinin dalam darah dapat meningkat dan meracuni sel-sel tubuh^{10,11,12}.

Penelitian yang dilakukan oleh Bambang Hariono (2006) di Yogyakarta, menyatakan bahwa tidak ada peningkatan yang bermakna pada kadar ureum dan kreatinin serum pada tikus wistar. Penelitian oleh Faramita Setyowati (2010) di Surabaya, menyimpulkan bahwa tidak ada peningkatan ureum dan kreatinin pada karyawan bengkel pengecatan mobil.

Penelitian-penelitian sebelumnya menggunakan jangka waktu yang kronis dan hanya menggunakan paparan dosis tunggal. Sehingga peneliti ingin melakukan penelitian tentang korelasi dosis paparan plumbum terhadap kadar ureum dan kreatinin serum tikus wistar dengan waktu paparan akut dan dosis bertingkat.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan menggunakan penelitian *Posttest Only Control Group Design* dengan menggunakan binatang coba sebagai obyek percobaan. Penelitian yang dilakukan yaitu menganalisis kadar ureum dan kreatinin serum tikus wistar yang diberikan paparan dosis timbal.

Pemberian timbal ini akan berbeda dosisnya pada tiap kelompok uji, selain itu pada penelitian ini akan digunakan kelompok kontrol sebagai pembanding. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah 36 ekor tikus putih strain Wistar (*Rattus norvegicus L.*) yang memenuhi kriteria inklusi yaitu Tikus jenis Wistar jantan, Berat badan : 150-250 gram. Tikus wistar yang diperoleh dari Laboratorium Biologi MIPA Universitas Mataram sebanyak 36 ekor diaklimatisasi kandang selama 7 hari. Kemudian tikus di kelompokkan menjadi 6 kelompok, setiap kelompok terdiri dari 6 ekor tikus. Pengambilan sampel dilakukan dengan menggunakan teknik acak sederhana (*simple random sampling*). Pembagian kelompok tikus yaitu kelompok kontrol (K1) adalah kelompok yang tidak mendapat perlakuan apapun, hanya mendapat makan dan minum namun sebelum diambil darahnya tikus pada kelompok ini dibius terlebih dahulu dengan menggunakan obat bius *diethyl eter*, kelompok kontrol 2 (K2) adalah kelompok kontrol yang tidak mendapat perlakuan apapun hanya mendapat makan dan minum dan ketika diambil darahnya, tikus pada kelompok kontrol ini tidak dibius terlebih dahulu namun dilakukan dekapitasi untuk memudahkan pengambilan darah *intracardial*, kelompok perlakuan 1 (P1) tikus yang diberi Pb asetat dengan dosis 1,1 ml (11 mg Pb), kelompok perlakuan 2 (P2) tikus diberi Pb asetat dengan dosis 0,825 ml (8,25 mg Pb), kelompok perlakuan 3 (P3) tikus diberi Pb asetat dengan dosis 0,55 ml (5,5 mg Pb), dan kelompok perlakuan 4 (P4) tikus diberi Pb asetat dengan dosis 0,25 ml (2,5 mg Pb). Pb asetat di berikan per oral dengan menggunakan spuit dengan carameneteskan

sedikit demi sedikit pada mulut tikus sesuai dosis yang sudah ditentukan. Pemberian dengan teknik ini supaya benar-benar dipastikan Pb asetat yang diberikan tidak ada yang jatuh. Dua puluh empat jam kemudian Dilakukan pembiusan pada tikus kelompok kontrol 1 dengan menggunakan obat bius golongan eter. Hal ini dilakukan untuk memudahkan dalam pengambilan darah *intra cardiac*. Sedangkan untuk kelompok kontrol 2 tidak dilakukan pembiusan, namun langsung dilakukan dekapitasi untuk memudahkan pengambilan darah *intracardiac*. Setelah

pengambilan darah melalui *intra cardiac*, sampel darah kemudian dibawa ke laboratorium Hepatika untuk diambil serumnya, kemudian dari serum tersebut diukur kadar ureum dan kreatinin nya dengan menggunakan metode *cobass c 111 system*. Beberapa menit kemudian setelah diambil darahnya melalui *intracardiac* tikus akan mati dan kemudian tikus dikubur. Kemudian dilakukan pengambilan hasil pengukuran ureum dan kreatinin serum dari Laboratorium Hepatika. Setelah itu dilakukan analisis data dengan SPSS 17.00 for Windows.

Hasil

Tabel 1 Data nilai ureum dan kreatinin

Kelompok	No Sampel	Hasil	
		Ureum	Kreatinin
Kontrol 1 (eter)	1	45	0,3
	2	42	0,3
	3	39	0,2
	4	35	0,3
	5	50	0,2
	6	67	0,4
Kontrol 2 (non eter)	1	34	0,3
	2	28	0,2
	3	68	0,2
	4	44	0,3
	5	39	0,3
	6	45	0,2
Perlakuan 1	1	31	0,2
	2	40	0,3
	3	32	0,2
	4	33	0,3
	5	39	0,3
	6	42	0,3

Tabel 1 Data nilai ureum dan kreatinin (lanjutan)

Kelompok	No Sampel	Hasil	
		Ureum	Kreatinin
Perlakuan 2	1	27	0,3
	2	51	0,3
	3	42	0,3
	4	34	0,3
	5	32	0,3
	6	47	0,3
Perlakuan 3	1	20	0,3
	2	56	0,3
	3	35	0,3
	4	34	0,2
	5	38	0,2
	6	36	0,3
Perlakuan 4	1	71	0,5
	2	26	0,3
	3	36	0,2
	4	53	0,4
	5	30	0,2
	6	49	0,4

Korelasi dosis paparan plumbum dengan kadar ureum serum tikus wistar, dapat dijelaskan dalam tabel berikut :

Tabel 2 korelasi dosis paparan plumbum dengan kadar ureum serum tikus wistar

Besarnya dosis timbangan	Kadar ureum serum	
	Kontrol 1**	Kontrol 2***
	Rerata (simpang baku)	Rerata (simpang baku)
0 ml	46,3 (11,34)	43,0 (13,80)
1,1 ml	36,2 (4,71)	36,2 (4,70)
0,825 ml	38,8 (9,33)	38,8 (9,33)
0,55 ml	36,5 (11,52)	36,5 (11,53)
0,25 ml	44,2 (16,84)	44,2 (16,84)
<i>Rho</i>	- 0,323	- 0,235
<i>p</i> *	0,081	0,210

*uji pearson

**kelompok kontrol dengan obat bius eter

***kelompok kontrol tanpa obat bius eter

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa tidak terdapat korelasi yang bermakna antara dosis paparan plumbum dengan kadar ureum serum tikus wistar terhadap kelompok kontrol yang menggunakan obat bius eter (kelompok kontrol 1) maupun terhadap kelompok kontrol yang tidak menggunakan eter (kelompok kontrol 2). Hal ini sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa peningkatan kadar ureum serum tidak hanya dipengaruhi oleh adanya kerusakan ginjal namun juga akan dipengaruhi oleh fungsi hepar. Jika terjadi kerusakan hepar yang berat (nekrosis hepatik akut, hepatitis, kerusakan akibat obat-obatan dan karena bahan toksik) maka akan terjadi penurunan produksi ureum sehingga kadarnya dalam darah akan menurun. Hal ini terkait dengan tempat produksi ureum yang utama yaitu di hepar, baru kemudian di ekskresikan melalui ginjal (Murray, et al.,2003; Price & Wilson, 2005).

Bahan toksik yang masuk ke dalam tubuh pertama kali akan mengalami detoksifikasi terlebih dahulu didalam hepar baru kemudian di eksresikan melalui ginjal. Oleh karena itu,

hepar akan lebih cepat mengalami kerusakan dibandingkan dengan ginjal. Meskipun pada paparan plumbum yang akut juga bisa mengakibatkan adanya kerusakan pada ginjal (obat atau logam nefrotoksik)^{11,12}.

Faktor lain yang mempengaruhi kadar ureum serum adalah kadar protein. Kadar ureum akan lebih banyak pada orang – orang dengan diet tinggi protein dan lebih kecil pada orang-orang dengan diet rendah portein^{11,12,13}.

Selain itu, menurut penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Bambang Hariyono, 2006. Hal ini kemungkinan dipengaruhi oleh masalah kontribusi, yaitu dengan pemberian plumbum dosis rendah akan memfasilitasi asupan plumbum lebih efisien dibandingkan dengan pemberian plumbum dosis besar.

Ureum serum merupakan parameter yang kurang spesifik dalam menilai kerusakan ginjal dibandingkan dengan kreatinin serum. Sehingga untuk melakukan *screening* dalam menilai kerusakan ginjal, kedua pemeriksaan ini baik ureum maupun kreatinin selalu dilakukan secara bersamaan^{11,12}.

Korelasi dosis paparan plumbum dengan kadar ureum serum tikus wistar, penjelasannya dapat dilihat dalam tabel berikut :

Tabel 2 korelasi dosis paparan plumbum dengan kadar kreatinin serum tikus wistar

Besar dosis timbal	Kadar kreatinin serum	
	Kontrol 1** Median (minimum-maksimum)	Kontrol 2*** Median (minimum-maksimum)
0 ml	0,30 (0,2-0,3)	0,25 (0,2-0,3)
1,1 ml	0,30 (0,2-0,3)	0,30 (0,2-0,3)
0,825 ml	0,30 (0,3-0,3)	0,30 (0,3-0,3)
0,55 ml	0,30 (0,2-0,3)	0,30 (0,2-0,3)
0,25 ml	0,35 (0,2-0,5)	0,35 (0,2-0,5)
<i>Rho</i>	-0,89	0,070
<i>p</i> *	0,641	0,712

*uji spearman

**kelompok kontrol dengan obat bius eter

*** kelompok kontrol tanpa obat bius eter

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa tidak terdapat korelasi yang bermakna antara dosis paparan plumbum dengan kadar kreatinin serum tikus wistar terhadap kelompok kontrol 1 (menggunakan obat bius eter) maupun terhadap kelompok kontrol 2 (tidak menggunakan obat bius eter). Terlihat pada tabel 2 bahwa nilai kreatinin semua kelompok perlakuan hampir sama dan nilai tersebut masih dalam batas normal. Hal ini sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa jika terjadi kerusakan pada nefron ginjal sebesar 50 % maka akan terjadi peningkatan kadar kreatinin sebesar 2 kali lipat, sedangkan jika 75 % nefron rusak maka akan terjadi peningkatan nilai kreatinin serum sebesar 3 kali lipat dari nilai normal^{11,13}.

Kreatinin serum merupakan parameter yang digunakan untuk menentukan kerusakan pada glomerulus baik itu kerusakan ginjal yang akut (*acute kidney injury*) ataupun kronis^{11,12}.

Dari klasifikasi AKIN (*Acute Kidney Injury Network*) didapatkan bahwa untuk *acute kidney injury* tahap I ditemukan adanya peningkatan nilai kreatinin serum $\geq 0,3$ atau meningkat 150-200 % dari kadar normal¹⁴.

Faktor-faktor yang mempengaruhi kadar kreatinin serum adalah ukuran dan massa otot. Makin besar ukuran dan massa otot seseorang maka makin tinggi kadar kreatininnya sedangkan makin kecil ukuran dan massa otot seseorang maka makin rendah kadar kreatinin serumnya^{11,12}.

Perbedaan kadar ureum serum antara kontrol 1 (menggunakan obat bius golongan eter) dengan kontrol 2 (tidak menggunakan eter), penjelasannya dapat dilihat dalam tabel berikut:

Tabel 3 Perbedaan kadar ureum serum antara kontrol 1 (menggunakan obat bius golongan eter) dengan kontrol 2 (tidak menggunakan eter)

Besar dosis timbal	Kadar ureum serum Rerata (simpang baku)
0 ml (obat bius eter)	46,3 (11,34)
0 ml (tanpa obat bius eter)	43,0 (13,80)
<i>p</i> *	0,657

*uji t-tidak berpasangan

Perbedaan kadar kreatinin serum antara kontrol 1 (menggunakan obat bius golongan eter) dengan kontrol 2 (tidak menggunakan eter), dapat dilihat dalam tabel berikut :

Tabel 4 perbedaan kadar kreatinin serum antara kontrol 1 (menggunakan obat bius golongan eter) dengan kontrol 2 (tidak menggunakan eter)

Besar dosis timbal	Kadar kreatinin serum Median (minimum-maksimal)
0 ml (obat bius eter)	0,30 (0,2-0,4)
0 ml (tanpa obat bius eter)	0,25 (0,2-0,3)
<i>p</i> *	0,423

*uji Mann Whitney

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kadar ureum dan kreatinin serum kelompok kontrol 1 (kelompok kontrol yang menggunakan obat bius eter) dengan kelompok kontrol 2 yang tidak menggunakan obat bius eter. Hal ini sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa ginjal merupakan tempat ekskresi semua sisa metabolisme yang tidak dibutuhkan oleh tubuh termasuk eter. Namun, sebagian besar eter diekskresikan melalui paru-paru (79-92 %) dan hanya sebagian kecil diekskresikan melalui urin (2 %), sisanya melalui air susu dan keringat serta melalui difusi kulit utuh.

Hal inilah yang memungkinkan kurangnya pengaruh eter terhadap fungsi ginjal (FKUI, 2008; CDC, 1993).

Kadar eter yang tinggi dapat mengakibatkan vasokonstriksi pembuluh darah ginjal sehingga terjadi penurunan laju filtrasi glomerulus dan produksi urin menurun secara reversibel. Eter yang digunakan pada penelitian ini adalah eter murni yaitu dengan PA (*pro analyse*) 100 %. Konsentrasi ini biasanya digunakan untuk pembiusan pada penelitian – penelitian yang menggunakan hewan coba^{6,15}.

Eter yang masuk ke dalam tubuh akan terdistribusi melalui pembuluh darah dan

utamanya akan dibawa menuju batang otak kemudian mendepresi pusat nafas dan vasomotor yaitu di medula oblongata. Eter juga akan dibawa menuju organ – organ tubuh yang memiliki vaskularisasi yang baik seperti ginjal dan hepar. Sekitar 3,6 % eter akan dimetabolisme di hepar dan intestinal melalui reaksi enzimatik yaitu *Cytochrome P450*^{6,15}.

Onset of action eter hanya beberapa menit saja setelah paparan. Sehingga ketika sudah didapatkan efek pembiusan (pernapasan perut sempurna karena otot interkostalis lumpuh total dan tekanan darah mulai menurun), pembedahan langsung dilakukan pada tikus untuk mengambil darah *intracardiac*, hal ini mengakibatkan darah berhenti mengalir dan mengakibatkan distribusi eter menuju ginjal juga akan berhenti. Pengaruh ini juga akan mengakibatkan berkurangnya efek samping yang bisa ditimbulkan pada ginjal^{6,15}.

Kesimpulan

1. Tidak terdapat korelasi yang bermakna antara dosis paparan plumbum dengan kadar ureum dan kreatinin serum tikus wistar terhadap kelompok kontrol yang menggunakan obat bius eter (kelompok kontrol 1) dan yang tidak menggunakan obat bius eter (kelompok kontrol 2)
2. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kadar ureum dan kreatinin serum kelompok kontrol 1 (kelompok kontrol yang menggunakan obat bius eter) dengan kelompok kontrol 2 (kelompok kontrol yang tidak menggunakan obat bius eter)

Daftar Pustaka

1. Denny, A., (2005), Deteksi Pencemaran Timah hitam (Pb) dalam darah masyarakat yang terpajan Timbal (Plumbum), Available from <http://journal.unair.ac.id/filerPDF/KESLIN/G-2-1-07.pdf> (Accessed:29 Maret 2011)
2. Astawan, made., (2011), Bahaya logam berat dalam makanan, Available from <http://www.bmf.litbang.depkes.go.id> (Accessed:22 maret 2011)
3. Bernard, S.M. 2003. Should the Centers for Disease Control and Prevention's Childhood Lead Poisoning Intervention Level Be Lowered, Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1447949/> (accessed: 28 Agustus 2010)
4. CDC, (2011), *Fact sheet-Lead*, Available from <http://www.cdc.gov/exposurereport/LeadFactSheet.html> (accessed: 28 februari 2011)
5. Feduyasih, D,(2011), BAB II tinjauan pustaka, Available from <http://repository.usu.ac.id/bitstream/123456789/21487/4/Chapter%20II.pdf> (Accessed:22 maret 2011)
6. FKUI, (2008), *Farmakologi dan Terapi* ed 5. Balai penerbit FKUI : Jakarta
7. Hidayah, (2007), Hubungan kadar timah hitam (Pb) di udara lingkungan kerja dengan kadar timah hitam (Pb) dalam darah dan kadar hemoglobin dalam darah pada petugas parkir plaza simpang lima semarang (skripsi) Available from <http://eprints.undip.ac.id/7061/1/3269.pdf> (Accessed: 1 Maret 2011)
8. Mardiani, helvi, (2009), Toksisitas Timbal (Pb) Dalam Memicu Stres Oksidatif. Departemen biokimia fakultas kedokteran universitas sumatera utara medan, Available from <http://library.usu.ac.id/download/fp/05001255.pdf>(Accessed: 1 Maret 2011)
9. Suciani, Sri, (2007), *Kadar Timbal dalam Darah Polisi Lalu Lintas dan Hubungannya dengan Kadar Hemoglobin*, Available from [:http://eprints.undip.ac.id/15877/1/Sri_Suciani.pdf](http://eprints.undip.ac.id/15877/1/Sri_Suciani.pdf) (Accessed : March 18th 2011)
10. Dugdale, D.C., et al. 2009. *Creatinin-Blood*, Available from <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/003475.htm> (Accessed: 2 mei 2011)

11. Price, S.A & Wilson, L.M, (2005), *Patofisiologi konsep klinis proses-proses penyakit ed.6. EGC : Jakarta*
12. Murray,R.K. et al. 2003. Harper's Illustrated biochemistry 26th Ed. McGraw-Hill Companies, Inc : USA
13. Doloksaribu, B, (2008), Pengaruh Proteksi Vitamin C Terhadap Kadar Ureum, Kreatinin, Dan Gambaran Histopatologi Ginjal Mencit Yang Dipapar Plumbu (tesis pasca sarjana), Available from
14. Sudoyo, A.W., et al., (2009), Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam edisi V. InternalPublishing : Jakarta
15. CDC, (1994), Documentation for Immediately Dangerous To Life or Health Concentrations (IDLHs)-Lead compounds (as Pb), Available from <http://www.cdc.gov/niosh/idlh/7439921.html> (Accessed: 6 Agustus 2011)