

## Pengaruh Induksi Plumbum Asetat terhadap Memori Kerja Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Galur *Sprague Dawley* Azrie Izzatul Jannah<sup>1</sup>, Anggraeni Janar Wulan<sup>2</sup>, Susianti<sup>3</sup>, Syazili Mustofa<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>2</sup>Bagian Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>3</sup>Bagian Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>4</sup>Bagian Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### Abstrak

Perkembangan pada sektor industri dapat memberikan dampak negatif terhadap lingkungan dan kesehatan. Produk sampingan pabrik yang dapat mencemari lingkungan adalah logam berat, salah satu logam berat tersebut adalah Plumbum. Plumbum merupakan logam bersifat neurotoksik yang dapat menurunkan memori kerja. Penelitian ini menggunakan metode rancangan acak lengkap dengan sampel 24 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley* berusia 2-3 bulan terbagi ke dalam 3 kelompok yang diinduksi dengan plumbum asetat dan 1 kelompok kontrol selama 7 hari, yaitu kelompok kontrol (K), kelompok perlakuan 1 dosis 50 mg/kg (P1), kelompok perlakuan 2 dosis 100 mg/kg (P2) dan kelompok perlakuan 3 dosis 200 mg/kg (P3). Memori kerja dinilai menggunakan alat *Radial arm maze*. Data dianalisis menggunakan metode *Kruskal-wallis*. Hasil rerata nilai memori kerja pada K: 79.1%, P1: 62.5%, P2: 60.4%, P3: 45.8% didapatkan pengaruh yang bermakna dengan nilai  $p=0.010$ . Induksi plumbum asetat selama 7 hari dapat menurunkan memori kerja tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley*.

**Kata kunci:** memori kerja, plumbum, *radial arm maze*

## The Effect of Plumbum Acetate Induced to Working Memory on Male Rats (*Rattus norvegicus*) Strain *Sprague Dawley*

### Abstract

Development in the industrial sector have a negative impact on the environment and health. A factory by-product that can pollute the environment is heavy metal, one of the heavy metals is Plumbum. Plumbum is a neurotoxic metal that can reduce working memory. This study used a completely randomized design with a sample of 24 male rats (*Rattus norvegicus*) Sprague Dawley strain aged 2-3 months divided into 3 groups induced with plumbum acetate and 1 control group for 7 days, namely the control group (K), treatment group 1 dose 50 mg / kg (P1), treatment group 2 dose 100 mg / kg (P2) and treatment group 3 dose 200 mg / kg (P3). Working memory is assessed using the Radial arm maze tool. Data were analyzed using the *Kruskal-wallis* method. The average value of working memory at K: 79.1%, P1: 62.5%, P2: 60.4%, P3: 45.8% found significant influence with  $p = 0.010$ . Induction of plumbum acetate for 7 days can reduce the working memory of male Sprague dawley (*Rattus norvegicus*) white rat.

**Keywords:** lead, radial arm maze, working memory

Korespondensi : Azrie Izzatul Jannah, alamat Harjatani Permai, Blok. I No. 11, Serang - Banten, HP 088272533558, e-mail azriiei7.ajj@gmail.com

### Pendahuluan

Indonesia merupakan salah satu negara dengan penduduk terbanyak di dunia. Menurut sensus yang dilakukan Badan Pusat Statistik (BPS) tahun 2010 diketahui penduduk Indonesia, termasuk penghuni tidak tetap, berjumlah 237.641.326 jiwa. Sebagai negara berkembang Indonesia tentu berusaha untuk memajukan ekonomi negara dan salah satu sektor yang berkontribusi adalah industri non-migas.<sup>1</sup> Perkembangan pada sektor industri memang membantu pembangunan ekonomi

namun juga dapat memberi dampak negatif terhadap lingkungan dan kesehatan. Salah satu produk sampingan pabrik yang dapat mencemari lingkungan adalah logam berat. Logam berat tidak dapat disintesis atau dihancurkan dalam tubuh manusia. Logam-logam ini dapat masuk ke dalam tubuh manusia melalui air yang diminum, makanan, melalui proses penguraian senyawa yang mengandung logam, maupun melalui udara yang dihirup.<sup>2</sup> Contoh unsur logam berat antara lain merkuri (Hg), kadmium (Cd), argentium (Ag), nikel (Ni),

plumbum (Pb), arsenik (As), khromium (Cr), selenium (Sn), dan zinc (Zn).<sup>3</sup>

Plumbum (Pb) merupakan salah satu sumber pencemar kimia yang memiliki dampak bagi kesehatan dan menentukan kualitas kimiawi udara.<sup>4</sup> Pencemaran lingkungan oleh Pb bersumber dari paparan limbah industri, minuman keras yang tidak terdaftar, dan pembakaran bensin yang tidak sempurna. Keracunan Pb dapat berasal dari penambangan, makanan dan minuman yang terkontaminasi, penghirupan udara, cat di rumah tua, dan peleburan.<sup>2</sup>

Tingginya kadar Pb pada pencemaran udara oleh kendaraan bermotor ini, dapat mengakibatkan terhirupnya logam berat ini ke dalam saluran pernapasan. Plumbum akan masuk ke dalam tubuh manusia bersama udara yang terhirup melalui saluran pernapasan dan saluran pencernaan, sedangkan absorpsi melalui kulit sangat kecil sehingga dapat diabaikan. Rerata 10-30% Pb yang terinhalasi diabsorpsi oleh paru-paru dan sekitar 5-10% dari yang tertelan diabsorpsi melalui saluran cerna, sedangkan sebanyak 30-40% Pb yang diabsorpsi melalui saluran pernapasan akan masuk ke aliran darah, masuknya Pb ke aliran darah tergantung pada ukuran partikel, daya larut, volume pernapasan dan variasi fisiologi antar individu.<sup>5</sup>

Induksi Pb dalam periode akut selama 7 hari menunjukkan stres oksidatif di dalam tubuh tikus.<sup>6</sup> Kerusakan akibat induksi Pb merusak *prefrontal cerebral cortex*, *hippocampus*, dan *cerebellum* dan dapat menyebabkan berbagai kelainan neurologis seperti kerusakan otak, retardasi mental, perubahan perilaku, kerusakan saraf, *Alzheimer*, *Parkinson's disease*, bahkan skizofrenia.<sup>7</sup> Plumbum dapat menyebabkan terjadinya apoptosis pada neuron *hippocampus* sehingga diperkirakan pada konsentrasi tertentu dapat mempengaruhi fungsi normal neuron *hippocampus* dalam proses belajar dan memori.<sup>6</sup>

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, penulis berminat untuk melakukan penelitian tentang pengaruh induksi akut Pb asetat dalam 7 hari terhadap memori kerja pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley*. Tujuan penelitian ini adalah untuk

mengetahui pengaruh Pb asetat terhadap memori kerja pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley*.

## Metode

Penelitian ini merupakan studi eksperimental dengan metode rancangan acak lengkap (RAL) dengan pendekatan *post test only control group design*. Dengan rancangan ini, peneliti dapat membandingkan hasil perlakuan antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan September-Oktober tahun 2016 di *animal house* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Sampel yang dipakai pada penelitian ini adalah tikus jantan yang merupakan hewan terbaik sebagai hewan coba pada *Radial arm maze*. Sampel penelitian sebanyak 24 ekor tikus terbagi ke dalam 4 kelompok, dengan masing-masing kelompok terdiri 6 ekor tikus sampai akhir penelitian.

Penelitian ini terbagi dalam 4 kelompok yaitu kelompok kontrol (K): kelompok tikus yang tidak diinduksi Pb asetat, perlakuan satu (P1): kelompok tikus yang diinduksi Pb asetat 50mg/kgbb per hari, perlakuan dua (P2): kelompok tikus yang diinduksi Pb asetat 100mg/kgbb per hari, perlakuan tiga (P3): kelompok tikus yang diinduksi Pb asetat 200mg/kgbb per hari.

Definisi operasional variabel penelitian ini yaitu: 1) Plumbum asetat adalah bahan kimia beracun yang diberikan pada tikus jantan secara intraperitoneal. Alat ukur menggunakan spuit 1 milimeter. Hasil ukur yaitu K = 0 mg/kg, P1 = 50 mg/kg, P2 = 100 mg/kg, P3 = 200 mg/kg. Skala variabel adalah numerik. 2) Memori kerja adalah memori yang digunakan untuk merencanakan dan melaksanakan suatu tindakan, dinilai dengan menggunakan alat *radial arm maze*. Alat ukur menggunakan *stopwatch*. Hasil ukur yaitu persentase jumlah lengan yang benar dimasuki oleh tikus yaitu dengan membagi jumlah lengan yang benar dengan jumlah lengan yang diberi umpan dikalikan 100. Skala variabel adalah numerik.

Pengolahan dan analisis data dengan menggunakan *software* computer, dilakukan analisis bivariat menggunakan uji statistik *Saphiro-Wilk*.

**Hasil**

Hasil rerata penilaian memori kerja dengan metode *Radial Arm Maze* dapat dilihat di tabel 1.

**Tabel 1 Hasil Rerata Penilaian Memori Kerja**

Kelompok	Rerata Memori Kerja (%)	SD
K	79.1	10.2
P1	62.5	7.9
P2	60.4	16.6
P3	45.8	15.1

Berdasarkan uji normalitas data yang dilakukan dengan menggunakan uji *Shapiro-Wilk* didapatkan nilai p yang tersaji dalam tabel 2.

**Tabel 2. Uji Shapiro-Wilk**

Kelompok	Nilai P
K	0.091*
P1	0.101*
P2	0.065*
P3	0.415*

\*p>0,05 : Data terdistribusi normal

Berdasarkan tabel 2 tiap kelompok memiliki data yang terdistribusi normal. Setelah dilakukan uji homogenitas data dengan menggunakan uji *Levene's* didapatkan nilai p=0.02, data homogen bila p>0.05 yang berarti data pada penelitian ini tidak homogen, sehingga perlu ditransformasi menggunakan akar dengan hasil p=0.015. data tidak memenuhi syarat untuk dilakukan uji parametric, sehingga analisis dilakukan dengan uji non-parametrik *Kruskal-wallis*.

Hasil uji *Kruskal Wallis* menunjukkan bahwa nilai p=0,010. Hal ini berarti Ho ditolak karena nilai p<0.05. kemudian analisis data dilanjutkan dengan uji *Mann Whitney* untuk mengetahui perbedaan rerata antar kelompok. Hasil uji *Mann Whitney* dapat dilihat pada tabel 3.

**Tabel 3. Hasil uji Mann Whitney**

Kelompok	Kelompok	Nilai p
K	P1	0.018*
	P2	0.044*
	P3	0.006*
P1	K	0.018*
	P2	0.933

P2	P3	0.048*
	K	0.044*
	P1	0.933
P3	P3	0.140
	K	0.006*
	P1	0.048*
	P2	0.140

\*p<0,05 : Data terdistribusi normal

Dari table 3 dapat diketahui bahwa terdapat perbedaan bermakna memori kerja antara kelompok K dengan setiap kelompok perlakuan dan kelompok P1 dengan kelompok P3. Akan tetapi, tidak terdapat pengaruh besarnya dosis Pb asetat yang diberikan terhadap memori kerja antara kelompok lainnya. Artinya penelitian ini menunjukkan bahwa induksi Pb asetat memiliki pengaruh yang bermakna terhadap memori kerja dan terdapat perbedaan yang bermakna antara rerata memori kerja kelompok tikus yang diinduksi Pb sebesar 50 mg/kgBB dan kelompok tikus yang diinduksi Pb asetat sebanyak 200 mg/kgBB.

**Pembahasan**

Pada penelitian ini dilihat pengaruh induksi Pb asetat terhadap memori kerja tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* dalam periode akut. Induksi Pb asetat dengan tiga dosis bertingkat yang diberikan mampu menurunkan memori kerja. Pada analisis statistika variabel memori kerja yang telah dilakukan didapatkan nilai p=0,010. Hal tersebut menunjukkan bahwa terdapat pengaruh induksi Pb asetat selama tujuh hari terhadap memori kerja tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley*. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan data baru karena sedikitnya penelitian yang menilai pengaruh Pb terhadap memori kerja terutama dalam periode akut.

Induksi Pb asetat dalam periode akut selama 7 hari sudah menciptakan kondisi toksik bagi tikus. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa efek neurotoksik sudah dapat terjadi dengan menginjeksikan Pb asetat selama 7 hari secara intraperitoneal.<sup>6</sup>

Plumbum dapat menyebabkan terjadinya pengurangan aktivitas enzim antioksidatif seperti *superoxide dismutase* (SOD), *glutathione*

*peroxidase*, dan *glutathione reductase* di region otak tikus termasuk hippocampus, korteks, *cerebellum*, dan medulla yang menyebabkan stres oksidatif, menjadi promotor apoptosis, dan berefek pada transmisi sinaptik.<sup>8</sup> Peningkatan stres oksidatif pada sel otak dapat menyebabkan kerusakan dan kemudian menyebabkan kematian sel dimana kematian sel neuron bergantung pada jumlah dosis dan lama paparan Pb. Injeksi Pb asetat pada tikus menyebabkan terjadinya pengurangan *dose dependent* pada ekspresi *X-linked inhibitor of apoptosis protein* (XIAP) *hippocampus* yang memudahkan terjadinya apoptosis.<sup>9</sup>

Penelitian menggunakan hewan coba yang mengungkap mengenai dampak Pb terhadap memori kerja dalam periode akut sangat jarang ditemukan. Induksi tikus dengan 0.05% Pb asetat sebanyak 250 mL perhari selama 28 hari menunjukkan bahwa paparan Pb tingkat rendah dapat merusak memori kerja secara signifikan.<sup>10</sup> Penelitian lainnya yang menggunakan metode *cross sectional* mengenai fungsi memori kerja dengan populasi pekerja yang terpapar Pb menunjukkan bahwa terdapat aktivitas yang berkurang pada jaringan memori *frontoparietal* dan juga penurunan kemampuan memori kerja dibandingkan dengan kelompok kontrol.<sup>11</sup> Peningkatan kadar Pb juga dapat menurunkan IQ, atensi, dan memori kerja yang berkaitan dengan tingkat BLL pada anak usia 6–10 tahun.<sup>12</sup> Hal ini menunjukkan bahwa defisit memori kerja yang ditemukan pada pekerja yang terpapar Pb mungkin diakibatkan oleh perubahan aktivasi neural frontoparietal dan efek neurotoksik dimana neurotoksisitas didefinisikan sebagai perubahan neuropsikologis yang disebabkan oleh paparan agen toksik yang dapat menyebabkan perubahan kognitif, gangguan memori, perubahan mood, atau gangguan psikiatrik.<sup>12</sup>

Pada penelitian ini semua dosis Pb asetat yang diberikan menurunkan memori kerja pada hewan coba, namun tingkatan dosis yang diberikan tidak menunjukkan perbedaan yang berarti. Hal ini mungkin terjadi karena dosis terendah pada penelitian ini sudah dapat menyebabkan apoptosis sel neuron sinaps pada *hippocampus*. Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa dosis Pb asetat sebesar 50

mg/kgbb sudah dapat menimbulkan kematian sel neuron di otak.<sup>6</sup> Induksi Pb menyebabkan terjadinya kematian sel neuron sinaps yang ditandai dengan penurunan jumlah sinaps di *hippocampus*.<sup>13</sup>

Plumbum merupakan logam berat yang dapat mengganggu dan menurunkan fungsi otak salah satunya dalam proses belajar dan mengingat. Kandungan Pb dalam tubuh dapat menyebabkan stres oksidatif yang merupakan awal dari kematian-kematian sel. Penelitian yang dilakukan menggunakan tikus putih yang diberikan Pb asetat sebesar 500 ppm dalam air minum selama 14 hari menunjukkan bahwa terjadi penurunan ekspresi nNOS dan eNOS pada *hippocampus*.<sup>14</sup> Plumbum dapat memicu pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) dan menekan sistem antioksidan tubuh. Kedua hal tersebut menyebabkan terjadinya kondisi stres oksidatif. Stres oksidatif mengakibatkan terjadinya perubahan pada struktur *hippocampus* yang berperan dalam proses penyimpanan dan pengambilan ingatan. Perubahan ini mengakibatkan penurunan fungsi memori pada hewan coba.<sup>15</sup>

## Simpulan

Induksi Pb asetat selama 7 hari dapat mempengaruhi memori kerja pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley*.

## Daftar Pustaka

1. Kemenperin RI. Laporan Kinerja Kementerian Perindustrian Indonesia Tahun 2015. Jakarta : Kemenperin; 2016.
2. Sembel DT. Toksikologi Lingkungan. Yogyakarta: Andi Offset; 2015.
3. Sudarmaji, Mukono. Toksikologi Logam Berat B3 dan Dampaknya Terhadap Kesehatan. Jurnal Kesehatan Lingkungan. 2006; 21:129-42.
4. Kemenkes RI. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 1077/Menkes/Per/V/2011 Tentang Pedoman Penyehatan Udara Dalam Ruang Rumah. Jakarta : Kementerian Kesehatan; 2011.
5. Palar H. Pencemaran dan Toksikologi Logam Berat. Jakarta: PT Rineka Cipta;

- 2008.
6. Ahmed MB, Ahmed MI, Meki AR, Abdraboh N. Neurotoxic effect of lead on rats: Relationship to Apoptosis. *International Journal of Health Sciences*. 2013; 7(2):192-9.
  7. Liu KS, Hao JH, Zeng Y, Dai FC, Gu PQ. Neurotoxicity and biomarkers of lead exposure: a review. *Chin Med Sci J*. 2013; 28(3):178-88.
  8. Wang Q, Luo W, Zhang W, Dai Z, Chen Y, Chen J. Iron supplementation protects against lead-induced apoptosis through MAPK pathway in weanling rat cortex. *Neurotoxicology*. 2007; 28(4):850-9.
  9. Li C, Xing T, Tang M, Yong W, Yan D, Deng H, et al. Involvement of cyclin D1/CDK4 and pRb mediated by PI3K/AKT pathway activation in Pb<sup>2+</sup> - induced neuronal death in cultured hippocampal neurons. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2008; 229(3):351-361.
  10. Yang X, Zhou P, Li Y. Low-level lead exposure effects on spatial reference memory and working memory in rats. *Neural Regeneration Research*. 2009; 4(1):72-76.
  11. Seo J, Lee B-K, Jin S-U, Park JW, Kim Y-T, Ryeom H-K, et al. Lead-induced impairments in the neural processes related to working memory function. *PLoS One*. 2014; 9(8):1-10.
  12. Surkan PJ, Schnaas L, Wright RJ, Tellez-Rojo MM, Lamadrid-Figueroa H, Hu H, et al. Maternal self esteem, exposure to lead, and child neurodevelopment. *Neurotoxicology*. 2008; 29(2):278-85.
  13. Nava-Ruiz C, Alcaraz-Zubeldia M, Mendez-Armenta M, Vergara P, Diaz-Ruiz A, Rios C. Nitric oxide synthase immunolocalization and expression in the rathippocampus after sub-acute lead acetate exposure in rats. *Exp Toxicol Pathol*. 2010; 62(3):311-6.
  14. Xiao Y, Fu H, Han X, Hu X, Gu H, Chen Y *et al*. Role of synaptic structural plasticity in impairment of spatial learning and memory induced by developmental lead exposure in wistar rats. *PLoS ONE*. 2014; 9(12): 1-16.
  15. Salehi I, Soleimani MS, Poorhamze M, Moravej FG, Komaki A, Asl SS. Protective Effect of Vitamin E Against Lead-induced Memory and Learning Impairment in Male Rats. *Avicenna J Neuro Psych Physio*. 2015; 2(1):3-6.