

PENELITIAN DANA INTERNAL FK UMM

(Block Grant Fakultas)



**HUBUNGAN PAPARAN TIMBAL (LEAD)
TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HEPAR TIKUS**

Oleh :

dr. Rubayat Indradi, MOH (NIDN. 0708098502)

Annisa Hafsari P. (NIM. 201910330311086)

Caesar Santoso H. (NIM. 201910330311087)

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MALANG**

2022

**HALAMAN PENGESAHAN
PROGRAM PENELITIAN DANA BLOCK GRANT**

Judul: Hubungan Paparan Timbal (Lead) Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Tikus

Ketua Tim Pengusul

- a. Nama : dr. Rubayat Indradi, MOH
 - b. NIDN : 0708098502
 - c. Jabatan/Golongan : Asisten Ahli
 - d. Program Studi/Fak : Kedokteran
 - e. Perguruan Tinggi : Universitas Muhammadiyah Malang
 - f. Alamat kantor : Jl. Bendungan Sutami 188 A, Malang
 - h. Alamat rumah/email : rubayat@umm.ac.id
- Anggota (1)
- a. Nama : Annisa Hafsari P
 - b. NIM : 201910330311086
 - c. Perguruan Tinggi : Universitas Muhammadiyah Malang
- Anggota Mahasiswa (2)
- a. Nama : Caesar Santoso H.
 - b. NIM : 201910330311087
 - c. Perguruan Tinggi : Universitas Muhammadiyah Malang

Ketua Unit Penelitian dan Pengabdian
Masyarakat



Dr. dr. Kusuma Andriana, Sp. OG
NIDN. 0728048305

Malang, Oktober 2022
Peneliti



dr. Rubayat Indradi, MOH
NIDN. 0709127503

Mengetahui
Dekan



Dr. dr. Meddy Setiawan, Sp.PD,
FINASIM
NIP. 196805212005011002

Menyetujui,
Direktur DPPM



Prof. Latipun, Ph.D
NIP. 10989100133

SURAT PERJANJIAN PELAKSANAAN PEKERJAAN (KONTRAK)

NOMOR : e.6.h/780.a/FKUMM/VIII/2022

TANGGAL : 15 Agustus 2022

PELAKSANAAN KEGIATAN BLOCK GRANT PENELITIAN FAKULTAS KEDOKTERAN TAHUN 2022/2023

Pada hari ini SENIN, tanggal 15 Bulan AGUSTUS tahun 2022, kami yang bertandatangan dibawah ini :

- I.** Nama : **Dr.dr. Meddy Setiawan,Sp.PD-FINASIM**
NIP : **196805212005011002**
Jabatan : Dekan Fakultas Kedokteran Univ. Muhammadiyah Malang
Alamat : Jl. Bendungan Sutami 188 A Malang

Dalam hal ini bertindak untuk dan atas nama Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang, yang selanjutnya dalam Surat Perjanjian Pelaksanaan Pekerjaan (Kontrak) disebut sebagai **PIHAK PERTAMA**.

- II.** Nama : **dr. Rubayat Indradi, MOH**
NIDN: : **0708098502**
Alamat : Jl. Bendungan Sutami 188 A Malang

Dalam hal ini bertindak untuk dan atas nama sendiri, yang selanjutnya dalam Surat Perjanjian Pelaksanaan Pekerjaan (Kontrak) disebut sebagai **PIHAK KEDUA**.

Kedua belah pihak telah sepakat untuk mengadakan perjanjian bagi pelaksanaan Block Grant Penelitian di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang, yang mengikat sesuai dengan ketentuan dan syarat-syarat sebagaimana tercantum dalam bunyi pasal-pasal sebagai berikut :

Pasal 1 TUGAS PEKERJAAN

PIHAK PERTAMA memberikan tugas kepada **PIHAK KEDUA** dan **PIHAK KEDUA** menerima baik tugas tersebut sesuai dengan kehendak **PIHAK PERTAMA**, untuk melaksanakan pekerjaan Block Grant Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang dengan judul **Hubungan Paparan Timbal (Lead) Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Tikus**, yang dibiayai dari dana block grant Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah

Malang yang telah disetujui dalam Rancangan Anggaran Belanja Fakultas Kedokteran yang telah disetujui oleh Universitas.

Pasal 2

DASAR PELAKSANAAN

Pekerjaan tersebut dalam pasal 1 di atas harus dilaksanakan oleh **PIHAK KEDUA** atas dasar rujukan tugas yang merupakan bagian yang tidak terpisahkan dan mempunyai kekuatan hukum yang sama dengan Surat Perjanjian Pelaksanaan Pekerjaan (Kontrak) ini. Rujukan tersebut adalah Rancangan Anggaran belanja fakultas yang telah disetujui oleh universitas.

Pasal 3

SASARAN / HASIL YANG AKAN DICAPAI

Pekerjaan/kegiatan sebagaimana tersebut dalam pasal 1 Surat Perjanjian Pelaksanaan Pekerjaan (Kontrak) ini harus dilaksanakan sesuai dengan dasar pelaksanaan pekerjaan yang merupakan rujukan tugas yang tidak dapat dipisahkan dari Surat Perjanjian Pelaksanaan Pekerjaan (Kontrak) ini.

Pasal 4

JUMLAH BIAYA/NILAI KONTRAK PEKERJAAN

Jumlah biaya/nilai kontrak pekerjaan tersebut dalam pasal 1 Surat Perjanjian Pelaksanaan Pekerjaan (Kontrak) ini sebesar : Rp. 15.000.000,-(LimaBelasJuta Rupiah). Dana Block Grant penelitian yang dimaksud meliputi biaya persiapandanpenyusunan proposal penelitian, pelaksanaanpenelitian, biaya seminar, biaya publikasi, biaya pengadaan/penjilidan, dan pembuatan peragaatau poster untuk publikasi.

Pasal 5

PEMBAYARAN KONTRAK PEKERJAAN

Pembayaran kontrak pekerjaan tersebut dalam pasal 1 dan 4 Surat Perjanjian Pelaksanaan Pekerjaan (Kontrak) ini dilakukan secara bertahap.

- a. Pembayaran tahap I dibayarkan sebesar 50% (lima puluh persen) dari jumlah biaya/nilai Surat Perjanjian Pelaksanaan Pekerjaan (Kontrak) ini yaitu sebesar Rp. 7.500.000,- (TujuhJuta Lima RatusRibu rupiah), dan dibayarkan setelahpengajuan proposalpenelitian Block Grant.
- b. Pembayaran Tahap II dibayarkan sebesar 50% (lima puluh persen) dari jumlah biaya/nilai Surat Perjanjian Pelaksanaan Pekerjaan (Kontrak) ini yaitu sebesar Rp. 7.500.000,- (TujuhJuta Lima RatusRibu rupiah), dan dibayarkan setelahmengumpulkan draft publikasidanLaporan Akhir Penelitian Block Grant.

Pasal 6
PERTANGGUNGJAWABAN KEUANGAN

PIHAK KEDUA wajib memberikan laporan pertanggungjawaban kepada **PIHAK PERTAMA** tentang penggunaan bantuan keuangan yang diterima sesuai ketentuan yang berlaku, pada setiap tahap pencairan dana hibah penelitian.

Pasal 7
LAPORAN KEGIATAN BLOCK GRANT PENELITIAN

PIHAK KEDUA wajib :

- a. Memberi laporan lengkap dari seminar hibah penelitian (Laporan Akhir Hibah penelitian) sesuai dengan format yang ditentukan .
- b. Disamping menyerahkan laporan akhir hasil Block Grant penelitian, **PIHAK KEDUA** juga diwajibkan mempublikasikan dalam journal atau proceeding.

Pasal 8
FORMAT LAPORAN AKHIR BLOCK GRANT

Laporan akhir yang tersebut pada pasal 7 a & b harus memenuhi ketentuan sesuai petunjuk penulisan laporan akhir Block Grant.

Pasal 9
MONITORING

Setiap saat **PIHAK PERTAMA** atau pejabat yang ditunjuk atau Tim Monitoring dari untuk memonitor pelaksanaan Block Grant yang sedang berjalan atau yang belum selesai untuk memperoleh keterangan-keterangan yang diperlukan serta penggunaan keuangannya.

Pasal 10
SANKSI

Apabila **PIHAK KEDUA** tidak dapat menyelesaikan Block Grant tepat waktu, dapat dikenakan denda yakniti tidak dapat mengajukan kembali penerimaan Block Grant di tahun berikutnya.


Pasal 11

Hal-hal ini yang belum diatur dalam perjanjian pelaksanaan Block Grant ini, akan **ditentukan** oleh kedua belah pihak secara musyawarah.

Pasal 12

Perjanjian pelaksanaan Block Grant ini berlaku sejak tanggal penandatanganan bersama oleh **PIHAK PERTAMA** dengan **PIHAK KEDUA**.

PIHAK KEDUA,
PELAKSANA



dr. Rubayat Indradi, MOH

NIDN. 0708098502

PIHAK PERTAMA,
DEKAN FK UMM



Dr.dr. Meddy Setiawan,Sp.PD-FINASIM

NIP. 196805212005011002

RINGKASAN

Andaresta, Machika. 2022. *Systematic Review: Hubungan Paparan Timbal (Lead) Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Tikus*. Universitas Muhammadiyah Malang Fakultas Kedokteran. Pembimbing : (1) Desy Andari (*), (2) Andi Abdillah (**)

Toksisitas timbal atau yang disebut dengan *plumbism* berawal ketika manusia menggunakan timbal dalam berbagai aspek dalam kehidupan. Penggunaan timbal oleh manusia selama lebih dari 6000 tahun menghasilkan pencemaran lingkungan. Timbal dianggap menjadi masalah kesehatan meskipun timbal dapat ditemukan secara alami dalam kerak bumi. Hal tersebut ditambah oleh aktivitas pertambangan dan aplikasi timbal dalam berbagai aspek kehidupan. Hati sebagai organ yang memiliki peran utama dalam detoksifikasi dan fungsinya dapat dipengaruhi oleh toksisitas timbal. Berdasarkan dosis paparan timbal yang terkecil sebanyak 0,05b/v yang setara dengan 0,05gr/L selama 6-8 minggu dapat mengakibatkan kerusakan hepar tikus berupa vakuolasi dan nekrosis hepatosit difus yang luas, disorganisasi parenkim, dan ditemukan adanya infiltrasi sel inflamasi. Sedangkan berdasarkan durasi paparan tercepat yaitu selama tujuh hari dengan pemberian dosis timbal asetat 20mg/kgBB secara intraperitoneal dapat mengakibatkan kerusakan berupa sel-sel hepar nekrotik dengan hepatosit perifer yang terdegenerasi dan bervakuol serta infiltrasi neutrofil dan limfosit di sekitar area peri-portal. Beberapa percobaan pada tikus telah menunjukkan bahwa paparan Pb akut atau subkronis dapat menyebabkan gangguan metabolisme lipid di hati.

Kata Kunci : : Timbal, Histopatologi, Necrosis, Hepatosit

(*) Staff pengajar Ilmu Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang

(**) Staff pengajar Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang

SUMMARY

Andaresta, Machika. 2022. *Systematic Review: Relationship of Lead to Histopatological Appearance of Rat Liver*. Medical Faculty, Muhammadiyah Malang University. *Conselor* : (1) Desy Andari (*), (2) Andi Abdillah (**)

Lead toxicity or called plumbism begins when humans use lead in various aspects of life. The use of lead by humans for more than 6000 years pollutes the environment. Lead is considered to be a health problem although lead can be found naturally in crust. This is compounded by mining activities and lead applications in various aspects of life. The liver as an organ that has a major role in detoxification and its effects can be affected by lead toxicity. Based on the smallest lead dose of 0.05b/v which is equivalent to 0.05gr/L for 6-8 weeks can cause vacuolated rat liver damage and extensive diffuse hepatocyte necrosis, parenchymal disorganization, and the discovery of inflammatory cell infiltration. Based on the duration of the fastest exposure, which is for seven days, intraperitoneal administration of lead acetate 20mg/kgBB can cause damage to necrotic liver cells with degenerated and vacuolated peripheral hepatocytes and neutrophil and lymphocyte infiltration around the peri-portal area. Several experiments in rats have shown that acute or sub chronic Pb exposure can cause disturbances of lipid metabolism in the liver.

Keyword : Lead, Histopathology, Necrosis, Hepatocytes

(*) Lecturer of Histology, Medical Faculty University of Muhammadiyah Malang

(**) Lecturer of Surgery, Medical Faculty University of Muhammadiyah Malang

DAFTAR ISI

RINGKASAN	i
SUMMARY	ii
DAFTAR ISI.....	iii
DAFTAR TABEL.....	v
DAFTAR GAMBAR.....	vi
DAFTAR SINGKATAN	vii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1. Tujuan umum	3
1.3.2. Tujuan khusus	3
1.4. Manfaat Penelitian.....	3
1.4.1. Manfaat akademis	3
1.4.2. Manfaat praktis	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1. Timbal	4
2.1.1. Struktur kimia timbal	4
2.1.2. Sumber paparan timbal dalam kehidupan.....	5
2.2. Keracunan Timbal	7
2.2.1. Etiologi.....	7
2.2.2. Patofisiologi timbal dalam tubuh	8
2.2.3. Patogenesis.....	10
2.2.4. Faktor risiko	13
2.3. Hepar	17
2.3.1. Fisiologi hepar	17
2.3.2. Histologi hepar	18
2.4. Histopatologi Hepar Akibat Paparan Timbal	21
2.4.1. Pengukuran biomarker fungsi hati	21
2.4.2. Stres oksidatif.....	22
2.4.3. Perubahan histologi.....	24
BAB III KERANGKA KONSEP	27
BAB IV METODE PENELITIAN	30
4.1. Desain Penelitian.....	30
4.2. Sumber Data.....	30
4.3. Populasi, Sampel	30
4.3.1. Populasi.....	30
4.3.2. Sampel.....	31
4.3.3. Kriteria pemilihan (inkulsi dan eksklusi).....	31
4.4. Prosedur Pengumpulan Literatur.....	32

4.5. Analisis Kualitas Data.....	34
4.6. Jadwal Penelitian.....	35
BAB V HASIL PENELITIAN	36
BAB VI PEMBAHASAN.....	45
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN.....	57
7.1. Kesimpulan.....	57
7.2. Saran.....	58
DAFTAR PUSTAKA	59

DAFTAR ISI

DAFTAR TABEL

Nomor	Judul Tabel	Halaman
Tabel 2.1	Sumber dan jalur paparan timbal	6
Tabel 4.1	Kata kunci yang digunakan untuk pencarian literatur	34
Tabel 4.2	Penjabaran PICO sebagai kata kunci analisis kualitas data	34
Tabel 6.1	Kerusakan tersering sel hepar akibat paparan timbal berdasarkan dosis dan durasi paparan	55

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Judul Gambar	Halaman
Gambar 2.1	Mekanisme paparan timbal dan efek pada kesehatan	9
Gambar 2.2	Kanalikulus biliaris di lobus hati: sediaan asam osmium. Pulasan: HE. Pembesaran kuat	19
Gambar 2.3	Sel Kupffer pada hati. Paraffin section. X 540	20
Gambar 2.4	Pembentukan ROS di mitokondria selama stres oksidatif akibat diinduksi timbal	24
Gambar 6.1	Fotomikrograf bagian jaringan hati dari kelompok yang berbeda diwarnai dengan hematoxylin- eosin (HE)	47
Gambar 6.2	Area jaringan hati yang mengalami kerusakan (kiri); Pelebaran vena sentral (kanan)	48
Gambar 6.3	Fotomikrograf jaringan hepar yang diwarnai dengan hematoxylin- eosin (HE)	48
Gambar 6.4	Tikus yang diberikan timbal asetat menunjukkan sel hepar nekrotik	49
Gambar 6.5	Cedera hepar tikus yang diinduksi timbal asetat	50
Gambar 6.6	Fotomikrograf bagian hepar yang diwarnai dengan hematoxylin- eosin (HE)	51
Gambar 6.7	Kongesti vena portal dengan hiperplasia ringan dari epitel bilier	52
Gambar 6.8	Fotomikrograf menunjukkan perubahan histopatologi jaringan hati dievaluasi oleh H&E pewarnaan (200×)	52
Gambar 6.9	Tikus yang diobati dengan LA menunjukkan nekrosis sepotong-potong fokal hepatosit dengan infiltrasi sel inflamasi kronis	53
Gambar 6.10	Bagian hepar tikus yang diwarnai dengan HE	54

DAFTAR SINGKATAN

ALA	: <i>Aminolevulinic Acid</i>
ALAD	: <i>Delta Aminolevulinic Acid Dehydrogenase</i>
ALAS	: <i>Aminolevulinic Acid Synthetase</i>
ALP	: <i>Alkaline Phosphatase</i>
ALT	: <i>Alanine Transaminase</i>
As	: <i>Arsenik</i>
AST	: <i>Aspartate Aminotransferase</i>
BB	: <i>Berat Badan</i>
BLL	: <i>Blood Lead Level</i>
CAT	: <i>Catalase</i>
CDC	: <i>Centers for Disease Control</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
GGT	: <i>Gamma Glutamyltransferase</i>
GR	: <i>Glutathione Reductase</i>
GSH	: <i>SH Glutathione</i>
GSH-Px	: <i>Glutathione- Peroxidase</i>
GST	: <i>Glutathione S-Transferase</i>
Hb	: <i>Hemoglobin</i>
HE	: <i>Hematoxylin- eosin</i>
IL-1 β	: <i>Interleukin 1 beta</i>
LA	: <i>Lead Acetate</i>

LDH	: <i>Lactate Dehydrogenase</i>
LOP	: <i>Lipid Oxidation Products</i>
Mg	: <i>Miligram</i>
Pb	: <i>Plumbum</i>
Pb Ac	: <i>Lead Acetate</i>
PVC	: <i>Polyvinyl Chloride</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SOD	: <i>Superoxide Dismutase</i>
TB	: <i>Total Bilirubin</i>
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor Beta</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Timbal (*lead*) merupakan logam berbahaya dan tidak dapat dihancurkan. Timbal adalah unsur berat beracun yang penting dalam lingkungan karena sifat fisika dan kimianya. Sifat timbal yang berguna, lentur, konduktivitas yang buruk, dan ketahanan terhadap korosi membuat penggunaan timbal dalam kehidupan sulit dihentikan (Sachdeva et al., 2018).

Saat ini banyak industri masih menggunakan timbal dalam kegiatan produksinya yang kemudian menyebabkan pencemaran lingkungan akibat timbal semakin meluas (CDC, 2011). Pekerja di pertambangan, manufaktur baterai, pelapisan logam, pengecatan kendaraan, dan percetakan dapat terpapar timbal secara kronis. Paparan pekerjaan terhadap timbal dapat melalui udara dan kontak kulit. Salah satu gejala yang dapat diamati setelah paparan timbal kronik adalah anemia. (Słota et al., 2021). Kontaminasi timbal diperkirakan menyebabkan 540.000 kematian setiap tahunnya dan 26 juta orang berisiko mengalami keracunan timbal (Alhusaini et al., 2019).

Indonesia sebagai negara maritim tidak lepas dari kehadiran timbal di laut yang terjadi akibat erosi dan pengendapan debu timbal di atmosfer. Hal tersebut terjadi akibat penggunaan timbal sebagai cat industri, emisi

dari industri, kendaraan yang menggunakan bensin bertimbal, pipa, dan zat aditif dari produk minyak bumi. Banyuwangi merupakan salah satu kota di Indonesia dengan berbagai aktivitas wisata, industri perikanan, dan pelabuhan. Aktivitas itu dapat menjadi potensi masuknya polutan logam berat ke perairan dan menimbulkan keracunan timbal apabila organisme laut maupun produk olahan yang berasal dari perairan tercemar timbal dikonsumsi oleh manusia (Afrilla & Puspikawati, 2021).

Sebagian besar timbal dalam tubuh awalnya disimpan di hati dan ginjal dapat mengakibatkan adanya perubahan patologis pada organ tersebut. Timbal yang terdapat dalam organ hati dapat mengakibatkan kerusakan sel (Nakhaee et al., 2019). Hati merupakan salah satu target utama dalam keracunan timbal. Berdasarkan penelitian sebelumnya, memperlihatkan gambaran histopatologi berupa sel nekrotik (hepatosit), hepatosit bervakuol, perubahan lemak, dan degenerasi hidropik pada hepar tikus akibat toksikopatologi organ hati yang diinduksi timbal asetat (Highab et al., 2018).

Oleh karena itu, keracunan timbal harus disadari serta perlu adanya penanganan terhadap paparan timbal yang banyak tersebar di lingkungan. Tinjauan kepustakaan ini disusun untuk mengembangkan pemahaman yang lebih baik mengenai bahaya paparan timbal terutama pada organ hati.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana hubungan paparan timbal (*lead*) terhadap gambaran histopatologi hepar tikus?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan paparan timbal (*lead*) terhadap gambaran histopatologi hepar tikus.

1.3.2. Tujuan Khusus

Mengetahui kerusakan sel hepar tikus secara histopatologi berdasarkan kadar paparan timbal dan lama paparan serta meninjau risiko mortalitas tikus akibat paparan timbal.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Akademis

Dapat digunakan sebagai bahan acuan untuk pengembangan penelitian lebih lanjut mengenai hubungan paparan timbal (*lead*) terhadap gambaran histopatologi hepar tikus.

1.4.2. Manfaat Praktis

Diharapkan dapat digunakan pada bidang kesehatan sebagai evaluasi bahaya paparan timbal terhadap kesehatan khususnya pada organ hati dan menambah pengetahuan masyarakat mengenai bahaya paparan timbal terhadap kesehatan.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Timbal

2.1.1. Struktur Kimia Timbal

Timbal (*Lead*) adalah unsur kimia dengan nomor atom 82 dan memiliki simbol Pb (Bahasa latin) yang artinya timah hitam. Timbal merupakan sebuah logam padat, memiliki sifat yang lembut dan lunak, memiliki titik lebur yang relatif rendah. Ketika dipotong timbal memiliki warna keperakan dan sedikit warna biru. Timbal merupakan logam yang memiliki nomor atom tertinggi dari setiap elemen stabil. Timbal juga merupakan logam pasca-transisi yang relatif tidak reaktif. Karakter logamnya yang lemah diilustrasikan oleh sifat amfoternya. *Oxidant* dan timbal dapat bereaksi dengan asam dan basa serta cenderung membentuk suatu ikatan kovalen. Senyawa timbal biasanya ditemukan dalam keadaan oksidasi +2 dari pada keadaan oksidasi +4 yang umum dengan anggota gugus karbon yang lebih ringan (Boldyrev, 2018).

Timbal mampu mengikat berbagai molekul yang berbeda mulai dari enzim dan protein pengatur serta pensinyalan matriks tulang. Ukuran, tiofilisitas, dan kemampuan untuk mengikat banyak jenis ligan dalam banyak geometri membuat timbal menjadi ion yang memiliki dampak buruk terhadap sistem biologi. Dalam

beberapa protein dan biomolekul, timbal mampu menggantikan ion yang relevan secara fisiologis, tetapi karena perbedaan kimia, timbal tidak dapat menjalankan fungsinya (Cangelosi et al., 2017).

2.1.2. Sumber Paparan Timbal dalam Kehidupan

Manik-manik logam timah berasal dari 7000-6500 SM yang di temukan di Asia. Alasan utama penyebaran produksi timbal adalah hubungannya dengan perak yang dapat diperoleh dengan membakar galena (mineral timbal yang umum). Masyarakat Mesir kuno adalah yang pertama menggunakan mineral timbal dalam kosmetik, kemudian aplikasinya menyebar ke Yunani kuno dan seterusnya. Masyarakat Mesir mungkin telah menggunakan timah untuk pemberat di jaring ikan, glasir, kaca, dan sebagai ornamen. Timbal digunakan oleh masyarakat Cina kuno di istana kerajaan sebagai mata uang (Boldyrev, 2018).

Produksi timbal meningkat di seluruh dunia seiring dengan peningkatan penggunaan timbal dalam kehidupan. Ekstraksi dan penggunaan timbal dalam kehidupan secara luas telah mencemari lingkungan dan mengakibatkan seseorang terpapar timbal. Sumber paparan timbal termasuk ke dalam beberapa aspek seperti penggunaan timbal pada bahan bakar, cat berbasis timah, mainan dan produk konsumen, makanan, air minum, paparan timbal akibat kerja, serta aktivitas pertambangan dan peleburan dapat

mengakibatkan dampak yang buruk terhadap kesehatan (Dignam et al., 2019).

Tabel 2.1 Sumber dan jalur paparan timbal

Sumber Paparan Timbal	Jalur Paparan
Campuran bahan bakar (bensin)	Knalpot bensin bertimbal merupakan sumber utama timbal di udara
Cat berbasis timah	Timbal digunakan sebagai pigmen warna dalam cat <i>interior</i> dan <i>exterior</i> di Amerika pada era 1900- an dapat mengakibatkan timbal terhirup atau tertelan
Mainan dan produk konsumen	Timbal digunakan sebagai pigmen warna pada mainan anak
Makanan	Penggunaan kertas timah sebagai bungkus makanan dan solder timbal pada kaleng akan menyebabkan makanan tercemar timbal dan ikut tertelan
Air minum	Timbal dapat bercampur pada air minum terutama melalui korosi pipa atau tanah yang tercemar timbal
Paparan timbal akibat kerja	Paparan timbal melalui pekerjaan yang melibatkan penggunaan timbal seperti manufaktur, konstruksi, dan pertambangan. Paparan timbal tersebut dapat dibawa pulang kerumah dan menciptakan bahaya paparan pada anak-anak
Pertambangan dan peleburan	Orang yang tinggal dekat dengan penambangan timah dapat meningkatkan paparan timbal melalui udara, debu, air dan tanah

Kegiatan industri pada abad ini telah menyebabkan peningkatan besar-besaran dalam paparan manusia terhadap logam berat yang salah satunya adalah timbal. Kontaminasi air dan udara oleh timbal merupakan masalah lingkungan karena ratusan juta orang terkena dampaknya di seluruh dunia. Timbal sebagai pencemar lingkungan juga dapat terjadi secara alami dan tetap berada di lingkungan, sehingga paparan timbal pada manusia tidak dapat dihindari (Balali-Mood et al., 2021).

2.2. Keracunan Timbal

2.2.1. Etiologi

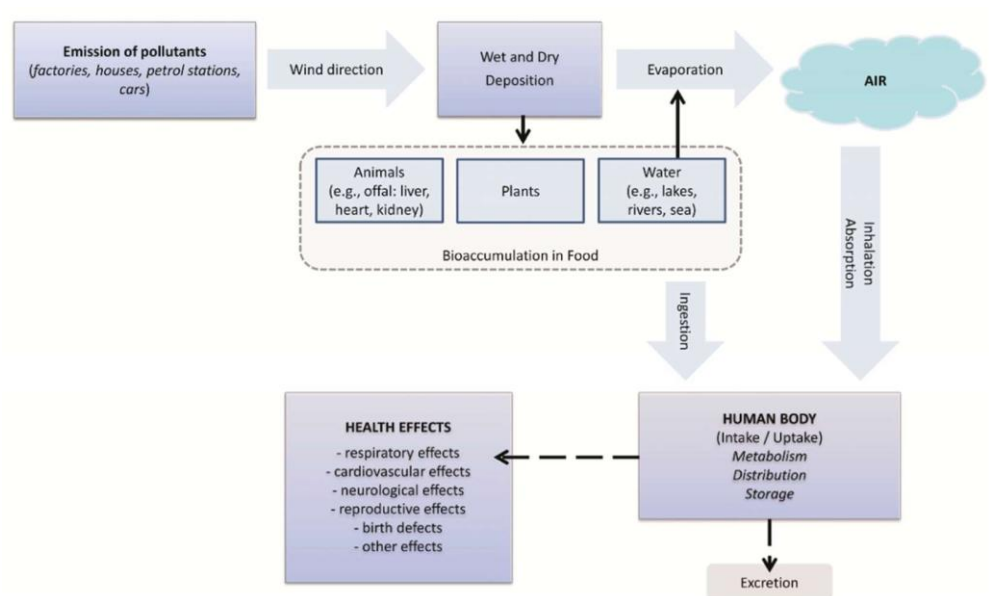
Toksisitas timbal atau yang disebut dengan *plumbism* berawal ketika manusia menggunakan timbal dalam berbagai aspek dalam kehidupan. Penggunaan timbal oleh manusia selama lebih dari 6000 tahun menghasilkan pencemaran lingkungan. Timbal dianggap menjadi masalah kesehatan meskipun timbal dapat ditemukan secara alami dalam kerak bumi. Hal tersebut ditambah oleh aktivitas pertambangan dan aplikasi timbal dalam aspek lain. Selanjutnya pencemaran timbal mencapai puncaknya terjadi pada abad ke dua puluh, pada sekitar tahun 1970-an di mana timbal digunakan sebagai penambah angka oktan dalam bentuk tetraetil dalam bensin, campuran cat, dan pipa PVC yang digunakan sebagai sanitasi dan pasokan air minum. Sumber toksisitas timbal yang signifikan juga berasal dari obat tradisional seperti Ayurveda dan obat-obatan Cina serta kosmetik (Sachdeva et al., 2018).

Pada akhir abad ke-19 toksisitas dari timbal mulai disadari keberadaannya dan mekanisme berbahaya dari timbal mulai dipahami. Pada tahun 1878 Inggris memperkenalkan inspeksi wajib pabrik dan melakukan penunjukan inspektur medis pabrik yang pertama pada tahun 1898. Hal tersebut terbukti dengan adanya penurunan insiden keracunan timbal dari tahun 1900-1944. Pada tahun 1970-an, Amerika Serikat dan negara Eropa Barat

memperkenalkan undang-undang untuk mengurangi polusi udara yang diakibatkan oleh timbal. Pada saat itu, praktik pencampuran timbal pada bahan bakar bensin dan pencampuran timbal sebagai bahan dalam cat dinding sudah dilarang. Hal tersebut membawa dampak signifikan, kadar timbal darah menurun dari 77,8% pada tahun 1976-1980 menjadi 2,2% pada tahun 1991-1994 (Boldyrev, 2018).

2.2.2. Patofisiologi Timbal dalam Tubuh

Paparan timbal pada manusia dapat terjadi dalam berbagai cara, dimana semua melibatkan pencemaran lingkungan. Timbal dapat masuk ke dalam tubuh manusia melalui konsumsi atau inhalasi dari berbagai sumber seperti tanah, makanan, debu timbal dan kontak dengan timbal dalam produk yang digunakan setiap hari di tempat kerja. Dalam lingkungan kerja, jalur utama penyerapan timbal dan senyawanya adalah melalui sistem pernapasan, meskipun timbal juga dapat masuk melalui sistem pencernaan. Apabila timbal telah masuk ke dalam tubuh maka timbal akan mengalami metabolisme, distribusi, dan penyimpanan timbal dalam tubuh yang akan mengakibatkan masalah pada kesehatan (gambar 2.1) (Charkiewicz & Backstrand, 2020a).



Gambar 2.1

Mekanisme paparan timbal dan efek pada kesehatan (Charkiewicz & Backstrand, 2020a).

Paparan timbal pada manusia dapat terjadi dalam berbagai cara yang akan melibatkan paparan unsur-unsur yang berpotensi racun dalam tubuh. Paparan timbal yang berasal dari emisi bahan bakar pabrik, limbah rumah tangga, dan bahan bakar akan terbawa oleh angin dan terdeposisi pada hewan, tumbuhan, dan perairan. Hal tersebut akan mengakibatkan risiko paparan timbal terhadap manusia melalui jalur pernapasan dan pencernaan. Timbal yang masuk ke dalam tubuh akan mengalami proses metabolisme, di distribusi ke jaringan dan organ, serta disimpan di organ dan tulang yang akan mengakibatkan dampak buruk terhadap kesehatan manusia

Setelah terpapar timbal, unsur tersebut diserap ke dalam tubuh dan diangkut oleh aliran darah ke jaringan seperti hati, ginjal, serta jaringan tulang dan akan terakumulasi dari waktu ke waktu. Proses transportasi utama timbal ke jaringan tubuh yang lain adalah melalui sel darah merah di mana terjadi pengikatan antara timbal dan

hemoglobin (Hb). Hampir 99% dari timbal berada dalam eritrosit dan sekitar 1% berada dalam serum dan plasma. Waktu paruh yang dimiliki timbal dalam darah diperkirakan selama 35 hari, sedangkan waktu paruh timbal dalam jaringan diperkirakan selama 40 hari. Waktu paruh biologis timbal diyakini secara signifikan lebih besar pada anak-anak daripada orang dewasa. Tingkat penyerapan timbal yang tinggi ditemukan pada anak-anak yaitu sekitar 40-50% sedangkan orang dewasa menyerap 3-10% dari dosis oral timbal yang terlarut dalam air (Kumar et al., 2020).

2.2.3. Patogenesis

Timbal merupakan unsur yang berpotensi toksik bila diserap oleh tubuh. Akumulasi timbal akan terjadi dalam darah dan tulang, serta pada organ seperti hati, ginjal, otak, dan kulit. Dampak kesehatan negatif yang diakibatkan oleh paparan timbal dapat bersifat akut dan kronis karena tubuh manusia mengekskresikan timbal dengan buruk. Pada manusia, timbal telah terbukti mempengaruhi fungsi sistem reproduksi, hati, endokrin, kekebalan, dan pencernaan (Charkiewicz & Backstrand, 2020b).

Timbal sebagai toksikan kumulatif mempengaruhi sistem pada tubuh manusia, antara lain:

a. Sistem kardiovaskular

Timbal dapat memodulasi produksi renin dan angiotensin yang dapat menyebabkan hipertensi. Lu et al. telah melaporkan

hubungan yang signifikan dari peningkatan BLL dengan tekanan darah pada populasi di daerah yang tercemar oleh timbal. Mekanisme lain yang mungkin dimana timbal mempengaruhi sistem kardiovaskular melalui modulasi sistem saraf otonom perifer yang mengarah ke neuropati kronis.

b. Sistem ginjal

Ginjal mengeluarkan timbal melalui proses filtrasi glomerulus dan sekresi tubulus. Sebuah algoritma untuk patogenesis paparan timbal kronis dan akut yang mengarah ke nefropati diusulkan pada tahun 1997 yang menunjukkan bahwa keracunan timbal akut menyebabkan disfungsi tubulus proksimal.

c. Sistem saraf

Paparan timbal pada masa kanak-kanak diperkirakan berkontribusi terhadap 600.000 kasus cacat intelektual setiap tahun dengan kejadian paling banyak berada di negara berkembang. Anak-anak lebih rentan karena aktivitas tangan ke mulut yang mengakibatkan penyerapan sekitar 50% dari asupan oral timbal yang larut dalam air.

d. Sistem rangka

Sistem rangka bertindak sebagai reservoir utama timbal dalam tubuh karena manusia dewasa dapat menyimpan 80-85% timbal dan anak-anak dapat menyimpan 70% dari timbal yang masuk ke dalam tubuh. Intoksikasi timbal pada tulang menyebabkan

gangguan perkembangan, pembentukan, dan resorpsi tulang serta menghasilkan berbagai perubahan patologis.

e. Sistem hematopoietik

Paparan timbal mengakibatkan berkurangnya sintesis hemoglobin dan rentang hidup sel darah merah, keduanya dapat menyebabkan anemia hemolitik. Paparan timbal memiliki dampak buruk terhadap sistem enzimatis yang terlibat dalam sintesis heme. Tiga enzim yang terpengaruh adalah *D-aminolevulinic acid dehydratase* (ALAD), *aminolevulinic acid synthetase* (ALAS), dan *ferrochelatase*. Mekanisme utama toksisitas timbal diakibatkan oleh peningkatan generasi *reactive oxygen species* (ROS) dan gangguan dengan generasi antioksidan.

f. Sistem imun

Timbal memiliki dampak negatif pada fungsi neutrofil dan makrofag yang merupakan bagian yang tidak terpisahkan dari sistem kekebalan bawaan. Timbal mempengaruhi lengan humoral dari sistem kekebalan tubuh yang dapat menurunkan resistensi *host* terhadap infeksi akibat berbagai jenis patogen.

g. Sistem pernapasan

Paparan timbal melalui saluran pernapasan dilaporkan dapat mengakibatkan perubahan permanen dalam fungsi sistem pernapasan karena nilai tes fungsi paru berkurang.

h. Hati dan saluran pencernaan

Saluran gastrointestinal merupakan rute utama yang bertanggung jawab untuk asupan dan penyerapan timbal. Paparan timbal kronis dapat mengakibatkan peningkatan enzim hati secara signifikan (ALP, ALT, AST, dan GGT) serta peningkatan parameter stres oksidatif.

i. Sistem reproduksi dan endokrin

Timbal dapat mengganggu sistem endokrin pada dosis tertentu. Pada beberapa penelitian, timbal dapat mengakibatkan keterlambatan pertumbuhan dan pubertas. Paparan timbal di tempat kerja mampu mempengaruhi kesuburan pria dengan menurunkan jumlah sperma. Pada wanita dengan BLL tinggi berisiko mengalami keguguran (Mitra et al., 2017).

2.2.4. Faktor risiko

Terdapat beberapa faktor risiko keracunan timbal salah satunya adalah keracunan timbal di tempat kerja. Bernardino Ramazzini (1633-1714) mencatat bahwa kesehatan dan penyakit kerja harus dipelajari karena bahaya dari paparan timbal. Selama berabad-abad industrialisasi merupakan penyebab epidemi keracunan timbal. Durasi kerja yang lama pada lingkungan yang terpapar oleh timbal serta minimnya pengetahuan mengenai bahaya timbal merupakan faktor risiko terjadinya keracunan timbal (Kassy et al., 2021).

Paparan pekerjaan terhadap timbal terutama dengan menghirup asap dan kontak kulit. Rute pajanan Pb ke populasi umum terdiri dari konsumsi oral dengan makanan dan air, keracunan melalui kosmetik dan obat-obatan, serta barang konsumsi yang terkontaminasi. Daya serap timbal tergantung pada sifat fisikokimia (ukuran partikel, bentuk kimia, dan kelarutan) serta status kesehatan umum individu yang terpapar. Faktor-faktor yang berhubungan dengan diet manusia, dengan penekanan khusus pada defisiensi nutrisi yang sudah ada sebelumnya, dapat secara signifikan mempengaruhi penyerapan unsur-unsur beracun. Penyerapan timbal yang lebih tinggi telah diamati dalam kasus kekurangan pasokan kalsium, seng, dan besi (Słota et al., 2021).

Menurut Yatireh et al. (2013) penurunan kecerdasan, tekanan darah tinggi, gangguan sistem saraf pusat, dan sistem hematopoetik merupakan dampak kesehatan yang disebabkan oleh kadar timbal dalam darah yang melebihi nilai ambang standar. Gangguan pada sistem hematopoetik mengganggu pembentukan hemoglobin dan jumlah eritrosit dalam darah akan berkurang dan mengakibatkan anemia. Gejala tidak spesifik dari keracunan timbal sakit kepala, kelelahan, gangguan tidur, anorexia, konstipasi, diare, athralgia, myalgia, penurunan libido, *moody*, perubahan personaliti dan kemungkinan efek yang menyerang sistem saraf pusat seperti menurunnya perhatian dan memori (Laila & Shofwati, 2013).

Gejala keracunan timbal pada pekerja bergantung dari jenis pekerjaan, masa kerja, lama kerja, dan kadar timbal dalam darah. Gejala keracunan timbal (Pb) yang umumnya meliputi sakit kepala, *lead line* (garis timbal), mulut terasa logam, nafsu makan berkurang, keluhan gejala nyeri perut, kram, dan sembelit (Ambarwanto et al., 2016).

Pekerja disarankan untuk meningkatkan kebersihan diri dengan mencuci tangan pakai sabun setelah kontak langsung dengan timbal, mandi sepulang kerja, dan mengganti pakaian kotor dengan yang bersih. Mereka juga harus menggunakan alat pelindung diri berupa masker dan sarung tangan di tempat kerja untuk meminimalkan paparan timbal dalam tubuh. Terakhir, mereka harus mengonsumsi makanan atau suplemen yang mengandung kalsium, zat besi, dan vitamin C untuk menghambat penyerapan timbal dalam darah (Ayuputri & Keman, 2021).

Peningkatan risiko paparan timbal dapat terjadi pada anak-anak terutama pada anak-anak yang berasal dari keluarga berpenghasilan rendah. Anak-anak yang tinggal di lingkungan dengan risiko paparan timbal yang tinggi dapat meningkatkan konsentrasi timbal dalam darah dan berpotensi mengakibatkan defisit kognitif yang disebabkan oleh paparan timbal ke otak (Marshall et al., 2021).

Anak-anak yang terpapar timbal berisiko mengalami gangguan perkembangan. Resirkulasi timbal berulang yang terlepas dari simpanan pada tulang akan masuk ke dalam aliran darah dan dapat masuk ke dalam otak. Hal tersebut mengakibatkan anak rentan oleh neurotoksikan. Paparan timbal kronis dapat mempengaruhi lintasan fungsi kognitif, emosional, dan perilaku normal anak.

Secara khusus, paparan timbal prenatal mengakibatkan peningkatan keguguran dan kematian janin. Hal tersebut dapat terjadi pada wanita hamil yang tinggal di daerah yang mendandung air minum yang telah terkontaminasi oleh timbal. Risiko cacat lahir atau lahir mati meningkat untuk paparan timbal akibat pekerjaan. Paparan timbal prenatal dikaitkan dengan penurunan perkembangan intelektual pada anak yang dihasilkan ketika masa kehamilan (Neuwirth, 2018).

Tingkat timbal darah pada kehamilan terkait dengan kejadian pre-eklamsia yang mempengaruhi morbiditas, mortalitas neonatus, dan ratardasi pertumbuhan intrauterin serta kelahiran mati. Paparan timbal intrauterin $<5 \mu\text{g}/\text{dl}$ berdampak pada pertumbuhan pasca kelahiran dan penurunan asupan kalsium. Paparan timbal juga merupakan faktor risiko hipertensi yang diinduksi kehamilan (Mitra et al., 2017).

2.3. Hepar

2.3.1. Fisiologi Hepar

Hepar merupakan organ metabolik terpenting dan terbesar dalam tubuh manusia. Peran hati dalam sistem pencernaan adalah sekresi garam empedu yang membantu pencernaan dalam penyerapan lemak. Hepar juga melakukan fungsi selain pencernaan, yaitu:

- a. Sekresi garam empedu yang membantu pencernaan lemak dan penyerapannya
- b. melakukan proses metabolis ketiga kategori nutrien (karbohidrat, protein, dan lemak) setelah zat tersebut diserap oleh saluran cerna.
- c. Mendetoksifikasi atau menguraikan zat sisa dari tubuh dan hormon serta obat atau senyawa asing.
- d. Membentuk protein plasma, termasuk protein untuk pembekuan darah dan mengangkut hormon steroid serta tiroid dalam kolesterol darah.
- e. Menyimpan glikogen, lemak, besi, tembaga, serta vitamin.
- f. Mengaktifkan vitamin D (dilakukan bersama ginjal).
- g. Menyekresikan hormon trombopoietin, hepsidin, dan faktor pertumbuhan mirip insulin-1.
- h. Memproduksi protein fase akut yang penting dalam inflamasi.

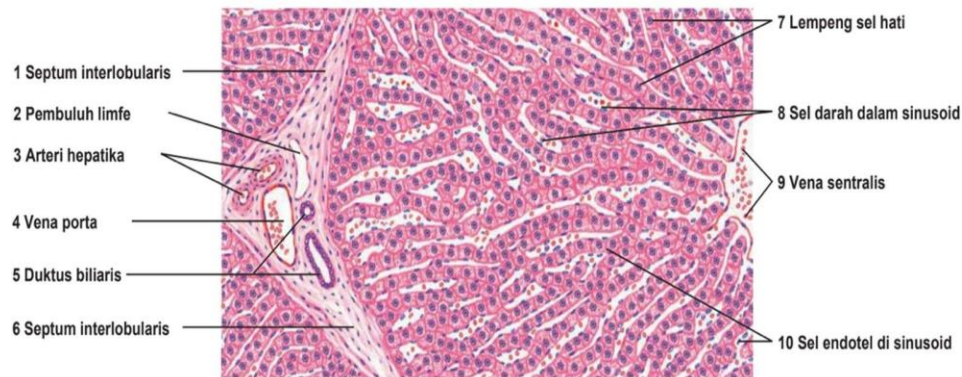
- i. Mengeluarkan bakteri dan sel darah merah yang sudah tua, akibat adanya makrofag.
- j. Menyekresikan kolesterol dan bilirubin (Sherwood, 2014).

Hati dapat mendetoksifikasi darah dari bahan yang berasal dari usus ataupun bagian tubuh lain. Sebagian dari fungsi ini bersifat fisik-bakteri serta partikel lain dan dijaring serta diuraikan oleh sel kupffer yang memiliki letak strategis. Reaksi sisanya bersifat biokimiawi dan diperantarai oleh sejumlah besar enzim sitokrom P450 yang diekspresikan di hepatosit. Enzim ini mengubah xenotobiotika dan toxin menjadi metabolit inaktif yang kurang lipofilik. Pada reaksi detoksifikasi dibagi menjadi fase I (oksidasi, hidrosilasi, dan reaksi lain yang diperantarai sitokrom P450) dan fase II (esterifikasi) (Barrett et al., 2014).

2.3.2. Histologi Hepar

Hati adalah salah satu organ pencernaan terbesar dan terletak di posisi yang sangat strategis. Pada sediaan histologis, hati memperlihatkan unit-unit yang heksagonal berulang dinamai lobulus hepatikus (hati). Pada bagian tengah tiap-tiap lobulus terdapat vena sentral yang dikelilingi oleh pancaran lempeng sel hati yang disebut hepatosit dan sinusoid pembuluh darah ke arah perifer. Di perifer, jaringan ikat sekitar mengandung kanalis porta, juga disebut area porta atau trias porta, tempat cabang arteri hepatica,

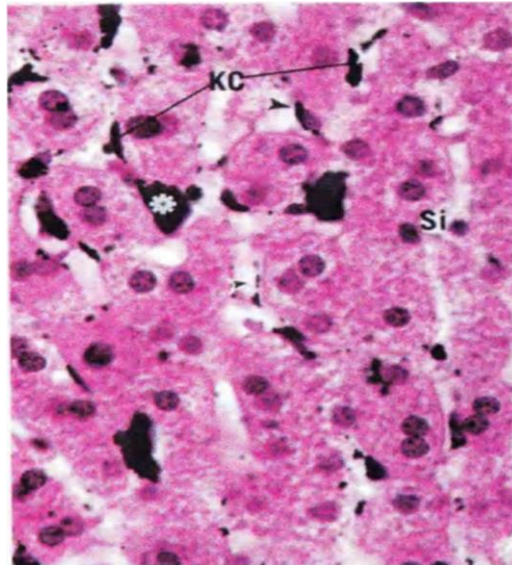
vena porta hepatis, duktus biliaris, dan pembuluh limfe ditemukan (Gambar 2.2) (Eroschenko, 2013).



Gambar 2.2

Kanalikulus biliaris di lobus hati: sediaan asam osmium. Pulasan: HE.
Pembesaran kuat (Eroschenko, 2013).

Sel parenkim hati disebut hepatosit yang mampu melakukan fungsi hati. Sel- sel hati dapat mengabsorpsi zat racun dan hasil pencernaan, dimana sel hati akan membuang racun tersebut dan disimpan untuk digunakan kembali. Selain itu, hepatosit juga mampu melepaskan berbagai molekul biosintetik ke dalam aliran darah untuk digunakan di seluruh tubuh. Kemudian benda-benda asing akan difagosit oleh sel kupffer dalam hati. Sel kupffer merupakan suatu makrofag yang berasal dari monosit. Sel kupffer tersebar di antara sel endotel pembatas sinusoid dan terlihat lebih besar dari sel-sel epitel serta dapat dikenali oleh adanya bahan yang difagosit di dalamnya (gambar 2.3) (Gartner & James, 2012).



Gambar 2.3

Sel kupffer pada hati. Paraffin section. X 540 (Gartner & James, 2012).

Fungsi fisiologi hati salah satunya adalah metabolisme dimana hati terdiri oleh lobulus heksagonal kecil yang berorientasi disekitar vena sentral sehingga mendukung fungsi metabolisme. Darah mengalir dari arteri hepatica dan vena porta melalui sinusoid yang dibentuk oleh lembaran paralel atau tali hepatosit dan endotel yang terputus-putus. Dari sinusoid, hepatosit bertemu darah vena campuran yang berasal dari saluran pencernaan dan arteri perifer kemudian memetabolisme karbohidrat, asam amino dan lemak, serta mendetoksifikasi produk limbah endogen (Tajiri, 2013).

2.4. Histopatologi Hepar Akibat Paparan Timbal

2.4.1. Pengukuran Biomarker Fungsi Hati

Peningkatan kadar serum AST umumnya diamati pada keadaan cedera hepatoseluler akut. Serum AST dianggap sebagai indikator spesifik adanya cedera hepatosit karena memiliki konsentrasi yang rendah pada jaringan selain hati. Sedangkan serum GGT umumnya digunakan sebagai penanda stres oksidatif dan penyakit hati. Timbal dapat menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS) yang bertanggung jawab terhadap stres oksidatif. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa paparan logam berat meningkatkan produksi ROS dan mempromosikan produksi peroksida yang mengakibatkan kerusakan membrane sel. Peningkatan ROS terjadi karena timbal mengikat kelompok *SH glutathione* (GSH) sehingga mengurangi aktivitas antioksidan. Sandhir dan Gill dan Omobowale et al. mengamati bahwa penipisan GSH dan aktivitas pertahanan antioksidan berkurang secara signifikan pada tikus yang terpapar timbal (Kim et al., 2021).

Penelitian oleh (Chen et al., 2019) menggunakan tikus Sprague-Dawley (SD) betina yang berumur delapan minggu, diberikan paparan timbal asetat 500ppm selama 60 hari menghasilkan bahwa berdasarkan tes fungsi hati, kadar *alanine transaminase* (ALT), *aspartate aminotransferase* (AST), *alkaline phosphatase* (ALP), dan total bilirubin (TB) serum, kelompok yang

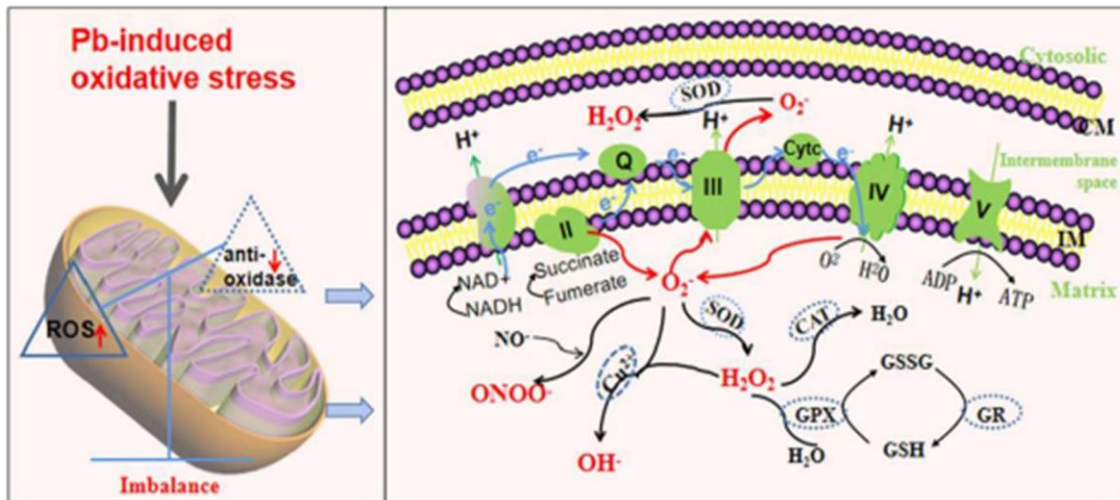
terpapar dengan timbal asetat meningkat secara signifikan dibanding dengan kelompok kontrol. ($p < 0,01$). Hal tersebut menunjukkan bahwa paparan timbal asetat dapat mengakibatkan hepatotoksisitas.

2.4.2. Stres Oksidatif

Timbal sebagai polutan logam berat beracun dapat mempengaruhi berbagai jaringan pada tubuh manusia dan paparan jangka panjang dapat mengakibatkan gangguan neurologis, cedera hati, penyakit kardiovaskular, osteoporosis, dan kanker. Inhalasi, penyerapan melalui kulit, konsumsi makanan atau minuman yang terkontaminasi oleh timbal, merupakan rute umum pada keracunan timbal. Kontaminasi timbal diperkirakan menyebabkan 540.000 kematian setiap tahunnya dan 26 juta orang berisiko keracunan. Studi eksperimental menunjukkan bahwa paparan timbal dosis rendah dapat memicu cedera hati pada hewan pengerat. Sifat ionik timbal mengakibatkan stres oksidatif serta berkurangnya antioksidan seluler merupakan penyebab utama toksisitas timbal (Alhusaini et al., 2019).

Stres oksidatif merupakan ketidakseimbangan antara pembentukan radikal bebas dan sistem detoksifikasi dan perbaikan pada suatu organisme. Stres oksidatif mengacu pada reaksi radikal berantai yang menyebabkan kerusakan struktural dan fungsional DNA, protein, lipid, dan makro molekul biologis lainnya. Terjadinya stres oksidatif yang disebabkan oleh timbal diakibatkan

karena agregasi berlebihan dari ROS terutama anion superperoksida, hidrogen peroksida, radikal hidroksil, dan oksigen tunggal. Timbal dapat menghambat *aminolevulinic acid dehydrase* (ALAD) dan heme sintetase selama terjadinya sintesis heme. Hal tersebut mengakibatkan akumulasi asam aminolevulinic (ALA) yang berlebihan dan digabungkan dengan oksihemoglobin menghasilkan ROS. Selain itu, timbal memiliki pengaruh signifikan terhadap berbagai enzim antioksidan karena timbal dapat bergabung dengan seng dan enzim antioksidan dalam sel dan menggantikan ion logam dalam enzim antioksidan yang bergantung pada logam tersebut mengakibatkan berbagai enzim antioksidan seperti SOD, GR, GSH-Px, dan GST berkurang. Timbal juga dapat menyebabkan inaktivasi *glutathione* dengan cara berikatan dengan gugus sulfhidril pada GSH. Semua hal tersebut dapat menyebabkan ketidakseimbangan redoks dalam sel dan menghasilkan sejumlah besar radikal bebas (gambar 2.4) (Li et al., 2021).



Gambar 2.4

Pembentukan ROS di mitokondria selama stres oksidatif akibat diinduksi timbal

(Li et al., 2021)

Timbal yang masuk ke dalam tubuh akan memicu terjadinya stress oksidatif dengan menimbulkan ketidak seimbangan dalam sel yaitu terjadinya peningkatan ROS dan penurunan kadar enzim antioksidan.

2.4.3. Perubahan Histologi

Hepar merupakan jaringan metabolisme yang melindungi sistem fisiologis tubuh dari kerusakan akibat paparan zat kimia berbahaya. Paparan timbal yang masuk ke dalam tubuh mampu merusak fungsi sistem biologis dengan mengubah interaksi antara molekul dan sinyal sel. Timbal menginduksi kerusakan hati melalui konsumsi sistem antioksidan, meningkatkan stres oksidatif sel, dan merangsang ekspresi sitokin proinflamasi. Hal tersebut menyebabkan pembesaran hati pada kasus ringan dan sirosis hati serta nekrosis. Sejumlah besar data menunjukkan bahwa timbal

menyebabkan hepatotoksisitas yang dimanifestasikan oleh peningkatan serum transaminase dan laktat dehidrogenase serta penurunan protein total. Pada gambaran histopatologi diamati deformasi struktural lobular hati, degenerasi lemak hepatosit, vakuola lebih banyak, gangguan struktural *hepatic cords*, batas sel kabur, hiperemia dan nekrosis masif, dan nekrosis parah hepatosit di daerah vena sentral serta daerah portal (Li et al., 2021a).

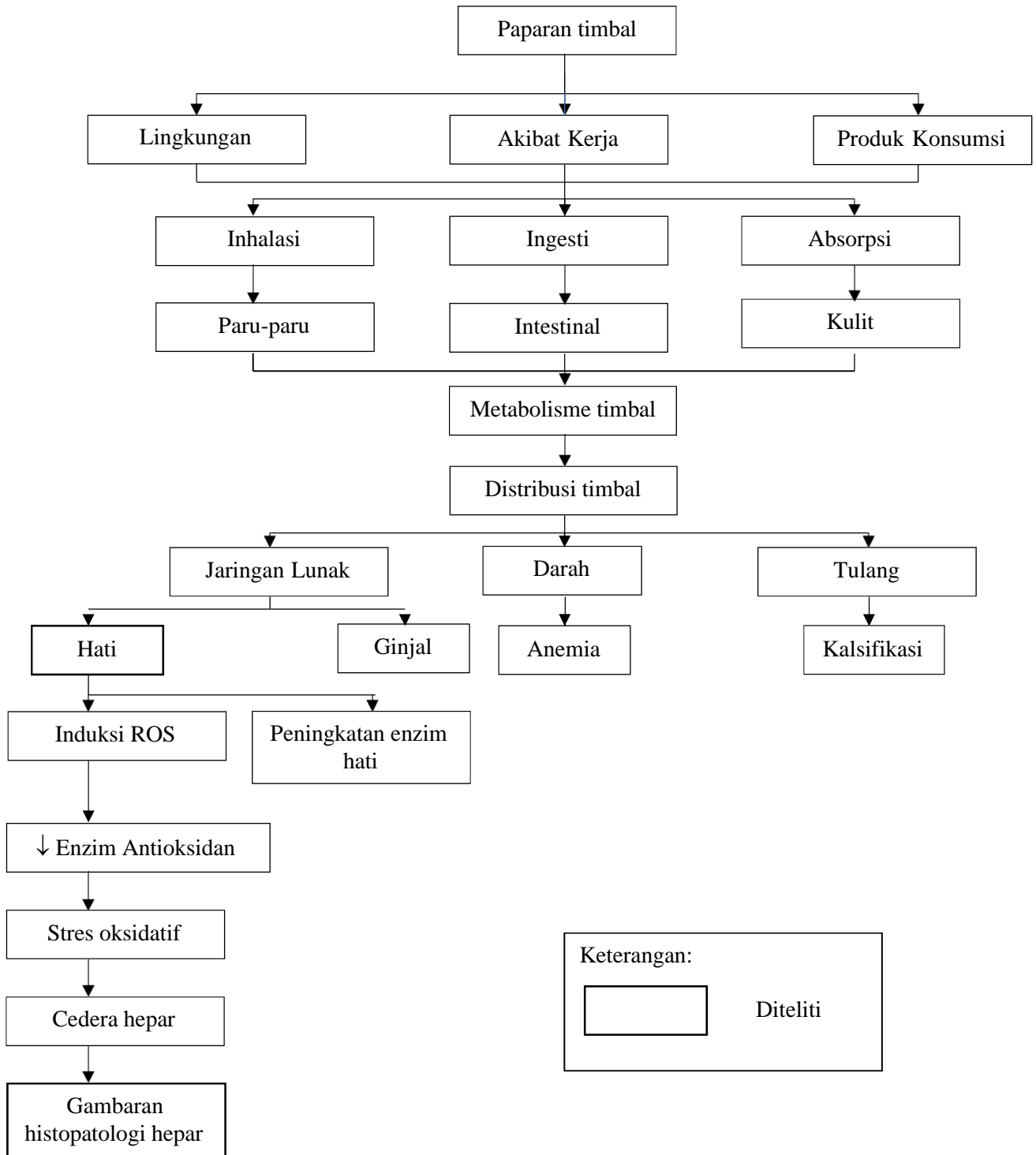
Pada organ hewan dan manusia yang terpapar oleh timbal, hati dianggap sebagai organ penyimpan timbal kedua, diikuti oleh ginjal. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa timbal menyebabkan peroksidasi lipid hati (LPO) dan pengurangan *glutathione* (GSH) serta penghancuran sistem pertahanan antioksidan yang merupakan alasan utama cedera hati yang diinduksi timbal (Chen et al., 2019).

Pada penelitian Chen et al., (2019) timbal yang terakumulasi dalam hati akan menyebabkan cedera hati karena timbal dapat menginduksi ROS untuk menyerang organ target dan menurunkan kadar enzim antioksidan. GSH merupakan salah satu antioksidan di hati yang merupakan pusat detoksifikasi. Dalam penelitian tersebut, tingkat aktivitas GSH-Px pada kelompok yang terpapar timbal menurun, karena sintesis GSH diatur oleh GSH-Px oleh karena itu GSH juga menurun. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa paparan timbal menyebabkan stres oksidatif pada hati. Secara histologis struktur hati tikus hancur setelah 60 hari terpapar timbal.

Terdapat banyak hepatosit yang rusak dan kehilangan bentuk normalnya.

Pada penelitian Alhusaini et al., (2019) pada 30 ekor tikus wistar jantan dengan berat 180-190 gram yang menerima timbal menunjukkan disfungsi hati dan cedera hati yang ditunjukkan oleh adanya peningkatan kadar serum ALT, AST, dan *lactate dehydrogenase* (LDH) Bersamaan dengan adanya perubahan histopatologi. Peningkatan ALT dan AST terjadi pada serum tikus yang menerima timbal asetat pada dosis 50mg/kg selama tujuh hari atau dengan 0,4% timbal asetat dalam air minum selama delapan minggu. Dalam kedua penelitian timbal asetat mengakibatkan cedera jaringan yang dimanifestasikan oleh proliferasi jaringan fibrosa dan kongesti pembuluh darah portal. Serta pada gambaran histologi terdapat degenerasi hati masif dan peningkatan kolagen di hati tikus yang terpapar oleh timbal.

BAB III
KERANGKA KONSEP



Berdasarkan tinjauan pustaka yang ada maka dapat disusun sebuah kerangka konsep, paparan timbal dapat masuk ke dalam tubuh manusia yang berasal dari lingkungan, paparan timbal akibat kerja, dan timbal yang berada pada produk konsumsi. Paparan timbal yang berasal dari lingkungan dapat diperoleh dari polusi udara akibat pembakaran bensin yang mengandung timbal. Masuknya timbal ke dalam tubuh juga dapat terjadi melalui konsumsi makanan atau minuman yang tercemar oleh timbal (Balali-Mood et al., 2021).

Sebagian besar timbal disimpan di hati dan sebagian kecil di ginjal. Kadar timbal yang tinggi di dalam darah dapat mengakibatkan anemia terutama pada anak-anak. Sedangkan timbal yang tersimpan dalam tulang akan mengakibatkan kalsifikasi (Charkiewicz & Backstrand, 2020).

Penumpukan timbal dalam hati dapat menghambat *aminolevulinic acid dehydrase* (ALAD) dan heme sintetase selama terjadinya sintesis heme. Hal tersebut mengakibatkan akumulasi asam aminolevulinic (ALA) yang berlebihan dan digabungkan dengan oksihemoglobin menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS) yang mengakibatkan ketidakseimbangan antara pembentukan radikal bebas dan sistem detoksifikasi. Hati merupakan organ metabolisme yang melindungi sistem fisiologis dari kerusakan oleh racun eksogen. Timbal mampu menginduksi

kerusakan hati melalui konsumsi antioksidan, meningkatkan stres oksidatif, dan merangsang ekspresi sitokin proinflamasi, menyebabkan pembesaran hati pada kasus ringan dan sirosis hati serta nekrosis pada kasus yang lebih parah (Li et al., 2021)

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1. Desain Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan merupakan penelitian deskriptif analitik. Penelitian yang dilakukan menggunakan metode *systematic literature review* atau review artikel terstruktur.

4.2. Sumber Data

Data yang digunakan adalah data sekunder. Dimana data sekunder merupakan data yang diperoleh bukan dari pengamatan langsung, melainkan diperoleh dari hasil penelitian terdahulu. Sumber data sekunder berupa artikel publikasi ilmiah atau jurnal (non- cetak yang didapatkan secara *online*). Sumber data yang diperoleh berasal dari jurnal yang terindeks Q1-Q3 scopus dalam lima tahun terakhir. Jurnal didapatkan dari mesin pencarian *PubMed*, *Google Scholar*, dan *Science Direct*.

4.3. Populasi, Sampel

4.3.1. Populasi

Polulasi pada penelitian adalah jurnal nasional dan internasional yang berkaitan dengan judul penelitian.

4.3.2. Sampel

Sampel pada penelitian adalah 10 artikel penelitian nasional maupun internasional yang berkaitan dengan judul penelitian. Artikel penelitian yang terpilih tersebut telah masuk dan sesuai dengan kriteria inklusi pemilihan jurnal.

4.3.3. Kriteria Pemilihan (Inklusi dan Eksklusi)

Kriteria Inklusi

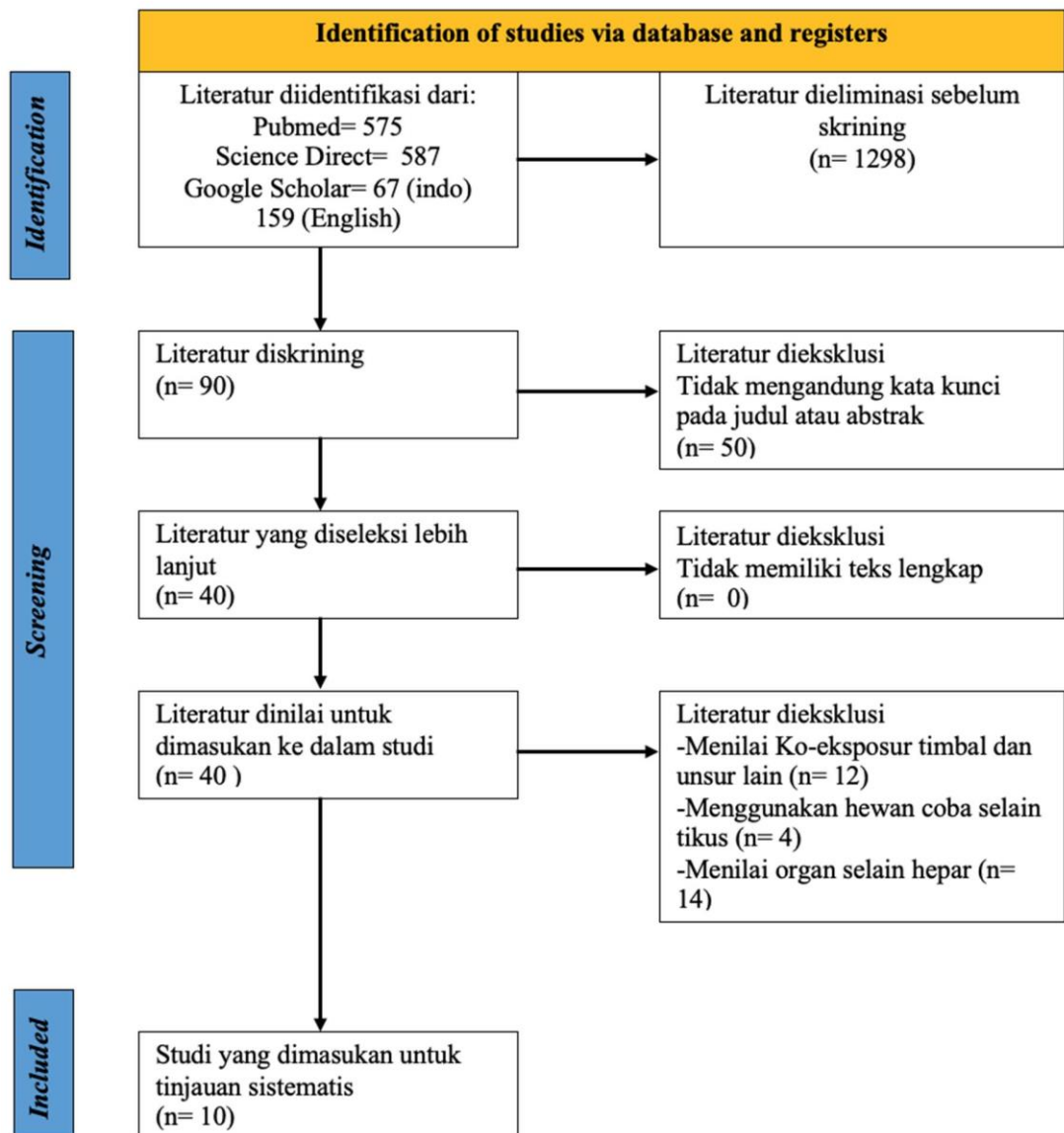
- Literatur nasional maupun internasional.
- Literatur yang membahas topik yang sesuai dengan judul penelitian.
- Literatur yang terindeks scopus.
- Literatur terbaru dalam 5 tahun terakhir (2017-2022).
- Literatur dengan hewan coba tikus

Kriteria Eksklusi

- Literatur dalam bentuk editorial, *literature review*, *systematic review*, dan literatur yang hanya berisi *abstracts*.
- Literatur dengan identitas tidak lengkap
- Literatur yang membahas topik paparan multipel toksik (campuran zat toksik lain seperti arsenik).

4.4. Prosedur Pengumpulan Literatur

Pengumpulan literatur yang ditemukan dan literatur yang digunakan dalam tinjauan literatur ini dicatat menggunakan *Preffered Reporting Items for Systematic Review and Meta- Analyses 2020* (PRISMA 2020).



Alur *Preffered Reporting Items for Systematic Review and Meta- Analyses 2020* (PRISMA 2020).

Pencarian data yang digunakan dalam penelitian menggunakan mesin pencarian PubMed, Google Scholar, dan Science Direct. Pada tabel 4.1 memuat kata kunci yang digunakan untuk pencarian jurnal. Berdasarkan hasil pencarian, ditemukan sebanyak 575 jurnal berasal dari *Pubmed*, 587 jurnal berasal dari *Science Direct*, dan 226 jurnal berasal dari *Google Scholar* dimana 159 jurnal berbahasa Inggris dan 67 jurnal berbahasa Indonesia. Sebanyak 1298 dieliminasi karena bukan merupakan jurnal lengkap (literatur berupa abstrak, tesis atau skripsi, dan poster). Literatur yang diskriming sebanyak 90 jurnal dan sebanyak 50 jurnal dieksklusi karena pada judul atau abstrak tidak mengandung kata kunci yang diinginkan dalam pencarian. 40 literatur diseleksi lebih lanjut dan dinilai untuk dimasukkan ke dalam studi. Sebanyak 30 jurnal dieksklusi karena menilai ko-eksposure selain paparan timbal, menggunakan hewan coba selain tikus pada penelitian, dan menilai organ lain selain hepar. Sehingga terdapat sebanyak 10 literatur digunakan dalam tinjauan sistematis yang telah terindeks *scopus* Q1-Q3 dan literatur publikasi lima tahun terakhir.

Tabel 4.1 Kata kunci yang digunakan untuk pencarian literatur

Database	Kata Kunci
Pubmed	(((((((((lead exposure[Text Word] OR lead toxicity[Text Word]) OR lead poisoning[Text Word]) OR "lead poisoning"[MeSH Terms]) OR lead induced[Text Word]) OR plumbism[Text Word]) OR "lead poisoning"[MeSH Terms]) AND (((rat[Text Word] OR "rats"[MeSH Terms]) OR rats[Text Word]) OR "rats"[MeSH Terms]) AND (((hepar[Text Word] OR "liver"[MeSH Terms]) OR liver[Text Word]) OR "liver"[MeSH Terms])) AND (((histopathology[Text Word] OR "pathology"[MeSH Terms]) OR histopathologies[Text Word]) OR histopathological[Text Word]) AND ("2017/02/25"[PDat] : "2022/02/23"[PDat])
Science Direct	Lead exposure to histopathological of rat's liver
Google Scholar	"Lead exposure" AND "Histopathological" AND "Rats Liver" "Paparasi timbal" AND "Histopatologi" AND "Hepar tikus"

4.5. Analisis Kualitas Data

Untuk dapat menjawab pertanyaan yang telah diajukan, kajian sistematis ini menggunakan kriteria *population*, *intervention*, *comparison*, dan *outcome* (PICO) dalam pemilihan literatur.

Tabel 4.2 Penjabaran PICO sebagai kata kunci analisis kualitas data

PICO	Kata kunci
<i>Population</i>	"Rat" OR "Rats" OR "Tikus"
<i>Intervention</i>	"Lead Exposure" OR "Lead toxicity" OR "Lead poisoning" OR "Lead induced" OR "Paparasi timbal" OR "Plumbism"
<i>Comparison</i>	-
<i>Outcome</i>	Gambaran histopatologis hepar tikus

BAB V
HASIL PENELITIAN

Hasil Sintesis Data

No.	Penulis dan tahun terbit	Negara	Kualitas jurnal	Metodologi	Judul	Ringkasan/ hasil temuan
1.	Ahmed Shaaban Abd Elrasoul, Ahmed Abdelmoniem Mousa, Sahar Hassan Orabi, Mostafa Abd El- Gaber Mohamed, Shaban M. Gad- Allah, Rafa Almeer, Mohamed M. Abdel Daim, Shaden A. M.	Mesir	Q2	Menggunakan 60 ekor tikus wistar albino jantan yang diberikan timbal asetat (100mg/kgBB) secara oral selama 60 hari.	<i>“Antioxidant, Anti-inflammatory, and Anti-Apoptotic Effects of Azolla pinnata Ethanolic Extract Against Lead-Induced Hepatotoxicity in Rats”</i>	Pembuluh darah yang tersumbat, area nekrosis koagulatif, infiltrasi sel mononuklear, aktivasi dan proliferasi sel Kupffer.

	Khalifa, Hesham R. El- Seedi, Mabrouk Attia Abd Eldaim Antioxidants; 2020; Vol. 9; No. 8; p. 1014					
2.	Hussain Almasmoum, Bassem Refaat, Mazen M. Ghaith, Riyad A. Almaimani, Shakir Idris, Jawwad Ahmad, Abdelghany H. Abdelghany, Mohammad A. BaSalamah,	Saudi Arabia	Q1	24 ekor tikus jantan berumur 12 minggu dengan berat badan 180-220 diberikan timbal asetat 1000mg/L selama empat minggu.	<i>“Protective Effect of Vitamin D against Lead Induced Hepatotoxicity, Oxidative Stress, Immunosuppressive and Calcium Homeostasis Disorders in Rat”</i>	Pelebaran vena sentral, saluran portal, dan ruangan sinusoidal serta hepatosit berinti yang nekrotik.

	Mohamed El-Boshy Environmental Toxicology and Pharmacology; 2019; Vol. 72; p. 103246					
3.	Ahlam Alhusaini, Laila Fadda, Iman H. Hasan, Enas Zakaria, Abeer M. Alenazi, and Ayman M. Mahmoud	Saudi Arabia	Q2	Menggunakan tikus wistar jantan dengan berat 180-190g diberikan 50mg/kg Pb asetat intraperitoneal. Perlakuan tersebut diberikan selama tujuh hari.	<i>“Curcumin Ameliorates Lead-Induced Hepatotoxicity by Suppressing Oxidative Stress and Inflammation, and Modulating Akt/GSK-3β Signaling Pathway”</i>	Area fokus degenerasi masif dan peningkatan deposisi kolagen pada tikus yang terpapar timbal asetat.

	Biomolecules; 2019; Vol. 9; No. 11; p. 703					
4.	Wafa A. AL-Megrin, Afrah F. Alkhuriji, Al Omar S. Yousef, Dina M. Metwally, Ola A. Habotta, Rami B. Kassab, Ahmed E. Abdel Moneim, and Manal F. El-Khadragy Antioxidants; 2019; Vol. 9; No. 1; p. 10	Saudi Arabia	Q2	Menggunakan 28 tikus wistar albino jantan diberikan timbal asetat 20mL/kg/hari secara intraperitoneal selama tujuh hari.	<i>“Antagonistic Efficacy of Luteolin against Lead Acetate Exposure-Associated with Hepatotoxicity is Mediated via Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Anti-Apoptotic Activities”</i>	Hepatosit terdegenerasi dan bervakuolasi, bersama dengan infiltrasi neutrofil dan limfosit di sekitar area peri-portal.

5.	Ting Hu, Jiajia Song, Weiyong Zeng, Jian Li, Hongwei Wang, Yu Zhang, Huayi Sou Food and Chemical Toxicology; 2020; Vol. 143	Cina	Q1	24 tikus Sprague Dawley jantan berumur empat minggu dipapar dengan Pb melalui air minum yang mengandung Pb asetat 0,5g/L selama delapan minggu.	<i>“Lactobacillus Plantarum LP33 Attenuates Pb-Induced Hepatic Injury in Rats by Reducing Oxidative Stress and Inflammation and Promoting Pb Excretion”</i>	Hilangnya lempeng hati yang utuh, infiltrasi sel inflamasi, dan vakuolasi hepatosit serta nekrosis.
6.	Monica Shirley Mani, Manjunath B. Joshi, Rashmi R. Shetty, Venzil Lavie Dsouza, M Swathi, Shama Prasada Kabekkodu,	India	Q1	Menggunakan tikus wistar jantan umur delapan bulan dibagi menjadi empat kelompok; kelompok I merupakan kelompok kontrol, kelompok II mendapat 10mg/kgBB (Low Dose-Pb), kelompok III mendapat	<i>“Lead Exposure Induces Metabolic Reprogramming in Rat Models”</i>	Kelompok L-Pb : sedikit aktivasi sel Kupffer. Kelompok M-Pb : anisonucleosis yang menonjol, aktivasi sel Kupffer yang jarang, dan adanya infiltrat seluler limfositik. Kelompok H-Pb :

	Herman Sunil Dsouza Toxicology Letters; 2020; Vol. 335; p. 11-27			50mg/kgBB (Moderate Dose-Pb), dan kelompok IV mendapat 100mg/kgBB (High Dose-Pb) selama 30 hari.		kerusakan lobular, pembengkakan hidropik sitoplasma, anisonucleosis yang menonjol, adanya infiltrate limfosit inflamasi, dan sel Kupffer teraktivasi.
7.	Sabry M. El-Bahr, Amal M. Elbakery, Nashwa El-Gazzar, Aziza A. Amin, Saad Al-Sultan, Mohammed A. Alfattah, Saad Shousha, Sameer Alhojaily, Mohammad Shathele, Islam I.	Swiss	Q1	Menggunakan 20 ekor tikus diberi timbal asetat trihidrat 400ppm ((CH ₃ COO) ₂ Pb 3H ₂ O secara oral selama 2 minggu.	<i>“Biosynthesized Iron Oxide Nanoparticles from Petroselinum crispum Leaf Extract Mitigate Lead-Acetate-Induced Anemia in Male Albino Rats: Hematological, Biochemical and Histopathological Features”</i>	Kongesti vena portal dengan hiperplasia ringan dari epitel bilier. Area fokal nekrosis litik yang ditandai dengan hilangnya hepatosit dan digantikan oleh kumpulan leukosit mononuklear. Serta terlihat badan apoptosis pada beberapa hepatosit yang mengalami degenerasi.

	Sabeq, and Ahlam F. Hamouda Toxics; 2021; Vol 9; No. 6: 123					
8.	Biyang Liu, Huijie Jiang, Jingjing Lu, Ruiqi Baiyun, Siyu Li, Yueying Lv, Da Li, Hao Wu, Zhigang Zhang Journal of Nutritional Biochemistry;	Cina	Q1	Menggunakan tikus dengan berat (120 ± 20 g, 6-8 minggu) yang diberikan PbAc (0,05%, b/v) melalui air minum selama delapan minggu	<i>“Grape Seed Procyanidin Extract Ameliorates Lead- Induced Liver Injury Via miRNA153 and AKT/GSK-3 β/ Fyn- mediated Nrf2 Activation”</i>	Vakuolasi dan nekrosis hepatosit difus yang luas, disorganisasi parenkim, dan ditemukan infiltrasi sel inflamasi.

	2018; Vol. 52; p. 115-123					
9.	Ahmed O. Abdel-Zaher, Rasha B. Abd-ellatief, Noha A. Aboulhagag, Hanan S. M. Farghaly, Fahmy M.M. AL-Wasei Tissue and Cell; 2021; Vol. 71; p. 101511	Mesir	Q2	Menggunakan tikus wistar jantan dewasa berat 150-180g diberikan paparan timbal dengan dosis 100 mg/kg LA secara oral selama tiga bulan.	<i>“The Potential Relationship Between Gasotransmitters and Oxidative Stress Inflammation and Apoptosis in Lead-induced Hepatotoxicity in Rats”</i>	Perdarahan sinusoidal, dilatasi vena sentral, sentral nekrosis fokal hepatosit, pembengkakan sentrilobular, hiperplasia sel kupffer, dan infiltrasi leukosit.
10.	Heng Wan, Yuying Wang, Haojie Zhang, Kun Zhang, Yi Chen, Chi Chen, Wen Zhang,	Cina	Q1	Menggunakan 12 tikus Wistar jantan berusia delapan minggu diberikan paparan 0,05% b/v larutan Pb asetat selama 28 minggu.	<i>“Chronic Lead Exposure Induces Fatty Liver Disease Associated with the Variations of Gut Microbiota”</i>	Degenerasi vakuolar hati yang signifikan dan akumulasi tetesan lipid pada hati tikus.

Fangzheng Xia, Ningjian Wang, Yingli Lu Ecotoxicology and Environmental Safety; 2022; Vol. 232; p. 113257					
--	--	--	--	--	--

BAB VI

PEMBAHASAN

Timbal dapat memengaruhi berbagai jaringan tubuh manusia dengan paparan jangka panjang terkait dengan gangguan neurologis, cedera hati, penyakit kardiovaskular, osteoporosis, dan kanker. Inhalasi, penyerapan timbal melalui kulit, dan melalui konsumsi makanan atau air yang terkontaminasi adalah rute umum keracunan timbal. Keracunan timbal diperkirakan menyebabkan 540.000 kematian setiap tahunnya dan sebanyak 26 juta orang berisiko keracunan. Studi eksperimental telah menunjukkan bahwa paparan timbal dosis rendah memicu cedera hati pada hewan pengerat. Sifat ionik timbal, stres oksidatif, dan berkurangnya antioksidan seluler adalah penyebab utama yang mendasari toksisitas timbal. Timbal dapat menggantikan mono kation dan divalent dalam enzim protein lain yang akan mengakibatkan metabolisme sel, aktivitas enzim, jalur sinyal dan transportasi ionik terganggu. Selain itu, timbal memprovokasi cedera oksidatif dengan memicu produksi *Reactive Oxygen Species (ROS)* (Alhusaini et al., 2019).

Timbal menginduksi kerusakan hati dengan menurunkan sistem antioksidan, meningkatkan stres oksidatif seluler dan stimulasi sitokin proinflamasi. Timbal adalah penghambat kuat aktivitas CAT (*Catalase*) dengan mengganggu faktor kuncinya (besi) dan gugus tiol, yang merupakan produsen aktivitas enzim dan menghasilkan peningkatan radikal superoksida (O_2^-). Selanjutnya timbal menghambat sistem enzim antioksidan (SOD,

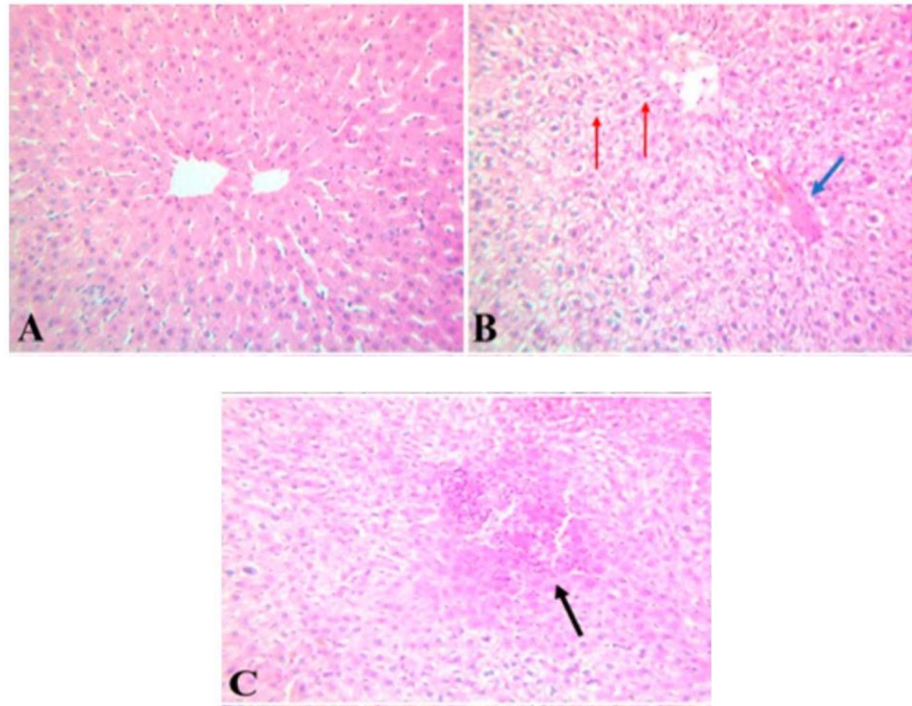
GPx) dengan mengganti faktor kunci enzim (*Zinc*) (Almasmoum et al., 2019).

IL-1 β , TGF- β , dan TNF- α memiliki peran penting dalam induksi peradangan dan perkembangan fase inflamasi yang menghasilkan mediator inflamasi sehingga mengakibatkan peningkatan stres oksidatif dan kerusakan sel. Ada korelasi langsung antara TNF- α , konsentrasi hati, dan hepatotoksisitas yang diinduksi timbal. Kerusakan hati pada tingkat histologis pada penelitian (Almasmoum et al., 2019) dalam uji tunnel menunjukkan peningkatan sel apoptosis.

Timbal asetat menginduksi cedera hati tikus eksperimental melalui induksi stres oksidatif karena terjadinya ketidakseimbangan antara radikal bebas dan sistem pertahanan antioksidan. Radikal bebas yang dapat merusak organ vital, termasuk hati. Mekanisme tersebut melalui pengurangan aktivitas enzim antioksidan dan meningkatkan peroksidasi lipid (Elrasoul et al., 2020).

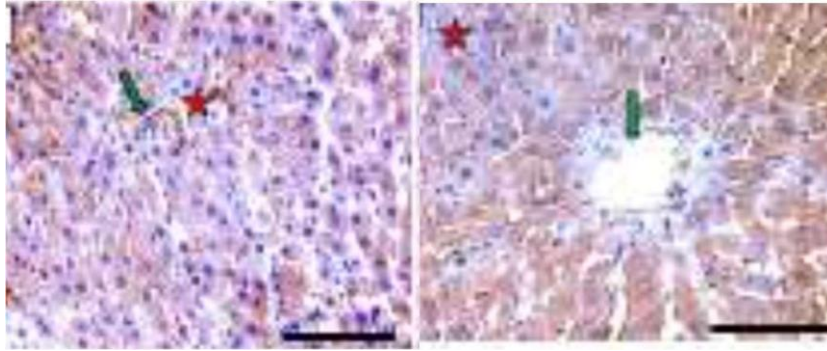
Paparan timbal dapat mengakibatkan berbagai perubahan patologis dari jaringan hepar tikus. Secara mikroskopis terjadi perubahan struktur normal dari sel hepar tikus yang terpapar oleh timbal. Dalam penelitian (Elrasoul et al., 2020) dengan menggunakan tikus wistar albino jantan yang diberi timbal asetat 100mg/kgBB secara oral selama 60 hari memperlihatkan jaringan hepar tikus yang terpapar timbal mengalami perubahan patologis yang direpresentasikan dengan pembuluh darah yang sangat padat, perubahan degeneratif pada parenkim hati, beberapa area nekrosis

koagulatif, serta terdapat infiltrasi sel mononuklear dan proliferasi sel kupffer (gambar 6.1 B,C) (Elrasoul et al., 2020).



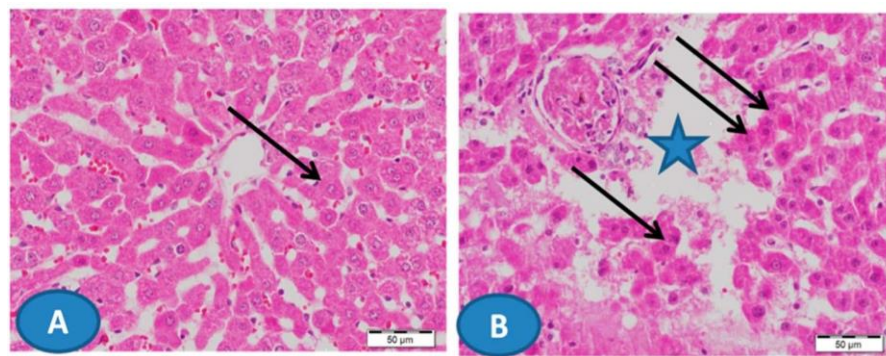
Gambar 6.1. Fotomikrograf bagian jaringan hati dari kelompok yang berbeda diwarnai dengan hematoxylin- eosin (HE). (A) Jaringan hati dari tikus kontrol menunjukkan struktur jaringan hati normal; (B,C) Jaringan hati tikus menunjukkan penyumbatan pembuluh darah (panah biru), nekrosis koagulatif (panah hitam), infiltrasi sel mononuklear, serta aktivasi dan proliferasi sel kupffer (panah merah) (Elrasoul et al., 2020).

Almasmoum *et al.* (2019) melakukan penelitian terhadap tikus jantan dewasa yang menerima timbal asetat selama empat minggu dalam air minumnya (1000mg/L). Dalam penelitian tersebut, timbal yang terakumulasi dalam hepar tikus menyebabkan gangguan fungsi hepar. Timbal menginduksi kerusakan hati dengan menurunkan sistim antioksidan dan meningkatkan stres oksidatif seluler, dan stimulasi sitokin proinflamasi. Toksisitas timbal juga secara drastis menginduksi apoptosis dan nekrosis hepatosit (gambar 6.2) (Almasmoum et al., 2019).



Gambar 6.2. Area jaringan hati yang mengalami kerusakan (kiri); Pelebaran vena sentral (kanan) (Almassmoum et al., 2019).

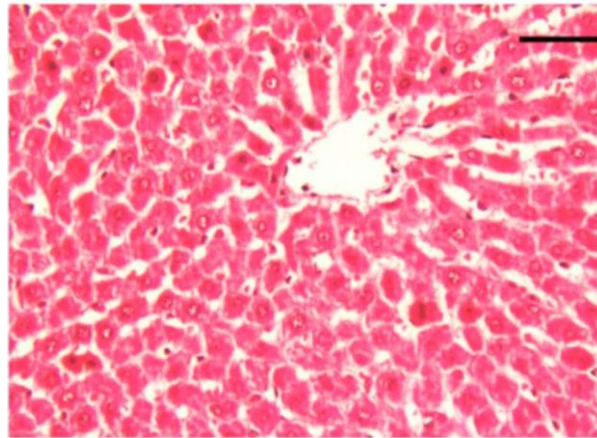
Tikus yang menerima timbal asetat menunjukkan disfungsi hati yang dibuktikan dengan peningkatan kadar serum ALT, AST, dan LDH bersama dengan perubahan histopatologi. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Alhusaini *et al.* (2019) dengan menggunakan tikus wistar jantan yang diberikan timbal asetat sebanyak 50mg/kgBB secara intraperitoneal selama tujuh hari, cedera jaringan yang diinduksi dengan timbal dimanifestasikan oleh proliferasi jaringan fibrosa dan kongesti pembuluh darah portal. Dalam pemeriksaan histologi juga ditemukan area fokus degenerasi hati masif serta peningkatan deposisi kolagen pada hati tikus hewan coba (gambar 6.3) (Alhusaini et al., 2019).



Gambar 6.3. fotomikrograf jaringan hepar yang diwarnai dengan hematoxylin- eosin (HE). (A) Jaringan hepar tikus kontrol yang menunjukkan gambaran hepar normal dengan

hepatosit dan sinusoid darah yang normal; **(B)** Jaringan hepar tikus yang menerima timbal asetat menunjukkan area degenerasi masif (tanda bintang) serta banyak hepatosit yang mengalami degenerasi (tanda panah) (Alhusaini et al., 2019b).

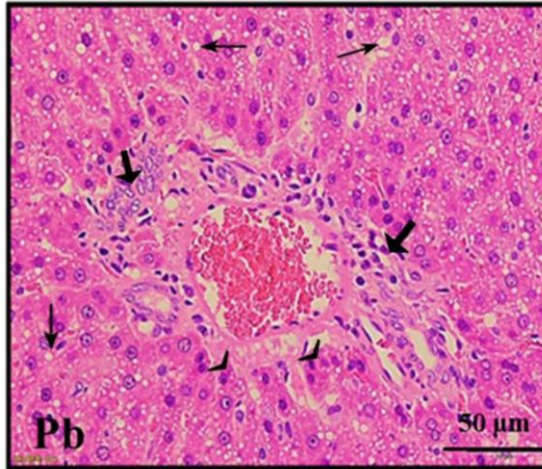
Dalam penelitian yang dilakukan oleh AL-Megrin *et al.* (2019) dengan menggunakan tikus wistar jantan dengan berat 180-220g yang diberikan timbal asetat 20mg/kgBB secara intraperitoneal selama tujuh hari, terjadi peningkatan marker penanda kerusakan hati yaitu ALT, AST, dan bilirubin total serta kerusakan hepar yang diamati secara histologis. Tikus yang terpapar timbal asetat menunjukkan sel-sel hepar nekrotik dengan hepatosit perifer yang terdegenerasi dan bervakuol, infiltrasi neutrofil dan limfosit di sekitar area peri-portal (gambar 6.4) (AL-Megrin et al., 2019).



Gambar 6.4. Tikus yang diberikan timbal asetat menunjukkan sel hepar nekrotik yang terkait dengan hepatosit perifer yang sangat terdegenerasi dan bervakuolasi, infiltrasi neutrofil dan limfosit disekitar area peri-portal (AL-Megrin et al., 2019).

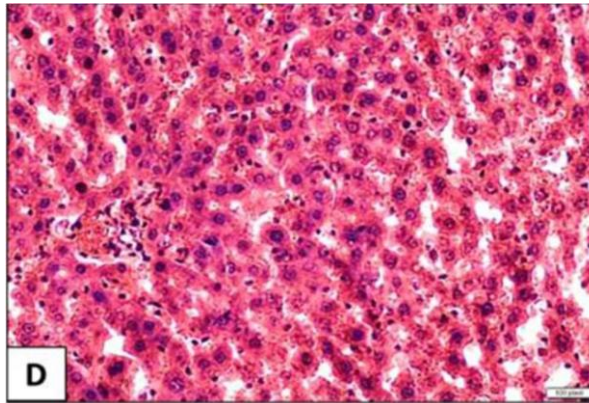
Hati dianggap sebagai target utama keracunan timbal, berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Hu *et al.* (2020) yang menggunakan tikus Sprague- Dawley yang diberikan timbal sehari sekali (0,5g/L) melalui *oral gavage* selama delapan minggu, pada analisis histopatologi hepatotoksitas yang diinduksi timbal menunjukkan bahwa hepar tikus yang dipapar dengan

timbal menunjukkan infiltrasi sel inflamasi, hepatosit yang bervakuol dan nekrosis (gambar 6.5) (Hu et al., 2020).



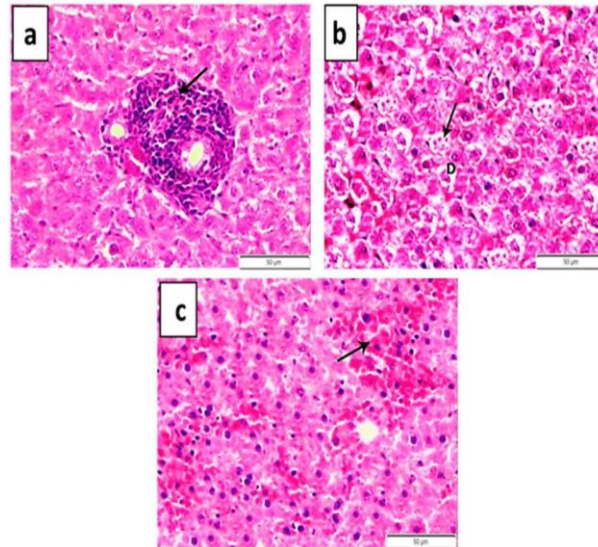
Gambar 6.5. Cedera hepar tikus yang diinduksi timbal asetat menunjukkan gambaran infiltrasi sel inflamasi, hepatosit yang bervakuol dan nekrosis (panah tipis) (Hu et al., 2020).

Hepar memiliki peran utama dalam proses detoksifikasi dan fungsinya diketahui dipengaruhi oleh toksisitas timbal. Penelitian yang dilakukan oleh Mani *et al.* (2020) terhadap gambaran histopatologis hepar tikus dengan memberikan dosis timbal tertentu seperti 10mg/kgBB (Low Pb), 50mg/kgBB (Moderate Pb), dan 100mg/kgBB (High Pb) selama 30 hari. Didapatkan bahwa tikus yang dipapar dengan timbal dosis tertinggi menunjukkan kerusakan lobular, pembengkakan hidropik sitoplasma, anisonucleosis yang menonjol, adanya infiltrat limfosit inflamasi, dan sel kupffer yang teraktivasi (gambar 6.6D) (Mani et al., 2020).



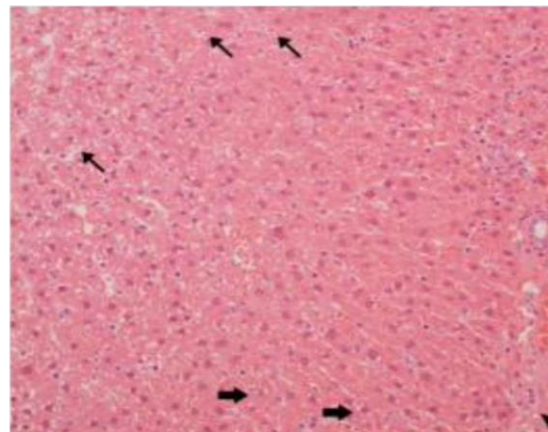
Gambar 6.6. Fotomikrograf bagian hepar yang diwarnai dengan hematoxylin- eosin (HE). (D) H- Pb (Mani et al., 2020).

El-Bahr *et al.* (2021) meneliti perubahan histopatologis hepar tikus selama delapan minggu. Tikus diberi timbal asetat 400 ppm secara oral. Pemeriksaan mikroskopis hati yang diperoleh dari tikus yang diberi timbal menunjukkan kongesti pembuluh darah hati dan sinusoid darah dengan distensi area portal dengan sel leukosit mononuclear terutama limfosit dan makrofag (gambar 7A). Selain itu, terdapat kerusakan hepatosit yang nyata dalam bentuk degenerasi hidropik difus dengan badan apoptosis pada beberapa hepatosit yang mengalami degenerasi (gambar 7B) Area multifokal dari nekrosis koagulatif hepatosit dengan inti piknotik dan perdarahan difus di parenkim hati. Area multifokal dari nekrosis koagulatif hepatosit dengan inti piknotik dan perdarahan difus di parenkim hati (gambar 7C) (El-Bahr et al., 2021).



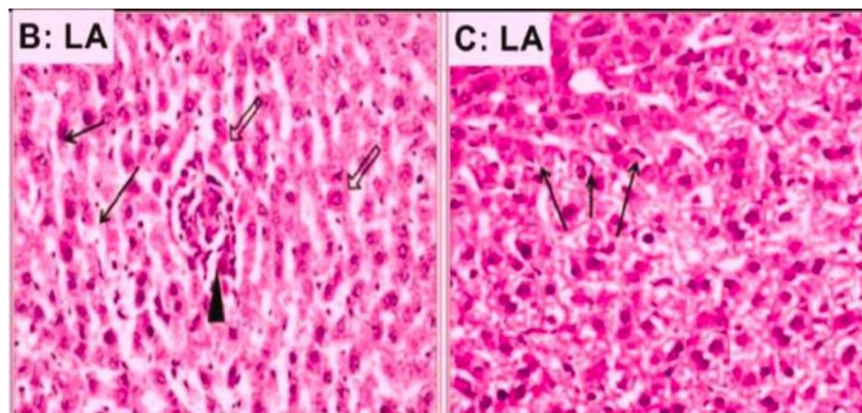
Gambar 6.7. (A) Kongesti vena portal dengan hiperplasia ringan dari epitel bilier (panah); (B) Area fokal nekrosis litik yang ditandai dengan hilangnya hepatosit dan digantikan oleh kumpulan leukosit mononuklear (panah); (C) Badan apoptosis pada beberapa hepatosit yang mengalami degenerasi (panah, $\times 1000$) (El-Bahr et al., 2021).

(Liu et al., 2018) mengamati cedera hepar yang diinduksi timbal dengan menggunakan tikus Wistar jantan (120 ± 20 g, 6-8 minggu) yang diberikan PbAc (0,05%, b/v) melalui air minum. Perubahan histologis yang menunjukkan cedera hepar berupa vakuolasi dan nekrosis hepatosit difus yang luas, disorganisasi parenkim, serta ditemukan adanya infiltrasi sel inflamasi (gambar 6.8) (Liu et al., 2018).



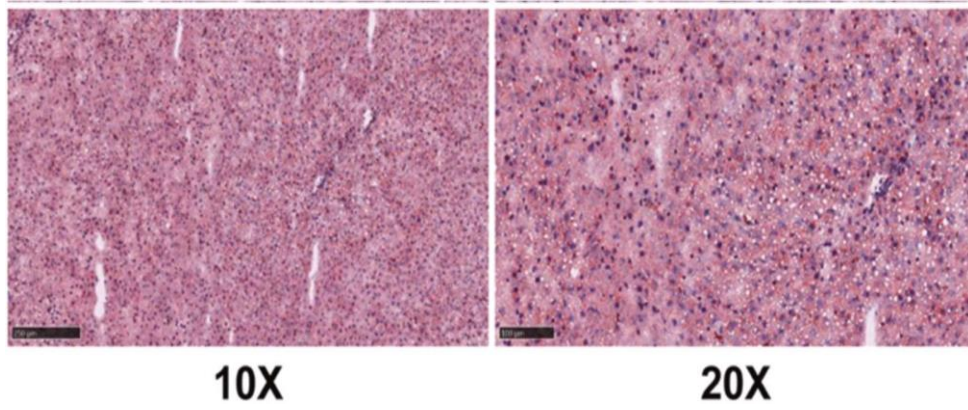
Gambar 6.8. Fotomikrograf menunjukkan perubahan histopatologi jaringan hati dievaluasi oleh H&E pewarnaan ($200\times$); batang = 100 m. Panah: infiltrasi sel inflamasi; Panah tipis: nekrosis hepatoseluler; Panah tebal: vakuolisasi hepatosit (Liu et al., 2018).

(Abdel-Zaher et al., 2021) melakukan penelitian terhadap tikus wistar jantan dewasa . Tikus diberikan timbal asetat sebanyak 100 mg/kg LA secara oral selama tiga bulan menunjukkan dilatasi dan kongesti pembuluh darah portal dengan dilatasi sedang dan kongesti vena sentral, nekrosis sedikit demi sedikit fokal hepatosit dan perubahan degeneratif fokal hepatosit. Juga, timbal menyebabkan dilatasi sinusoidal, perubahan hidropik difus dan binukleasi fokus hepatosit, hiperplasia sel kupffer dan infiltrasi sel inflamasi kronis (gambar 6.9B,C) (Abdel-Zaher et al., 2021).



Gambar 6.9. **(B)** Tikus yang diobati dengan LA menunjukkan nekrosis sepotong-potong fokal hepatosit dengan infiltrasi sel inflamasi kronis (kepala panah), dilatasi sinusoidal (panah) dan perubahan degeneratif fokus hepatosit (panah garis besar), **(C)** tikus yang diberi LA menunjukkan perubahan hidropik difus dari hepatosit (Abdel-Zaher et al., 2021).

(Wan et al., 2022) melakukan penelitian terhadap tikus wistar yang diberikan 0,05% b/v timbal melalui air minum selama 28 minggu. Berdasarkan analisis histopatologi hepar menunjukkan degenerasi vakuolar hepar yang signifikan dan akumulasi tetesan lipid pada hepar tikus hewan coba (gambar 6.10) (Wan et al., 2022).



Gambar 6.10 bagian hepar tikus yang diwarnai dengan HE. Paparan timbal selama 28 minggu menunjukkan degenerasi vakuolar hati yang signifikan. (Wan et al., 2022).

Tabel 6.1 Kerusakan tersering jaringan hepar akibat paparan timbal berdasarkan dosis dan durasi paparan

Sel hepar	Kerusakan	Dosis	Durasi	Referensi
Sinusoid Hati	Pembuluh darah padat dan sinusoid tersumbat	100 mg/KgBB per oral	60 hari	Elrasoul et al., 2020
	Perdarahan sinusoid	100 mg/kg LA per oral	3 bulan	Abdel-Zaher et al., 2021
Hepatosit	Degenerasi masif	0,05%, b/v melalui air minum	8 minggu	Liu et al.,2018
		0,05% b/v timbal melalui air minum	28 minggu	Wan et al., 2022
	Apoptosis	1000mg/L melalui air minum	4 minggu	Almasmoum et al., 2019
	Nekrosis	0,05% b/v melalui air minum	8 minggu	Liu et al.,2018
		20mg/kgBB I.p.	7 hari	AL-Megrin et al., 2019
		100 mg/kg LA secara oral	3 bulan	Abdel-Zaher et al., 2021
		0,5g/L melalui aior minum	8 minggu	Hu et al., 2020
Sel mononuklear	Infiltrasi	20mg/kgBB I.p.	7 hari	AL-Megrin et al., 2019
Sel Kupffer	Aktiv	(10mg/KgBB) I.p.	30 hari	Mani et al., 2020
	Hyperplasia	100mg/kgBB I.p.	60 hari	Elrasoul et al., 2020
		100 mg/kg LA secara oral	3 bulan	Abdel-Zaher et al., 2021
Pembuluh darah portal	Kongestif	400 ppm per oral	8 minggu	El-Bahr et al., 2021
		50mg/kg I.p.	7 hari	Alhusaini et al., 2019

Berdasarkan data penelitian pada jurnal yang telah melakukan penelitian kerusakan hepar tikus akibat paparan timbal, dapat dilihat bahwa tingkat kerusakan hepar dipengaruhi oleh durasi paparan dan dosis paparan timbal. Hal tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Mani *et al.* (2020) penelitian tersebut mengungkapkan bahwa paparan timbal dosis rendah dapat mengubah mekanisme seluler yang berfungsi sebagai mekanisme adaptif bagi sel untuk mengatasi stres oksidatif yang diinduksi timbal. Adanya infiltrat limfositik inflamasi menunjukkan adanya respon inflamasi akibat timbal. Timbal berinteraksi dengan protein jaringan interstisial hati, mengaktifkan sel Kupffer, dan mengganggu sistem pertahanan antioksidan yang mengarah pada produksi ROS (spesies oksigen reaktif) yang mengakibatkan peradangan.

Berdasarkan rute pemberian timbal pada tikus coba didapatkan hasil bahwa pemberian timbal melalui intraperitoneal lebih cepat menghasilkan kerusakan dibandingkan dengan per oral. Pemberian secara intraperitoneal dapat menghasilkan kerusakan terparah berupa nekrosis hepatik dalam waktu singkat yaitu sekitar tujuh hari (Alhusaini *et al.*, 2019). Hal ini dikarenakan Pemberian secara oral timbal pada tikus tidak mempengaruhi konsumsi makanan dan air mereka, sedangkan kelompok yang disuntik PbAc menunjukkan penurunan asupan makanan yang signifikan (Al-Megrin *et al.* 2019).

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1. Kesimpulan

1. Melalui hasil yang diperoleh dari pengolahan data penelitian, didapatkan bahwa timbal (*lead*) memiliki dampak terhadap gambaran histopatologi hepar tikus.
2. Berdasarkan dosis paparan timbal yang terkecil yaitu 0,05b/v yang setara dengan 0,05gr/L melalui air minum selama 6-8 minggu mengakibatkan kerusakan hepar tikus berupa vakuolasi dan nekrosis hepatosit difus luas, disorganisasi parenkim, dan infiltrasi sel inflamasi. Pada dosis paparan tertinggi timbal sebanyak 100mg/kgBB per oral selama 60 hari memperlihatkan pembuluh darah yang padat, perubahan degeneratif parenkim hati, area nekrosis koagulatif, infiltrasi sel mononuclear dan proliferasi sel kupffer. Paparan tercepat selama tujuh hari dengan dosis timbal 20mg/kgBB i.p. mengakibatkan kerusakan sel hepar nekrotik dengan hepatosit terdegenerasi dan bervakuol serta infiltrasi neutrofil dan limfosit di area peri-portal.
3. Rute pemberian timbal mempengaruhi kecepatan timbulnya efek timbal dimana pemberian secara intraperitoneal lebih cepat dibandingkan per oral.

7.2. Saran

Diperlukan penelitian meta analisis lebih lanjut terkait hubungan paparan timbal terhadap kerusakan histopatologi hepar tikus dengan menggunakan jenis tikus, berat tikus, durasi paparan, dan dosis paparan yang seragam.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdel-Zaher, A. O., Abd-ellatif, R. B., Aboulhagag, N. A., Farghaly, H. S. M., & AL-Wasei, F. M. M. (2021). The potential relationship between gasotransmitters and oxidative stress, inflammation and apoptosis in lead-induced hepatotoxicity in rats. *Tissue and Cell*, 71, 101511. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2021.101511>
- Afrilla, O., & Puspikawati, S. I. (2021). Uji Kandungan Pencemaran Timbal Pada Hasil Laut Di Kabupaten Banyuwangi. *IKESMA*, 17(2), 59. <https://doi.org/10.19184/ikesma.v17i2.22331>
- Alhusaini, A., Fadda, L., Hasan, I. H., Zakaria, E., Alenazi, A. M., & Mahmoud, A. M. (2019a). Curcumin Ameliorates Lead-Induced Hepatotoxicity by Suppressing Oxidative Stress and Inflammation, and Modulating Akt/GSK-3 β Signaling Pathway. *Biomolecules*, 9(11), 703. <https://doi.org/10.3390/biom9110703>
- Alhusaini, A., Fadda, L., Hasan, I. H., Zakaria, E., Alenazi, A. M., & Mahmoud, A. M. (2019b). Curcumin Ameliorates Lead-Induced Hepatotoxicity by Suppressing Oxidative Stress and Inflammation, and Modulating Akt/GSK-3 β Signaling Pathway. *Biomolecules*, 9(11), 703. <https://doi.org/10.3390/biom9110703>
- Almasmoum, H., Refaat, B., Ghaith, M. M., Almaimani, R. A., Idris, S., Ahmad, J., Abdelghany, A. H., BaSalamah, M. A., & El-Boshy, M. (2019). Protective effect of Vitamin D3 against lead induced hepatotoxicity, oxidative stress, immunosuppressive and calcium homeostasis disorders in rat. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 72, 103246. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2019.103246>
- AL-Megrin, W. A., Alkhuriji, A. F., Yousef, A. O. S., Metwally, D. M., Habotta, O. A., Kassab, R. B., Abdel Moneim, A. E., & El-Khadragy, M. F. (2019). Antagonistic Efficacy of Luteolin against Lead Acetate Exposure-Associated with Hepatotoxicity is Mediated via Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Anti-Apoptotic Activities. *Antioxidants*, 9(1), 10. <https://doi.org/10.3390/antiox9010010>
- Ambarwanto, S.T., Nurjazuli, N. And Raharjo, M. (2016) "Hubungan Paparan Timbal Dalam Darah Dengan Kejadian Hipertensi Pada Pekerja Industri Pengecoran Logam Di Ceper Klaten Tahun 2015," *JURNAL KESEHATAN LINGKUNGAN INDONESIA*, 14(2), P. 35. Available At: <https://doi.org/10.14710/Jkli.14.2.35-39>.
- Ayuputri, U. Y. G., & Keman, S. (2021). THE EFFECT OF LEAD (Pb) LEVELS IN THE BLOOD ON HEMOGLOBIN (Hb) LEVELS IN BOOK PRINTING PERSONNEL ON JALAN KARAH SURABAYA. *The Indonesian Journal of Public Health*, 16(1), 56. <https://doi.org/10.20473/ijph.v16i1.2021.56-65>
- Balali-Mood, M., Naseri, K., Tahergorabi, Z., Khazdair, M. R., & Sadeghi, M. (2021). Toxic Mechanisms of Five Heavy Metals: Mercury, Lead, Chromium, Cadmium, and Arsenic. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 643972. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.643972>

- Boldyrev, M. (2018). Lead: Properties, history, and applications. *WikiJournal of Science*, 1(2), 7. <https://doi.org/10.15347/wjs/2018.007>
- Cangelosi, V., Ruckthong, L., & Pecoraro, V. L. (2017). 10. Lead(II) Binding in Natural and Artificial Proteins. In A. Sigel, H. Sigel, & R. K. O. Sigel (Eds.), *Lead – Its Effects on Environment and Health* (pp. 271–318). De Gruyter. <https://doi.org/10.1515/9783110434330-010>
- Charkiewicz, A. E., & Backstrand, J. R. (2020a). Lead Toxicity and Pollution in Poland. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(12), 4385. <https://doi.org/10.3390/ijerph17124385>
- Charkiewicz, A. E., & Backstrand, J. R. (2020b). Lead Toxicity and Pollution in Poland. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(12), 4385. <https://doi.org/10.3390/ijerph17124385>
- Chen, C., Lin, B., Qi, S., He, J., & Zheng, H. (2019). Protective Effects of Salidroside on Lead Acetate-induced Oxidative Stress and Hepatotoxicity in Sprague-Dawley Rats. *Biological Trace Element Research*, 191(2), 426–434. <https://doi.org/10.1007/s12011-019-1635-8>
- Dignam, T., Kaufmann, R. B., LeStourgeon, L., & Brown, M. J. (2019). Control of Lead Sources in the United States, 1970-2017: Public Health Progress and Current Challenges to Eliminating Lead Exposure. *Journal of Public Health Management and Practice*, 25(1), S13–S22. <https://doi.org/10.1097/PHH.0000000000000889>
- El-Bahr, S. M., Elbakery, A. M., El-Gazzar, N., Amin, A. A., Al-Sultan, S., Alfattah, M. A., Shousha, S., Alhojaily, S., Shathele, M., Sabeq, I. I., & Hamouda, A. F. (2021). Biosynthesized Iron Oxide Nanoparticles from *Petroselinum crispum* Leaf Extract Mitigate Lead-Acetate-Induced Anemia in Male Albino Rats: Hematological, Biochemical and Histopathological Features. *Toxics*, 9(6), 123. <https://doi.org/10.3390/toxics9060123>
- Elrasoul, A. S. A., Mousa, A. A., Orabi, S. H., Mohamed, M. A. E.-G., Gad-Allah, S. M., Almeer, R., Abdel-Daim, M. M., Khalifa, S. A. M., El-Seedi, H. R., & Eldaim, M. A. A. (2020). Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Anti-Apoptotic Effects of *Azolla pinnata* Ethanolic Extract against Lead-Induced Hepatotoxicity in Rats. *Antioxidants*, 9(10), 1014. <https://doi.org/10.3390/antiox9101014>
- Highab, S., Aliyu, M., & Muhammad, B. (2018). Effect of Resveratrol on Liver Histopathology of Lead-induced Toxicity in Wistar Rats. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 20(6), 1–8. <https://doi.org/10.9734/JPRI/2017/23253>
- Hu, T., Song, J., Zeng, W., Li, J., Wang, H., Zhang, Y., & Suo, H. (2020). *Lactobacillus plantarum* LP33 attenuates Pb-induced hepatic injury in rats by reducing oxidative stress and inflammation and promoting Pb excretion. *Food and Chemical Toxicology*, 143, 111533. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111533>
- Kassy, C. W., Ochie, N. C., Ogugua, I. J., Aniemenam, C. R., Aniwada, C. E., & Aguwa, E. N. (2021). *Comparison of knowledge of occupational hazards of lead exposure and*

- blood lead estimation among roadside and organized panel beaters in Enugu metropolis, Nigeria.* 16.
- Kim, D.-W., Ock, J., Moon, K.-W., & Park, C.-H. (2021). Association between Pb, Cd, and Hg Exposure and Liver Injury among Korean Adults. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(13), 6783. <https://doi.org/10.3390/ijerph18136783>
- Kumar, A., Kumar, A., M.M.S., C.-P., Chaturvedi, A. K., Shabnam, A. A., Subrahmanyam, G., Mondal, R., Gupta, D. K., Malyan, S. K., Kumar, S. S., A. Khan, S., & Yadav, K. K. (2020). Lead Toxicity: Health Hazards, Influence on Food Chain, and Sustainable Remediation Approaches. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(7), 2179. <https://doi.org/10.3390/ijerph17072179>
- Laila, N. N., & Shofwati, I. (2013). *KADAR TIMBAL DARAH DAN KELUHAN KESEHATAN PADA OPERATOR WANITA SPBU.* 4, 9.
- Li, Y., Lv, H., Xue, C., Dong, N., Bi, C., & Shan, A. (2021a). Plant Polyphenols: Potential Antidotes for Lead Exposure. *Biological Trace Element Research*, 199(10), 3960–3976. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02498-w>
- Li, Y., Lv, H., Xue, C., Dong, N., Bi, C., & Shan, A. (2021b). Plant Polyphenols: Potential Antidotes for Lead Exposure. *Biological Trace Element Research*, 199(10), 3960–3976. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02498-w>
- Liu, B., Jiang, H., Lu, J., Baiyun, R., Li, S., Lv, Y., Li, D., Wu, H., & Zhang, Z. (2018). Grape seed procyanidin extract ameliorates lead-induced liver injury via miRNA153 and AKT/GSK-3 β /Fyn-mediated Nrf2 activation. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 52, 115–123. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2017.09.025>
- Mani, M. S., Joshi, M. B., Shetty, R. R., DSouza, V. L., Swathi, M., Kabekkodu, S. P., & Dsouza, H. S. (2020). Lead exposure induces metabolic reprogramming in rat models. *Toxicology Letters*, 335, 11–27. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2020.09.010>
- Marshall, A. T., McConnell, R., Lanphear, B. P., Thompson, W. K., Herting, M. M., & Sowell, E. R. (2021). Risk of lead exposure, subcortical brain structure, and cognition in a large cohort of 9- to 10-year-old children. *PLOS ONE*, 16(10), e0258469. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258469>
- Mitra, P., Sharma, S., Purohit, P., & Sharma, P. (2017). Clinical and molecular aspects of lead toxicity: An update. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 54(7–8), 506–528. <https://doi.org/10.1080/10408363.2017.1408562>
- Nakhaee, S., Amirabadizadeh, A., Brent, J., & Mehrpour, O. (2019). Impact of chronic lead exposure on liver and kidney function and haematologic parameters. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 124(5), 621–628. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13179>
- Neuwirth, L. S. (2018). Resurgent lead poisoning and renewed public attention towards environmental social justice issues: A review of current efforts and call to revitalize primary and secondary lead poisoning prevention for pregnant women, lactating mothers, and children within the U.S. *International Journal of Occupational and*

Environmental Health, 24(3–4), 86–100. <https://doi.org/10.1080/10773525.2018.1507291>

Sachdeva, C., Thakur, K., Sharma, A., & Sharma, K. K. (2018). Lead: Tiny but Mighty Poison. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 33(2), 132–146. <https://doi.org/10.1007/s12291-017-0680-3>

Słota, M., Wąsik, M., Stołtny, T., Machoń-Grecka, A., Kasperczyk, A., Bellanti, F., Dobrakowski, M., Chwalba, A., & Kasperczyk, S. (2021). Relationship between lead absorption and iron status and its association with oxidative stress markers in lead-exposed workers. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 68, 126841. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2021.126841>

Tajiri, K. (2013). Liver physiology and liver diseases in the elderly. *World Journal of Gastroenterology*, 19(46), 8459. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i46.8459>

Wan, H., Wang, Y., Zhang, H., Zhang, K., Chen, Y., Chen, C., Zhang, W., Xia, F., Wang, N., & Lu, Y. (2022). Chronic lead exposure induces fatty liver disease associated with the variations of gut microbiota. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 232, 113257. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.113257>