

PENGARUH PEMBERIAN TIMBAL (*Pb*) PER ORAL TERHADAP

GAMBARAN HISTOPATOLOGI PARU-PARU

Studi Eksperimental Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar

Karya Tulis Ilmiah

Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan

Untuk Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran



Oleh :

Mega Astyanti

01.207.5526

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG

SEMARANG

2011

PENGARUH PEMBERIAN TIMBAL (*Pb*) PER ORAL TERHADAP

GAMBARAN HISTOPATOLOGI PARU-PARU

Studi Eksperimental Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar

Karya Tulis Ilmiah

Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan

Untuk Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran



Oleh :

Mega Astyanti

01.207.5526

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG

SEMARANG

2011

KARYA TULIS ILMIAH
PENGARUH PEMBERIAN TIMBAL (Pb) PER ORAL TERHADAP
GAMBARAN HISTOPATOLOGI PARU-PARU
Studi Eksperimental Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar

Yang dipersiapkan dan disusun oleh :

Mega Astyanti

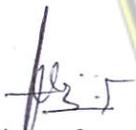
01.207.5526

telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
pada tanggal 4 Januari 2011
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I

Anggota Tim Penguji


dr. H. M. Agus Suprijono, M. Kes.


dr. H. Sumarno, M.Si Med., Sp. PA

Pembimbing II


dr. Hj. Chodidjah, M. Kes.


dr. Achmad Fuadi., Sp. B-KBD, M. Kes

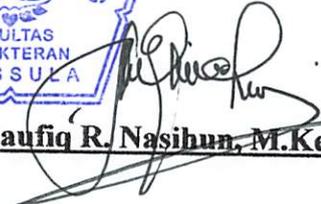
Semarang, 18 Januari 2011

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,




DR. dr. H. Taufiq R. Nasihun, M.Kes, Sp.And

PRAKATA

Assalamu'alaikum Wr.Wb.

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas semua anugerah dan rahmatNya sehingga Karya Tulis Ilmiah dengan judul “**Pengaruh Pemberian Timbal (Pb) Per Oral Terhadap Gambaran Histopatologi Paru-Paru Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar**” ini dapat terselesaikan.

Karya Tulis ini disusun sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sedalam-dalamnya kepada:

1. DR. dr. H. Taufiq R Nasihun, M.Kes, Sp.And., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. dr. H.M.Agus Suprijono, M.Kes., dan dr. Hj. Chodidjah, M.Kes., selaku dosen pembimbing I dan II yang telah dengan sabar meluangkan waktu dan pikiran untuk mengarahkan dan membimbing penulis hingga terselesaikannya Karya Tulis Ilmiah ini.
3. dr. H. Sumarno M.Si Med., Sp. PA dan dr. Achmad Fuadi., Sp. B-KBD, M. Kes, selaku dosen penguji yang telah dengan sabar meluangkan waktu dan pikiran untuk mengarahkan dan membimbing penulis hingga terselesaikannya Karya Tulis Ilmiah ini.
4. dr. Susilorini yang telah membantu dalam penelitian ini.

5. Mbak Tika dan seluruh staf Laboratorium Biologi FMIPA Universitas Negeri Semarang yang telah membantu dalam penelitian ini.
6. Bapak dan Mama serta Adikku tercinta, penulis menyampaikan rasa terima kasih yang tulus dan ikhlas atas cinta, kasih sayang, dukungan serta doa yang tiada henti.

Sebagai akhir kata dari penulis, penulis hanya bisa berharap semoga Karya Tulis Ilmiah ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Wassalamu 'alaikum Wr. Wb



Semarang, 5 Desember 2010

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
PRAKATA	iii
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
INTISARI	x
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Perumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Manfaat Praktis	4
1.4.2 Manfaat Teoritis	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Paru-Paru	5
2.1.1 Histologi Paru-Paru	5
2.1.2 Anatomi Paru-Paru	7
2.1.3 Fisiologi Paru-Paru	9

2.1.4 Hal-Hal yang Mempengaruhi Gambaran Histopatologi Paru-Paru	10
2.2 Timbal (<i>Pb</i>)	14
2.2.1 Definisi Timbal (<i>Pb</i>)	14
2.2.2 Kegunaan Timbal (<i>Pb</i>)	14
2.2.3 Jenis Timbal (<i>Pb</i>)	15
2.2.4 Sumber Timbal (<i>Pb</i>)	16
2.2.5 Bahaya Timbal (<i>Pb</i>).....	18
2.2.6 Faktor Resiko.....	19
2.2.7 Pemajanan Timbal (<i>Pb</i>)	20
2.2.8 Mekanisme Kerja Timbal (<i>Pb</i>) Masuk dalam Tubuh ..	21
2.3 Pengaruh Timbal (<i>Pb</i>) terhadap Paru-Paru.....	23
2.4 Hewan Coba	27
2.5 Kerangka Teori	28
2.6 Kerangka Konsep	29
2.7 Hipotesis	29
BAB III METODE PENELITIAN	30
3.1 Jenis Penelitian	30
3.2 Variabel dan Definisi Operasional	30
3.2.1 Variabel	30
3.2.2 Definisi Operasional	31
3.3 Populasi dan Sampel	32
3.3.1 Populasi	32

3.3.2	Sampel	32
3.4	Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi	32
3.4.1	Kriteria Inklusi	32
3.4.2	Kriteria Eksklusi	32
3.5	Alat dan Bahan Penelitian	33
3.5.1	Alat Penelitian	33
3.5.2	Bahan Penelitian	33
3.6	Cara Penelitian	33
3.6.1	Dosis Timbal	33
3.6.2	Pemberian Perlakuan	34
3.7	Tempat dan Waktu Penelitian	35
3.7.1	Tempat	35
3.7.2	Waktu	36
3.8	Analisis Hasil	36
3.9	Alur Penelitian	37
BAB IV	HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	38
BAB V	SIMPULAN DAN SARAN	43
DAFTAR PUSTAKA	44
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Hasil rerata gambaran histopatologi paru-paru pada berbagai kelompok perlakuan

Tabel 2. Hasil penelitian gambaran histopatologi paru-paru



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Cara Pembuatan Preparat Jaringan

Lampiran 2. Hasil Penelitian Gambaran Histopatologi Paru-Paru

Lampiran 3. Hasil Pemeriksaan Histopatologi Paru-Paru

Lampiran 4. Hasil Analisis Data dengan SPSS

Lampiran 5. Surat Keterangan Penelitian

Lampiran 6. Foto – Foto Penelitian



INTISARI

Timbal atau yang dikenal dengan nama lain *Plumbum (Pb)*, merupakan salah satu logam berat penyebab pencemaran lingkungan hidup. Semua bentuk senyawa timbal (*Pb*) bersifat racun yang berbahaya bagi kesehatan. Sumber pencemaran timbal berasal dari industri, asap kendaraan bermotor, minuman, dan makanan. Pada sel paru-paru, timbal (*Pb*) dapat menyebabkan iskemik dan hipoksi disertai proses kerusakan membran sel dan atau inti sel, sehingga mengakibatkan jejas reversibel menjadi ireversibel. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian timbal (*Pb*) per oral terhadap gambaran histopatologi paru-paru.

Penelitian eksperimental dengan rancangan *post test randomized control group design* ini dilakukan selama 14 hari dengan menggunakan 25 ekor tikus putih jantan galur wistar dibagi dalam 5 kelompok uji secara random. K-I sebagai kelompok kontrol (pakan standar dan aquades), K-II diberi pakan standar, aquades dan timbal 2,5 mg *Pb*/hari per oral, K-III diberi pakan standar, aquades dan timbal 5 mg *Pb*/hari per oral, K-IV diberi pakan standar, aquades dan timbal 7,5 mg *Pb*/hari per oral dan K-V diberi pakan standar, aquades dan timbal 10 mg *Pb*/hari per oral. Pembedahan basah dan pemeriksaan histopatologi paru-paru dilakukan setelah hari ke 14. Data diuji dengan *Kruskal Wallis*.

Hasil penelitian menunjukkan setelah perlakuan tidak didapatkan kerusakan sel paru-paru dari K-I, K-II, K-III, K-IV dan K-V. Semua data yang diperoleh adalah normal dan bernilai konstan, sehingga hasil uji homogenitas dan uji normalitas data menunjukkan signifikansi negatif. Oleh karena itu, data tidak dapat dianalisis secara statistik. Hasil uji *Kruskal Wallish* menunjukkan nilai signifikansi 1,000 ($p > 0,05$) yang berarti antar kelompok uji tidak terdapat perbedaan yang signifikan.

Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa pemberian timbal (*Pb*) per oral tidak berpengaruh terhadap gambaran histopatologi paru-paru tikus putih jantan galur wistar.

Kata kunci : Timbal (*Pb*), gambaran histopatologi paru-paru

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Timbal atau yang dikenal dengan nama lain *Plumbum (Pb)*, merupakan salah satu logam berat penyebab pencemaran lingkungan hidup (Anies, 2005). Kadarnya dalam lingkungan meningkat karena penambangan, peleburan, pembersihan, dan berbagai penggunaannya dalam industri. Penggunaan utama dalam industri, misalnya sebagai zat tambahan bahan bakar dan pigmen timbal dalam cat, yang kini secara berangsur-angsur telah dihentikan. Tetapi penggunaan dalam aki mobil dan kabel tidak banyak berkurang. Air minum dapat tercemar cukup tinggi oleh timbal (*Pb*) karena penggunaan pipa berlapis timbal dan pipa PVC (Lu, 2006). Semua bentuk senyawa timbal (*Pb*) bersifat racun yang berbahaya bagi kesehatan (Palar, 2008). Organ tubuh yang banyak terkena keracunan adalah saraf, ginjal, sistem reproduksi, sistem pernafasan, sistem endokrin dan jantung yang masing-masing akan memberikan efek yang berbeda (Suprijono, 2001).

Pemaparan timbal (*Pb*) kronik merupakan masalah yang serius karena dihubungkan dengan timbulnya efek-efek yang buruk bagi kesehatan (Permana, 2003). Walaupun tubuh dapat mengekskresi timbal (*Pb*), namun hal itu tidak sebanding dengan absorpsinya sehingga dapat menimbulkan efek negatif baik akut maupun kronis (Oktaria, 2009). Menurut pendapat

Darmono (2001), *intake* 3,5 mg *Pb*/kgBB/hari dapat menyebabkan efek toksik pada manusia.

Pemaparan timbal (*Pb*) dalam 2 (dua) bentuk yaitu organik dan anorganik. Sebagian besar timbal (*Pb*) dalam bentuk organik dapat diserap melalui kulit, akan tetapi unsur timbal (*Pb*) dan senyawa timbal (*Pb*) anorganik diserap secara ditelan atau dihirup (Luthfiah, 2006). Timbal (*Pb*) yang diabsorpsi diangkut oleh darah ke organ-organ lain, salah satunya adalah paru-paru. Di dalam tubuh, akumulasi timbal (*Pb*) tertinggi dalam jaringan lunak terjadi berturut-turut pada ginjal disusul hati, otak, paru-paru, otot jantung dan testis (Hariono, 2005).

Sebelumnya telah dilakukan beberapa penelitian tentang pengaruh timbal (*Pb*), antara lain:

1. Pengaruh *Pb* Per Oral terhadap Kerusakan Sel-Sel Reproduksi dan Penurunan Jumlah Anak Tikus Putih Galur Swiss (Suprijono, 2001).
2. Efek Pemberian *Plumbum* Anorganik terhadap Otak, Jantung, Paru-Paru, Ginjal dan Testis Tikus Putih (Hariono, 2005).
3. Pengaruh Pemberian *Plumbum* (*Pb*) Asetat Per Oral terhadap Gambaran Histopatologik Hepar Mencit (Luthfiah, 2006).
4. Pengaruh Timbal (*Pb*) pada Udara terhadap Gambaran Mikroskopis Paru-Paru dan Kadar Darah Timbal (*Pb*) dalam Darah Mencit Balb/c Jantan (Putri, 2010)

Berdasarkan uraian di atas dapat disimpulkan bahwa : 1) Pencemaran timbal (*Pb*) merupakan masalah yang patut diperhatikan karena

dihubungkan dengan timbulnya efek-efek yang buruk bagi kesehatan 2) Paru-paru merupakan organ vital yang berperan dalam pertukaran O₂ dan CO₂, yang rentan teradap bahaya akumulasi zat toksik diantaranya timbal (*Pb*). Oleh karena itu, peneliti ingin melakukan penelitian tentang timbal (*Pb*) yang berbeda variasi dosisnya dari penelitian sebelumnya. Maka perlu dilakukan penelitian tentang pengaruh pemberian timbal (*Pb*) per oral terhadap gambaran histopatologi paru-paru tikus putih jantan galur wistar.

1.2 Perumusan Masalah

Berdasar uraian dari latar belakang di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

“Apakah pemberian timbal (*Pb*) per oral berpengaruh terhadap perubahan gambaran histopatologi paru-paru tikus putih jantan galur wistar (*Rattus Norvegicus*)?”

1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan penelitian ini sebagai berikut :

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh pemberian timbal (*Pb*) per oral terhadap gambaran histopatologi paru-paru tikus putih jantan galur wistar.

1.3.2 Tujuan Khusus

Untuk mengetahui perbedaan gambaran histopatologi berupa kerusakan struktural paru-paru tikus putih jantan galur wistar berdasarkan pemberian timbal (*Pb*) per oral dengan dosis 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg dan kelompok kontrol selama 14 hari.

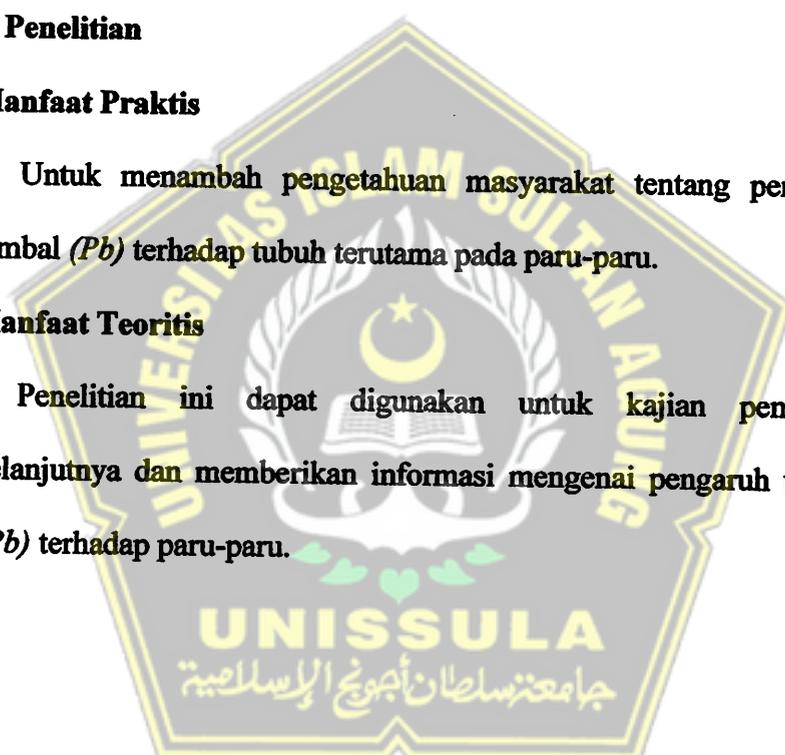
1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Praktis

Untuk menambah pengetahuan masyarakat tentang pengaruh timbal (*Pb*) terhadap tubuh terutama pada paru-paru.

1.4.2 Manfaat Teoritis

Penelitian ini dapat digunakan untuk kajian penelitian selanjutnya dan memberikan informasi mengenai pengaruh timbal (*Pb*) terhadap paru-paru.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Paru-Paru

2.1.1 Histologi Paru-Paru

Trakea. Merupakan tabung berdinding tipis yang terletak dari basis laring ke tempat dimana trakea bercabang menjadi bronkus primer. Trakea dibatasi oleh mukosa respirasi. Dalam lamina propria terdapat 16-20 tulang hialin berbentuk seperti huruf C yang berperan mempertahankan lumen trakea agar tetap terbuka. Trakea dilapisi epitel bertingkat kolumnar bersilia, dengan lamina basal sangat tebal. Banyak sel goblet tersebar di dalam epitelnya (Junqueira, 2007).

Bronkus. Mukosa bronkus secara struktural sama dengan mukosa trakea. Tidak seperti yang ditemukan pada trakea, rawan bronkus bentuknya lebih tidak teratur; pada bagian bronkus yang lebih besar, cincin rawan melingkari lumen dengan sempurna. Di bawah epitel, dalam lamina propria bronkus, dapat ditemukan adanya lapisan otot polos yang terdiri atas berkas-berkas otot polos yang silang menyilang yang tersusun seperti spiral (Junqueira, 2007).

Bronkiolus. Bronkiolus adalah segmen intralobularis dengan garis tengah 1 mm atau kurang. Bronkiolus tidak mempunyai rawan atau kelenjar pada mukosanya dan hanya menunjukkan sel-sel goblet yang tersebar dalam epitel segmen permulaan. Pada bronkiolus yang

lebih besar, epitelnya bertingkat toraks tinggi bersilia, dan kekomplekannya berkurang dan menjadi epitel kubis bersilia pada bronkiolus terminalis. Selain bersilia, bronkus terminalis juga mempunyai sel-sel Clara yang permukaan apikalnya berbentuk kubah yang menonjol ke dalam lumen (Junqueira, 2007).

Bronkiolus Respiratorius. Mukosa bronkiolus respiratorius strukturnya identik dengan mukosa bronkiolus terminalis kecuali bahwa dindingnya diselingi oleh banyak saku alveolaris. Bagian-bagian bronkiolus respiratorius dibatasi oleh epitel kubis bersilia, tetapi pada pinggir lubang-lubang alveolaris, epitel bronkiolus dilanjutkan dengan epitel pembatas alveolus selapis gepeng (Junqueira, 2007).

Duktus alveolaris. Duktus alveolaris dan alveoli dibatasi oleh sel-sel epitel selapis gepeng yang sangat tipis. Dalam lamina propria sekitar pinggir alveoli merupakan suatu jala-jala sel otot polos yang saling menjalin. Berkas-berkas halus yang menyerupai spinkter ini tampak sebagai tombol-tombol antara alveoli yang berdekatan. Duktus alveolaris bermuara ke dalam atria, ruang yang menghubungkan saku multiokularis alveoli (Junqueira, 2007).

Alveolus. Berbentuk polyhedral atau heksagonal, berhimpitan, dan dipisahkan oleh septa intralveolaris yang berisikan kapiler pulmoner. Di dalam septum tipis ini terdapat plexus kapiler yang ditunjang serat jaringan ikat halus, fibroblas dan sel lain. Karena

tipisnya septum alveolar dan isinya, maka kapiler berdekatan sekali dengan sel-sel gepeng alveoli di dekatnya, terpisah dari epitel hanya oleh sedikit jaringan ikat itu (Eroschenko, 2003).

Arteri pulmonalis. Arteri pulmonalis bercabang berulang menyertai percabangan pohon bronkhial. Cabang vena pulmonalis besar juga menyertai bronkhi dan bronkioli, banyak cabang halus vena tampak pada trabekula paru-paru (Eroschenko, 2003).

2.1.2 Anatomi Paru-Paru

Paru-paru manusia terdiri dari paru kanan dan paru kiri. Masing-masing paru berbentuk kerucut dan diliputi oleh pleura visceralis, dan terdapat bebas di dalam kavitas pleuralisnya masing-masing, hanya dilekatkan pada mediastinum oleh radix pulmonalis (Snell, 2005).

Masing-masing paru-paru mempunyai :

1. Apex pulmonalis yang tumpul, menonjol ke atas ke dalam leher sekitar 1 inci (2,5 cm) di atas klavikula.
2. Basis pulmonalis yang konkaf, tempat terdapat di diafragma.
3. Facies costalis yang konvek yang disebabkan oleh dinding thorax yang konkaf.
4. Facies mediastinalis yang konkaf yang merupakan cetakan pericardium dan struktur mediastinum lainnya. Sekitar pertengahan mediastinalis ini terdapat hilum pulmonalis, yaitu suatu cekungan tempat bronkhus, pembuluh darah, dan saraf yang membentuk radix pulmonalis masuk dan keluar dari paru-paru (Snell, 2005).

Paru kanan sedikit lebih besar dari paru kiri dan dibagi oleh fisura oblique dan fisura horizontalis pulmo dextra menjadi 3 lobus yaitu lobus superior, lobus medius, dan lobus inferior. Fisura oblique berjalan dari pinggir inferior ke atas dan ke belakang menyilang permukaan medial dan costalis sampai memotong pinggir posterior sekitar 2,5 inci di bawah apex pulmonalis. Fisura horizontalis berjalan horizontal menyilang permukaan costalis setinggi kartilago costalis IV dan bertemu dengan fisura oblique pada linea axilaris media. Lobus medius merupakan lobus kecil berbentuk segitiga yang dibatasi oleh fisura horizontalis dan fisura oblique (Snell, 2005).

Paru kiri dibagi oleh fisura oblique dengan cara yang sama menjadi dua lobus, lobus superior dan lobus inferior. Pada paru kiri tidak ada fisura horizontalis (Snell, 2005).

Bronkhus principalis kanan lebih lebar, lebih pendek, dan lebih vertikal dibandingkan bronkhus principalis kiri dan panjangnya kurang lebih 1 inci. Sebelum masuk ke dalam hilum paru kanan bronkhus principalis kanan mempercabangkan bronkhus lobaris superior kanan. Saat masuk hilum, bronkhus principalis kanan membelah menjadi bronkhus lobaris medius dan bronkhus lobaris inferior kanan (Snell, 2005).

Pembuluh darah pada paru-paru terbentuk bercabang-cabang, dari arteri pulmonalis menuju pembuluh darah kapiler lalu kembali ke vena pulmonalis yang meninggalkan paru-paru menuju ke jantung.

Arteri pulmonalis, vena pulmonalis dan bronkhus berjalan bersama, namun ketika mendekati permukaan dari paru-paru, vena pulmonalis berpisah dan melewati celah antara lobulus-lobulus paru. Vena pulmonalis dan bronkhus berjalan bersama melewati pertengahan lobulus. Pembuluh darah kapiler membentuk jaringan padat pada dinding alveoli yang mempermudah pertukaran gas (West, 2007).

Pada radix setiap paru terdapat plexus pulmonalis yang terdiri atas serabut eferen dan aferen saraf otonom. Plexus dibentuk dari cabang-cabang trunkus simpatikus dan menerima serabut-serabut parasimpatis dari nervus vagus. Impuls aferen yang berasal dari mukosa bronkhus dan dari reseptor regang pada dinding alveoli berjalan ke susunan saraf pusat dalam saraf simpatis dan parasimpatis (Snell, 2005).

2.1.3 Fisiologi Paru-Paru

Fungsi utama paru-paru adalah pertukaran oksigen dan karbondioksida. Asinus paru-paru merupakan tempat pertukaran oksigen dan karbondioksida dalam darah dan di udara, serta merupakan tempat utama penyerapan toksikan yang terdapat dalam bentuk uap dan gas (Lu, 2006).

Pernapasan mencakup 2 proses, pernapasan eksterna, yaitu penyerapan O_2 dan pengeluaran CO_2 dari tubuh secara keseluruhan; serta pernapasan interna. Frekuensi pernapasan manusia normal berkisar antara 12-15 kali per menit. Dalam sekali bernapas, sekitar

500 ml udara atau 6-8 L udara per menit, dihirup dan dikeluarkan dari paru-paru. Udara ini akan bercampur dengan gas yang terdapat di alveoli, dan selanjutnya melalui proses difusi sederhana, O₂ masuk ke dalam darah di kapiler paru-paru, sedangkan CO₂ masuk ke dalam alveoli. Dengan cara ini, 250 ml O₂ per menit masuk ke dalam tubuh dan 200 ml CO₂ akan dikeluarkan. Berbagai gas lain, seperti metana dari usus halus dapat dijumpai di udara ekspirasi dalam jumlah kecil. Alkohol dan aseton akan dikeluarkan melalui udara ekspirasi bila kadarnya dalam tubuh cukup besar (Ganong, 2005).

Selain fungsi pada pertukaran gas, paru-paru memiliki sejumlah fungsi metabolik. Paru-paru memiliki sistem fibrinolitik yang melisiskan bekuan darah di pembuluh darah paru-paru. Paru-paru melepaskan berbagai senyawa ke aliran darah arteri sistemik dan membuang berbagai senyawa lainnya dari darah vena sistemik yang mencapai paru-paru melalui arteri pulmonalis. Paru-paru juga mengaktifkan suatu hormon, yaitu dekaeptida angiotensin I, yang secara fisiologis tidak aktif, diubah ke bentuk oktapeptida angiotensin II yang bersifat *pressor* di dalam sirkulasi paru-paru dan merangsang pelepasan aldosteron (Ganong, 2005).

2.1.4 Hal-Hal yang Mempengaruhi Gambaran Histopatologi Paru-Paru

Beberapa penyakit pada sistem pernafasan dapat berpengaruh terhadap perubahan gambaran histopatologi paru-paru, diantaranya disebabkan oleh:

1. Bakteri

Bentuk infeksi pada manusia yang paling sering terjadi disebabkan adalah *Mycobacterium tuberculosis*. Infeksi berawal sebagai peradangan lokal yang meluas ke kelenjar limfe bronkus. Infeksi ini ditandai oleh pembentukan granuloma nekrotikans yang disebut *Granuloma Kaseosa* karena penampakkannya yang seperti keju. Granuloma ini mengandung *M. tuberculosis*, yang dapat dilihat dengan pewarnaan khusus. Granuloma ini dapat sembuh dan berubah menjadi jaringan fibrosis. Granuloma juga cenderung menyatu, merusak parenkim, dan menimbulkan rongga besar (*tuberculosis cavernosa*). Dinding rongga ini terdiri dari jaringan fibrosa, dan mengandung granuloma aktif serta sedang dalam penyembuhan. Granuloma yang menyembuh sering mengalami kalsifikasi (Damjanov, 2001).

2. Virus

Infeksi karena virus umumnya menyebabkan pneumonia. Ditandai oleh cedera sel alveolus, yang biasanya mencetuskan infiltrat peradangan yang terutama mengenai daerah intersisium. Kerusakan sistem septum alveolus menyebabkan kebocoran dan hal ini menimbulkan pembentukan edema intra alveolus. Hilangnya sel-sel alveolus yang rusak menyebabkan timbulnya defek yang kemudian tertutup oleh fibrin. Pengeluaran fibrin berperan dalam pembentukan hialin (Damjanov, 2001).

3. Jamur

Patogen terpenting adalah *Candida albicans*, *Aspergillus fumigates*, *Histoplasma capsulatum* dan *Coccidioides immitis*. Infeksi menyebabkan beberapa bentuk reaksi peradangan, yang bergantung pada jenis jamur dan respons pejamu. *Candida* dan *Aspergillus* cenderung tumbuh di bronkus tetapi dapat juga meluas ke alveolus, menyebabkan respon peradangan campuran. *Histoplasma* dan *Coccidioides* cenderung menyebabkan pembentukan granuloma yang mungkin tidak dapat dibedakan dengan tuberkulosis. Infeksi oleh jamur umumnya ditandai oleh eksudat intra alveolus (Damjanov, 2001).

4. Reaksi imun

Asma adalah penyakit alergi kronik yang mengenai bronkus dan bronkiolus. Secara histologi, penyakit ini ditandai oleh hipersekresi mukus dari sel-sel mukosa hiperplastik di mukosa bronkus dan kelenjar bronkus, hipertrofi dan hiperplasia sel otot polos bronkus, dan peradangan kronik pada dinding bronkus. Infiltrat peradangan di dinding bronkus terdiri dari neutrofil, limfosit, makrofag, basofil, dan banyak eosinofil (Damjanov, 2001).

5. Mineral

Mineral yang terhirup dalam udara tercemar, misalnya silika dan asbes, dapat menyebabkan pneumokoniosis. Serat-serat asbestos

yang tersangkut di saluran napas terminal dan menyebabkan fibrosis paru-paru. Parenkim paru-paru yang fibrotik mengandung bahan-bahan asbestos khas, yang tampak sebagai batang-batang coklat berbutir. Paparan asbestos juga menyebabkan timbulnya plak di pleura. Sedangkan kristal silikon dioksida yang terhirup menyebabkan penyakit paru-paru fibrotik kronik. Penyakit ini umumnya muncul sebagai nodus-nodus kecil fibrotik yang mengandung silika dan partikel batubara. Nodus-nodus ini terdiri dari kolagen, fibroblas, dan limfosit yang tersebar (Damjanov, 2001).

6. Polutan dan Rokok

Dapat menimbulkan bronchitis kronik dan emfisema. Bronchitis kronik ditandai dengan penebalan dinding bronkus, hiperplasia dan hipertrofi kelenjar bronkus, serta peradangan kronik pada mukosa dan submukosa bronkus. Peradangan meluas ke bronkiolus serta ke trakea. Epitel permukaan juga dapat menebal dan mengandung sel-sel goblet atau mengalami metaplasia skuamosa. Sedangkan emfisema ditandai dengan hilangnya parenkim paru-paru sebelah distal dari bronkiolus terminal (Damjanov, 2001).

2.2 Timbal (*Pb*)

2.2.1 Definisi Timbal (*Pb*)

Timbal (*Pb*) adalah suatu logam berat berwarna kelabu kebiruan dengan titik leleh dan didih 327°C dan 1.621°C. Pada suhu 500-600°C, timbal (*Pb*) menguap dan bereaksi dengan oksigen dalam udara membentuk timbal (*Pb*) oksida (Anies,2005). Logam ini termasuk ke dalam kelompok logam-logam golongan IV-A dengan nomor atom 82 dan bobot 207,2 (Palar, 2008).

2.2.2 Kegunaan Timbal (*Pb*)

Timbal (*Pb*) dan persenyawaannya digunakan dalam industri baterai sebagai bahan yang aktif dalam pengaliran arus elektron. Kemampuan timbal (*Pb*) dalam membentuk *alloy* dengan logam lain telah dimanfaatkan dalam penerapan yang sangat luas, contohnya digunakan untuk kabel listrik, konstruksi pabrik-pabrik kimia, kontainer dan memiliki kemampuan tinggi untuk tidak mengalami korosi (Palar, 2008).

Bahan bakar kendaraan bermotor di Indonesia sampai saat ini nyaris semua masih mengandung konsentrasi timbal (*Pb*) yang tinggi. Hampir 10% dari total produksi tambang logam timbal digunakan untuk pembuatan *tetraethyl lead* atau TEL. *Tetraethyl lead* (TEL) selain berfungsi meningkatkan oktan bahan bakar, juga berfungsi sebagai pelumas dudukan katup mobil sehingga katup terjaga dari keausan, lebih awet, dan tahan lama (Santi, 2001).

Timbal (*Pb*) juga digunakan sebagai campuran dalam pembuatan pelapis keramik yang disebut *glaze*. *Glaze* adalah lapisan tipis gelas yang menyerap ke dalam permukaan tanah liat yang digunakan untuk membuat keramik. Komponen timbal (*Pb*) ditambahkan ke dalam *glaze* untuk membentuk sifat mengkilap yang tidak dapat dibentuk dengan oksida lain (Fardiaz, 2006)

2.2.3 Jenis Timbal (*Pb*)

Pemaparan timbal dalam 2 (dua) bentuk yaitu organik dan anorganik. Lebih dari 95% timbal (*Pb*) merupakan senyawa anorganik dan umumnya dalam bentuk garam timbal (*Pb*) anorganik yang kurang larut dalam air, dan selebihnya berbentuk timbal (*Pb*) organik (Fauzi, 2008).

Senyawa timbal (*Pb*) organik ditemukan dalam bentuk senyawa *Tetraethyl Lead* (TEL) dan *Tetramethyl Lead* (TML). Jenis senyawa ini hampir tidak larut dalam air namun dapat larut dalam pelarut organik, misalnya dalam lipid (Fauzi, 2008). Sebagian besar timbal (*Pb*) dalam bentuk organik dapat diserap melalui kulit (Luthfiyah, 2006). Efek timbal (*Pb*) organik pada kesehatan berbeda dari efek timbal (*Pb*) dalam bentuk anorganik, terutama dikaitkan dengan gejala psikiatri seperti gangguan tidur, mudah terangsang dan mania (Harrington, 2005).

Salah satu bentuk timbal (*Pb*) anorganik adalah timbal (*Pb*) asetat. Unsur timbal (*Pb*) dan senyawa timbal (*Pb*) anorganik diserap

secara ditelan atau dihirup (Luthfiah, 2006). Efek terhadap kesehatan pada paparan akut tidak spesifik dengan kelesuan, kejang perut dan sembelit, nyeri otot dan tidak nafsu makan. Sedangkan pada paparan kronis berupa neuropati perifer (terutama *wrist drop*) dan anemia merupakan gejala lambat yang utama, sekalipun gangguan sintesis hem dan melambatnya waktu konduksi saraf motorik dapat diketahui segera setelah terjadi penyerapan besar-besaran. Kerusakan ginjal dan ensefalopati sangat jarang dan biasanya hanya mengenai anak-anak (Harrington, 2005).

2.2.4 Sumber Timbal (*Pb*)

Timbal (*Pb*) lebih tersebar luas dibanding kebanyakan logam toksik lainnya. Kadarnya dalam lingkungan meningkat karena penambangan, peleburan, pembersihan, dan berbagai penggunaannya dalam industri. Penggunaan utama dalam industri, misalnya sebagai zat tambahan bahan bakar dan pigmen timbal (*Pb*) dalam cat, yang merupakan penyebab utama peningkatan kadar timbal (*Pb*) di lingkungan, kini secara berangsur-angsur telah dihentikan. Tetapi penggunaan dalam aki mobil dan kabel tidak banyak berkurang (Lu, 2006).

Timbal (*Pb*) terdapat secara universal dalam jumlah kecil pada batu-batuan, tanah dan tumbuhan. Biasanya kadar timbal (*Pb*) dalam tanah berkisar antara 5 sampai 25 mg/kg, dalam air tanah dari 1 sampai 60 $\mu\text{g/l}$ dan agak lebih rendah dalam air permukaan di alam

(Lu, 2006). Logam timbal juga terdapat di perairan baik secara alamiah ataupun sebagai dampak dari aktifitas manusia. Logam ini masuk ke perairan melalui pengkristalan timbal di udara dengan bantuan air hujan. Di samping itu, proses korosifikasi dari batuan mineral akibat hempasan gelombang dan angin, juga merupakan salah satu jalur sumber timbal (*Pb*) yang akan masuk ke dalam perairan (Palar, 2008).

Kadar timbal (*Pb*) di udara di bawah $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$, tetapi dapat jauh lebih tinggi di tempat kerja tertentu dan di daerah yang lalu lintasnya padat (Lu, 2006). Timbal (*Pb*) di udara terutama berasal dari asap kendaraan bermotor, penggunaan bahan bakar bertimbal yang dalam pembakarannya melepaskan timbal oksida berbentuk debu/partikulat yang dapat terhirup oleh manusia. Mobil berbahan bakar yang mengandung timbal melepaskan 95% timbal (*Pb*) yang mencemari udara di negara berkembang (Awati, 2009).

Semua bahan pangan alami mengandung timbal (*Pb*) dalam konsentrasi kecil, dan selama persiapan makanan mungkin kandungan timbal (*Pb*) bertambah. Makanan-makanan asam dapat melarutkan timbal (*Pb*) dari peralatan masak, alat-alat makan, dan wadah-wadah penyimpanan yang terbuat dari *alloy* timbal (*Pb*) atau keramik yang dilapisi *glaze*. Minuman-minuman berasam tinggi seperti sari buah apel dan jeruk dapat melarutkan *glaze* dan membebaskan timbal (*Pb*) ke dalam minuman jika formulasi *glaze* tidak tepat (Fardiaz, 2006).

Kandungan timbal (*Pb*) dalam air dapat berasal dari kontaminasi pipa PVC, solder dan kran air (Awati, 2009).

2.2.5 Bahaya Timbal (*Pb*)

Kandungan timbal (*Pb*) yang tinggi di lingkungan sangat berpengaruh terhadap kesehatan manusia. Terdapat 3 macam limbah industri yaitu limbah padat, cair, dan gas. Apabila jumlah limbah yang terbuang sedikit lingkungan masih mampu menetralkan, maka belum akan membahayakan lingkungan. Apabila jumlah limbah timbal (*Pb*) sudah di atas nilai ambang batas yang ditetapkan oleh *American Standard Technical Method* (ASTM), yaitu $Pb = 283,3 \text{ nm}$, maka akan membahayakan dan merugikan kesehatan manusia serta lingkungan sekitar (Suprijono, 2001).

Bahaya kesehatan yang ditimbulkan oleh timbal (*Pb*) di udara berkaitan dengan ukuran partikelnya. Partikel yang lebih kecil dari 10 mikrometer dapat tertahan di paru-paru, sedangkan ukuran yang lebih besar mengendap di saluran napas bagian atas. Timbal (*Pb*) yang diabsorpsi diangkut oleh darah ke organ-organ lain (Anies, 2009). Menurut pendapat Darmono (2001), *intake* 3,5 mg *Pb*/kgBB/hari dapat menyebabkan efek toksik pada manusia.

Timbal (*Pb*) adalah racun sistemik. Pada keracunan akut biasanya terjadi karena masuknya senyawa timbal yang larut dalam asam atau menghirup uap timbal (*Pb*) tersebut. Gejala-gejala yang timbul berupa rasa logam di mulut, garis hitam pada gusi, gangguan

pencernaan, anorexia, muntah, kolik, encephalitis, *wrist drop*, iritabel, perubahan kepribadian, kelumpuhan dan kebutaan. *Basophilic stippling* dari sel darah merah merupakan gejala patognomonis bagi keracunan timbal (*Pb*). Gejala lain dapat berupa anemia dan albuminuria (Slamet, 2004). Kelainan fungsi otak dapat terjadi karena timbal (*Pb*) secara kompetitif menggantikan mineral-mineral utama seperti seng, tembaga, dan besi dalam mengatur fungsi mental. Keracunan timbal kronik menimbulkan gejala seperti depresi, sakit kepala, sulit berkonsentrasi, gelisah, daya ingat menurun, sulit tidur, halusinasi dan kelemahan otot. Susunan saraf pusat merupakan organ sasaran utama timbal (*Pb*). Wanita hamil yang memiliki kadar timbal (*Pb*) tinggi dalam darahnya. Sebanyak 90 % dari simpanan timbal (*Pb*) pada tubuhnya dialirkan kepada janin melalui plasenta, dimana keracunan pada janin mempengaruhi intelektual dan tingkah laku anak di kemudian hari (Santi, 2001). Menurut Sudarmaji (2006), paparan bahan tercemar timbal (*Pb*) dapat menyebabkan gangguan pada organ seperti gangguan neurologi, gangguan fungsi ginjal, gangguan sistem reproduksi, gangguan sistem pernafasan, gangguan sistem hemopoitik dan gangguan sistem saraf.

2.2.6 Faktor Resiko

Pekerjaan yang berisiko terpapar timbal antara lain peleburan dan pembuatan baterai, pengecatan, kerajinan pot, industri keramik, pengecoran logam, tukang patri, sedangkan pencampur bahan bakar

adalah pekerja yang menanggung risiko paparan terbesar (Anies, 2005).

2.2.7 Pemajanan Timbal (*Pb*)

Sekitar 80% timbal (*Pb*) masuk kedalam tubuh melalui saluran pernafasan, kemudian masuk ke pembuluh darah paru-paru. Timbal (*Pb*) yang terhirup akan berikatan dengan darah dan diedarkan ke seluruh jaringan serta organ tubuh. Lebih dari 90% timbal (*Pb*) yang terserap oleh darah berikatan dengan sel – sel darah merah (Palar, 2008).

Melalui makanan dan minuman sekitar 14% akan ikut dimetabolisme oleh tubuh. Jumlah timbal (*Pb*) yang masuk melalui makanan masih mungkin ditolerir oleh lambung karena adanya asam lambung yang dapat menyerap timbal (*Pb*) (Oktaria, 2009). Timbal juga berkaitan dengan kation, terutama kalsium, besi, dan zinc, hal ini mempengaruhi ikatan dengan pompa *sodium potassium adenosine triphosphate* ($\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATP}$) (Luthfiyah, 2006). Menurut Napitupulu (2008), kandungan mineral khususnya kalsium merupakan salah satu faktor yang berperan untuk menurunkan absorpsi timbal (*Pb*) melalui gastrointestinal.

Penetrasi pada selaput atau lapisan kulit sebanyak 1%, hal ini disebabkan senyawa timbal dapat larut dalam lemak. Senyawa timbal (*Pb*) tersebut dapat melakukan penetrasi apabila partikel timbal (*Pb*) menempel pada permukaan kulit (Oktaria, 2009).

2.2.8 Mekanisme Kerja Timbal (*Pb*) Masuk ke dalam Tubuh

Absorpsi timbal (*Pb*) melalui saluran pernafasan dipengaruhi oleh tiga proses yaitu deposisi, pembersihan mukosiliar, dan pembersihan alveolar. Deposisi terjadi di nasofaring, saluran trakeobronkial, dan alveolus. Deposisi tergantung pada ukuran partikel timbal (*Pb*), volume pernafasan, dan daya larut. Partikel yang lebih besar banyak di deposit pada saluran pernafasan bagian atas dibanding partikel yang lebih kecil. Pembersihan mukosiliar membawa partikel di saluran pernafasan bagian atas ke nasofaring kemudian di telan. Rata-rata 10 – 30% timbal (*Pb*) yang terinhalasi diabsorpsi melalui paru-paru, dan sekitar 5-10% dari yang tertelan diabsorpsi melalui saluran cerna. Fungsi pembersihan alveolar adalah membawa partikel ke eskalator mukosiliar, menembus lapisan jaringan paru-paru kemudian menuju kelenjar limfe dan aliran darah. Sebanyak 30-40% timbal (*Pb*) yang di absorpsi melalui saluran pernafasan akan masuk ke aliran darah. Masuknya timbal (*Pb*) ke aliran darah tergantung pada ukuran partikel daya larut, volume pernafasan dan variasi faal antar individu. Sedangkan timbal (*Pb*) yang diabsorpsi melalui saluran pencernaan akan melewati hati sebelum dibawa ke bagian tubuh lain. Hati merupakan organ utama yang dapat mendetoksifikasi zat kimia melalui proses biotransformasi. Dari proses biotransformasi tersebut akan dihasilkan metabolit yang seringkali lebih larut dalam air sehingga dapat diekskresi oleh tubuh. Sama

halnya penyerapan timbal (*Pb*) melalui inhalasi, timbal (*Pb*) yang masuk melalui lapisan kulit akan langsung dibawa ke seluruh organ dalam tubuh sebelum menuju ke hati (Oktaria, 2009).

Distribusi. Timbal (*Pb*) yang diabsorpsi diangkut oleh darah ke organ-organ lain. Sekitar 95% timbal (*Pb*) dalam darah diikat oleh sel darah merah. Timbal (*Pb*) lalu membentuk ikatan yang kuat antara Pb^{2+} dengan grup sulfur yang terdapat di dalam asam-asam amino dari suatu enzim yang berfungsi sebagai pembentuk hemoglobin (Fardiaz, 2006). Sebagian timbal (*Pb*) plasma adalah dalam bentuk yang dapat berdifusi, diperkirakan dalam keseimbangan dengan *pool* timbal (*Pb*) tubuh lainnya, yang dapat dibagi menjadi dua: jaringan keras (tulang, rambut, kuku dan gigi); dan jaringan lunak (sumsum tulang, sistem saraf, ginjal, hati, paru-paru, jantung). Diperkirakan bahwa hanya timbal (*Pb*) dalam jaringan lunak saja yang toksik secara langsung. Timbal (*Pb*) jaringan keras tetap terikat erat pada jaringan (Anies, 2005).

Ekskresi. Ekskresi timbal (*Pb*) melalui beberapa cara, yang terpenting adalah melalui ginjal dan saluran cerna. Ekskresi timbal (*Pb*) melalui urine sebanyak 75 – 80%, melalui feses 15% dan lainnya melalui empedu, keringat, rambut, dan kuku. Ekskresi timbal (*Pb*) melalui saluran cerna dipengaruhi oleh saluran aktif dan pasif kelenjar saliva, pankreas dan kelenjar lainnya di dinding usus, regenerasi sel epitel, dan ekskresi empedu. Sedangkan proses ekskresi timbal (*Pb*)

melalui ginjal adalah melalui filtrasi glomerulus. Pada umumnya ekskresi timbal (*Pb*) berjalan sangat lambat. Waktu paruh didalam darah kurang lebih 25 hari, pada jaringan lunak 40 hari sedangkan pada tulang 25 tahun. Ekskresi yang lambat ini menyebabkan timbal (*Pb*) mudah terakumulasi dalam tubuh (Oktaria, 2009).

2.3 Pengaruh Timbal (*Pb*) terhadap Paru-paru

Timbal (*Pb*) diabsorpsi terutama melalui saluran pencernaan dan pernafasan dan merupakan sumber timbal (*Pb*) utama di dalam tubuh. Melalui makanan dan minuman, sekitar 14% akan ikut dimetabolisme oleh tubuh. Jumlah timbal (*Pb*) yang masuk melalui makanan masih mungkin ditolerir oleh lambung, oleh karena adanya asam lambung yang dapat menyerap timbal (*Pb*) (Oktaria, 2009). Menurut Permana (2003), pengaruh keracunan timbal (*Pb*) tidak bersifat secara langsung, namun secara tidak langsung dan kronik. Timbal (*Pb*) yang diabsorpsi diangkut oleh darah ke organ lain, salah satunya adalah paru-paru. Sekitar 95% timbal (*Pb*) dalam darah diikat oleh sel darah merah. Timbal (*Pb*) lalu membentuk ikatan yang kuat antara Pb^{2+} dengan grup sulfur yang terdapat di dalam asam-asam amino dari suatu enzim yang berfungsi sebagai pembentuk hemoglobin (Fardiaz, 2006). Timbal (*Pb*) juga berkaitan dengan kation, terutama kalsium, besi, dan zinc, hal ini mempengaruhi ikatan dengan pompa *sodium potassium adenosine triphosphate* (Na^+/K^+-ATP) (Luthfiyah, 2006). Menurut Napitupulu (2008), kandungan mineral khususnya kalsium merupakan salah satu faktor yang

berperan untuk menurunkan absorpsi timbal (*Pb*) melalui gastrointestinal. Sebagian timbal (*Pb*) plasma adalah dalam bentuk yang dapat berdifusi, diperkirakan dalam keseimbangan dengan *pool* timbal (*Pb*) tubuh lainnya, yang dapat dibagi menjadi dua: jaringan keras (tulang, rambut, kuku dan gigi); dan jaringan lunak (sumsum tulang, sistem saraf, ginjal, hati, paru-paru, jantung). Diperkirakan bahwa hanya timbal (*Pb*) dalam jaringan lunak saja yang toksik secara langsung (Anies, 2005). Menurut hasil penelitian Hariono, 2005, pemberian senyawa plumbum asetat netral 0,5 g/kg BB/oral/hari/tikus selama 16 minggu dilaporkan bahwa akumulasi timbal (*Pb*) tertinggi dalam jaringan lunak terjadi berturut-turut pada ginjal disusul hati, otak, paru-paru, otot jantung dan testis. Pada paru-paru terjadi kongesti dan hemoraghi.

Pada sel paru-paru, dampak merugikan dari keracunan timbal (*Pb*) adalah dapat menyebabkan iskemik dan hipoksi. Dampak sentral yang tampak adalah gangguan oksidasi-fosforilasi mitokondria sehingga timbul penurunan ATP (*adenosine trifosfat*), yang berdampak luas atas aktifitas sel, seperti gangguan pompa Na^+ , glikolisis anaerob meningkat diikuti penurunan glikogen sebagai konsekuensi upaya menetralsir penurunan ATP disertai penurunan pH intraseluler yang berdampak agregasi (penggumpalan) partikel kromatin inti. Selain itu, terjadi pembengkakan sel yang disebabkan oleh peningkatan tekanan osmotik intrasel. Iskemi pada tahap ini merupakan jejas reversibel. Hipoksi adalah penurunan pemasukan oksigen ke jaringan di bawah kadar fisiologi, walaupun perfusi jaringan oleh darah memadai. Keadaan ini terjadi pada defek transport O_2 dalam peredaran darah, misalnya pada

keadaan anemia karena hemoglobin darah menurun atau kondisi hemoglobin tidak normal, dalam hal ini pembentukan hemoglobin dihambat oleh timbal (*Pb*) sehingga kemampuan utilitas oksigen jaringan paru-paru terganggu. Keadaan iskemi dan hipoksi berkelanjutan akan memperburuk reaksi intrasel karena akan disertai proses kerusakan membran sel dan atau inti sel, sehingga jejas reversibel menjadi ireversibel (Pringgoutomo, 2002).

Wujud efek toksik berupa perubahan struktural suatu sel. Perubahan pada sel paru-paru yang terjadi yaitu:

- Degenerasi

Degenerasi merupakan perubahan bentuk atau jaringan ke bentuk yang lebih rendah atau kurang aktif fungsinya, degenerasi dapat terjadi pada sitoplasmanya. Tingkat degenerasi sel antara lain :

- a. Degenerasi bengkak keruh (pembengkakan sel)

Pembengkakan sel adalah manifestasi yang pertama terjadi dari hampir semua bentuk jejas sel, muncul setiap sel tidak mampu mempertahankan homeostasis ionik dan cairan (Robbin, 2007). Perubahan ini ditandai oleh adanya sel-sel yang membengkak disertai sitoplasma yang bergranula (berbutir-butir) sehingga jaringan nampak keruh. Alat tubuh yang terkena menjadi besar, padat dan pucat. Perubahan kemunduran ini hampir selalu reversibel.

- b. Degenerasi hidropik atau degenerasi vakuoler

Pada degenerasi hidropik, edema intra seluler lebih mencolok daripada degenerasi bengkak keruh. Meskipun juga masih reversibel,

tetapi menunjukkan kerusakan yang lebih keras, intensitasnya lebih dan jangka waktunya lebih lama. Pembengkakan tidak hanya terjadi pada endoplasmik retikulum dan mitokondria tetapi air juga mengumpul dalam rongga-rongga sel. Mikroskopik tampak vakuol-vakuol yang jernih tersebar dalam sitoplasma. Kadang-kadang vakuol kecil-kecil bersatu membentuk vakuol lebih besar sehingga inti sel terdesak ke pinggir.

c. **Perlemakan**

Perubahan kemunduran ini menunjukkan bahwa di dalam sel parenkim terdapat pengumpulan lemak secara abnormal. Perlemakan terjadi pada jejas hipoksik dan berbagai bentuk jejas toksik atau metabolik, bermanifestasi dengan munculnya vakuola lipid dalam sitoplasma. Perlemakan merupakan reaksi yang kurang sering terjadi, terutama ditemukan pada sel yang berperan dalam metabolisme lemak dan juga bersifat reversibel.

• **Nekrosis**

Nekrosis adalah kematian sel atau jaringan pada tubuh yang hidup. Pada nekrosis perubahan terutama tampak pada inti, berbeda dengan degenerasi yang perubahannya hanya terdapat pada sitoplasma.

Perubahan inti diantaranya adalah:

- a. Hilangnya gambaran kromatin
- b. Inti menjadi keriput, tidak vesikuler lagi
- c. Inti tampak lebih padat dan warnanya gelap hitam (piknotik)

- d. Inti terbagi atas fragmen-fragmen, robek (kariorexis)
- e. Inti tidak lagi mengambil warna banyak karena itu pucat, tidak nyata (kariolisis) (Robbin, 2007).

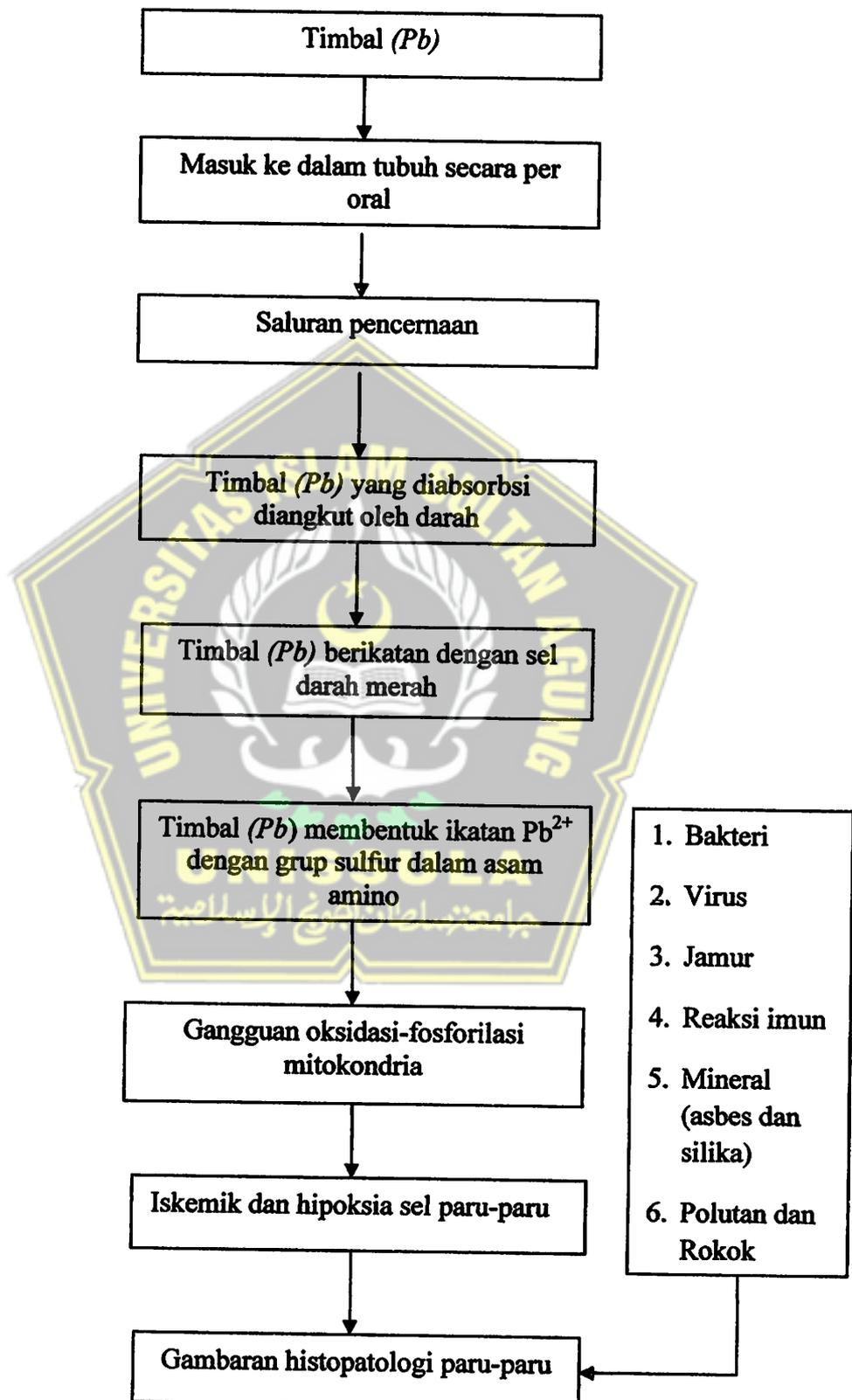
2.4 Hewan Coba

Hewan yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan galur wistar. Adapun taksonominya menurut Sharp (2010) adalah sebagai berikut:

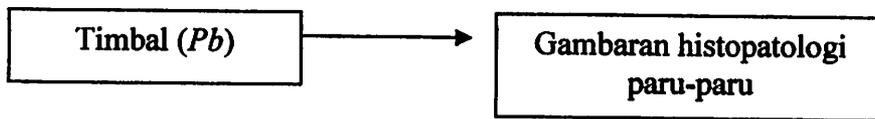
Kingdom : *Animalia*
 Phylum : *Chordata*
 Class : *Mammalia*
 Ordo : *Rodentia*
 Subordo : *Myomorpha*
 Family : *Muridae*
 Genus : *Rattus*
 Species : *Rattus norvegicus*

Tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang digunakan berumur antara 2– 3 bulan dengan berat 150 – 250 gram.

2.5 Kerangka Teori



2.6 Kerangka Konsep



2.7 Hipotesis

Pemberian timbal (*Pb*) per oral berpengaruh terhadap perubahan gambaran histopatologi paru-paru tikus putih jantan galur wistar



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis dan Rancangan Penelitian

Jenis rancangan penelitian yang dilakukan merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan metode : ” *Post test randomized control group design*”

3.2 Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1 Variabel

- a. Variabel bebas
Pemberian timbal per oral.
- b. Variabel tergantung
Histopatologi paru-paru.
- c. Variabel perancu
 - Bakteri
 - Virus
 - Jamur
 - Reaksi imun
 - Mineral (asbes dan silika)
 - Polutan dan Rokok

3.2.2 Definisi Operasional

a. Pemberian timbal per oral

Pemberian timbal per oral dengan menggunakan spuit injeksi ujung bercanul, berupa serbuk berwarna abu-abu gelap yang dilarutkan dengan aquadest 2 ml, dengan pemberian dosis masing - masing perlakuan adalah 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, dan 10 mg selama 14 hari.

Skala data : Ordinal.

b. Histopatologi paru-paru

Gambaran secara mikroskopik dapat terlihat degenerasi dan nekrosis pada sel – sel paru-paru dengan bantuan mikroskop. Tingkat kerusakan jaringan dihitung rata-rata jumlahnya, yang dilakukan 3 lapang pandang dalam 1 slide, dan pada 1 lapang pandang terdapat 40 sel, dengan perbesaran 400 kali.

Untuk melihat ada tidaknya degenerasi dan nekrosis yang terjadi pada sel paru-paru berdasarkan kriteria sebagai berikut:

- 1 : Normal
- 2 : Ringan (degenerasi bengkak keruh / pembengkakan sel)
- 3 : Sedang (degenerasi didropik atau degenerasi vakuoler)
- 4 : Berat (perlemakan)
- 5 : Nekrosis (adanya sel nekrosis)

Skala data : Rasio.

3.3 Populasi dan Sampel

3.3.1 Populasi

Populasi yang digunakan adalah tikus putih jantan galur wistar yang dikembangbiakkan di Laboratorium Biologi Fakultas MIPA Universitas Negeri Semarang.

3.3.2 Sampel

Sampel berupa tikus putih jantan galur wistar umur 2-3 bulan dengan berat 150-250 gram. Besar sampel ideal menurut kriteria WHO minimal 5 ekor atau lebih (Kusumawati, 2004). Dengan demikian jumlah tikus jantan semua kelompok uji secara keseluruhan adalah 25 ekor, kemudian dibagi dalam 5 kelompok.

3.4 Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi

3.4.1 Kriteria Inklusi

- Tikus berumur 2-3 bulan.
- Tikus dengan berat 150-250 gram.
- Tikus tidak cacat secara anatomi.

3.4.2 Kriteria Eksklusi

- Tikus sakit selama perlakuan.
- Tikus muntah setelah diberi perlakuan.

3.5 Alat dan Bahan Penelitian

3.5.1 Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah :

- a. Kandang tikus, timbangan, mikroskop dan oven
- b. Gelas ukur dan pengaduk dari kaca
- c. S spuit injeksi ujung bercanul
- d. Alat pemotong jaringan (mikrotom), kaca obyektif dan deck glass
- e. Pencetak blok jaringan dan tabung penyimpanan

3.5.2 Bahan yang digunakan adalah :

- a. Serbuk timbal *acetat* dan aquades
- b. Tikus putih jantan galur wistar umur 2-3 bulan
- c. Zat pewarna hematoksilin eosin dan larutan emersi
- d. Alkohol 70%, 85%, 90%, 100%
- e. Karbol xylol, xylol lilin, dan xylol pembersih
- f. Formalin, acetone, parafin cair dan balsem kanada
- g. Larutan zoutzure 70% yang dibuat dengan campuran alkohol 100%

3.6 Cara Penelitian

3.6.1 Dosis Timbal

Dosis pemberian timbal sesuai dengan pendapat Darmono (2001), *intake* 3,5 mg *Pb*/kgBB/hari dapat menyebabkan efek toksik pada manusia. Pada penelitian ini agar efek toksik timbal segera terlihat maka dosis yang digunakan adalah 4 mg *Pb*/kgBB/hari.

Adapun dosis timbal yang digunakan dalam penelitian ini adalah berdasarkan konversi menurut Donatus (2001), perhitungan

dosis antar jenis hewan: dari manusia (70 kg) dikonversikan ke tikus (200 gr) dengan rumus: Konversi dosis = dosis manusia x n konversi

Keterangan :

n konversi (dari manusia dikonversikan ke tikus) = 0,018

a. Dosis keracunan timbal untuk manusia adalah 4 mg/kgBB/hari.

b. Dosis timbal untuk tikus (200 gr)

= dosis manusia (70 kg) x n konversi

= (4 mg x 70)/hari x 0,018

= 280 mg/hari x 0,018

= 5,04 mg/hari

Dosis pemberian timbal per oral untuk 1 ekor tikus = 5 mg/hari.

3.6.2 Pemberian Perlakuan

Penelitian dilakukan secara eksperimen dengan menggunakan hewan uji berupa tikus putih jantan galur wistar sebanyak 25 ekor yang dibagi dalam 5 kelompok uji secara acak. Pengelompokan tikus sebagai berikut :

a. Kelompok I

Terdiri dari 5 ekor tikus putih jantan galur wistar yang mendapatkan perlakuan pemberian 2 ml aquadest melalui spuit injeksi ujung bercanul selama 14 hari lalu diperiksa histopatologi paru-paru.

b. Kelompok II

Terdiri dari 5 ekor tikus putih jantan galur wistar yang mendapatkan perlakuan pemberian timbal sebanyak 2,5 mg dalam

2 ml aquadest melalui spuit injeksi ujung bercanul selama 14 hari lalu diperiksa histopatologi paru-paru.

c. Kelompok III

Terdiri dari 5 ekor tikus putih jantan galur wistar yang mendapatkan perlakuan pemberian timbal sebanyak 5 mg dalam 2 ml aquadest melalui spuit injeksi ujung bercanul selama 14 hari lalu diperiksa histopatologi paru-paru.

d. Kelompok IV

Terdiri dari 5 ekor tikus putih jantan galur wistar yang mendapatkan perlakuan pemberian timbal sebanyak 7,5 mg dalam 2 ml aquadest melalui spuit injeksi ujung bercanul selama 14 hari lalu diperiksa histopatologi paru-paru.

e. Kelompok V

Terdiri dari 5 ekor tikus putih jantan galur wistar yang mendapatkan perlakuan pemberian timbal sebanyak 10 mg dalam 2 ml aquadest melalui spuit injeksi ujung bercanul selama 14 hari lalu diperiksa histopatologi paru-paru.

3.7 Tempat dan waktu

3.7.1 Tempat

Tempat penelitian dan perlakuan pada hewan coba bertempat di Laboratorium Biologi Fakultas MIPA Universitas Negeri Semarang selama 14 hari. Tempat pembuatan preparat dan analisa histopatologi

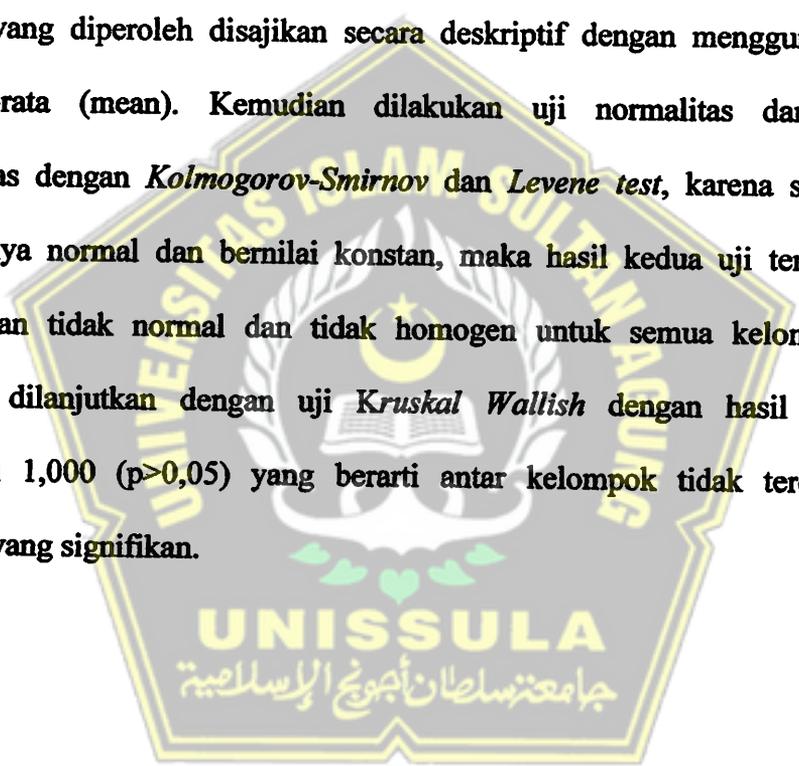
paru-paru bertempat di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung, Semarang.

3.7.2 Waktu

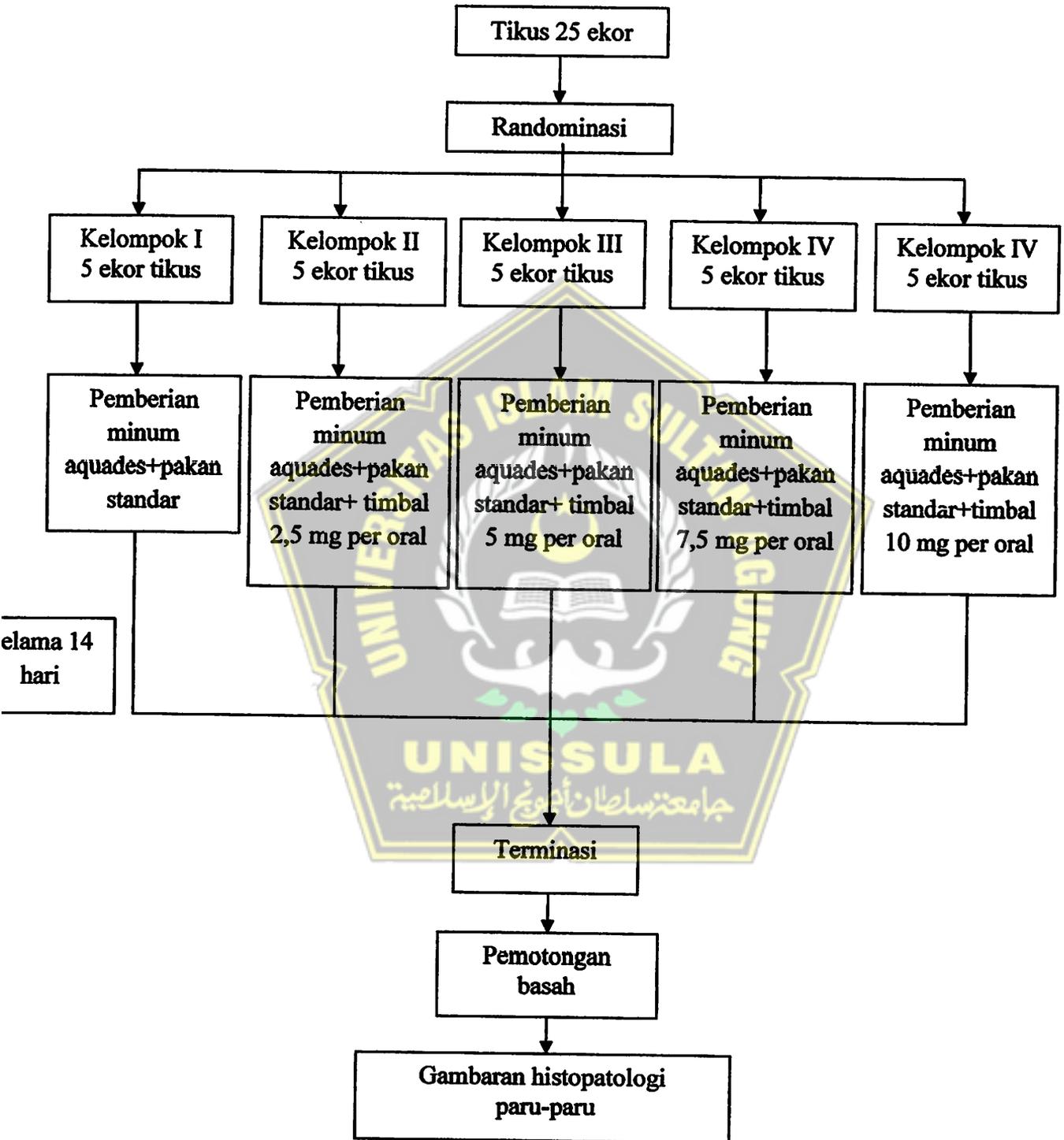
Penelitian ini dilakukan pada bulan Oktober-November 2010.

3.8 Analisis Hasil

Data yang diperoleh disajikan secara deskriptif dengan menggunakan nilai rata-rata (mean). Kemudian dilakukan uji normalitas dan uji homogenitas dengan *Kolmogorov-Smirnov* dan *Levene test*, karena semua data hasilnya normal dan bernilai konstan, maka hasil kedua uji tersebut menunjukkan tidak normal dan tidak homogen untuk semua kelompok. Kemudian dilanjutkan dengan uji *Kruskal Wallish* dengan hasil nilai signifikansi 1,000 ($p > 0,05$) yang berarti antar kelompok tidak terdapat perbedaan yang signifikan.



3.9 Alur Penelitian



BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini menggunakan sampel 25 ekor tikus putih galur wistar, jantan berumur 2 bulan dan berat badan 200-250 gram. Kemudian dilakukan random sampling dan dibagi menjadi 5 kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus. Pemberian perlakuan diberikan selama 14 hari dan pada hari ke 15 dilakukan pembuatan preparat selanjutnya dilihat gambaran histopatologi paru-parunya. Hasil gambaran histopatologi paru-paru untuk masing-masing kelompok disajikan pada tabel 1.

Tabel 1. Hasil gambaran histopatologi paru-paru pada berbagai kelompok perlakuan.

No.	KELOMPOK PERLAKUAN				
	I	II	III	IV	V
1	1	1	1	1	1
2	1	1	1	1	1
3	1	1	1	1	1
4	1	1	1	1	1
5	1	1	1	1	1

Keterangan :

- 1 : Normal
- 2 : Ringan (degenerasi bengkak keruh / pembengkakan sel)
- 3 : Sedang (degenerasi didropik atau degenerasi vakuoler)
- 4 : Berat (perlemakan)
- 5 : Nekrosis (adanya sel nekrosis)

Kemudian data yang diperoleh dilakukan uji normalitas dengan metode *Kolmogorov-Smirnov*. Pada pengujian normalitas menunjukkan nilai signifikansi *Kolmogorov-Smirnov* tidak normal untuk semua kelompok. Sedangkan uji homogenitas dapat dilihat dengan metode *Levene test*. Pada pengujian homogenitas menunjukkan nilai signifikansi *Levene test* tidak homogen pada semua kelompok. Kemudian dilanjutkan dengan uji *Kruskal Wallish* dengan hasil nilai signifikansi 1,000 ($p > 0,05$) yang berarti antar kelompok tidak terdapat perbedaan yang signifikan.

4.2 Pembahasan

Hasil penelitian dari kelima kelompok uji didapatkan gambaran histopatologi dari sel paru-paru masih dalam keadaan normal. Menurut Permana (2003), pengaruh keracunan timbal (*Pb*) tidak bersifat secara langsung, namun secara tidak langsung dan kronik. Timbal (*Pb*) membentuk ikatan yang kuat antara Pb^{2+} dengan grup sulfur yang terdapat di dalam asam amino dari suatu enzim yang berfungsi sebagai pembentuk hemoglobin (Fardiaz, 2006). Selain itu, timbal (*Pb*) menyebabkan terjadinya agregasi (penggumpalan) partikel kromatin inti dan pembengkakan sel yang disebabkan oleh peningkatan tekanan osmotik intrasel. Keadaan iskemi dan hipoksi yang berkelanjutan akan memperburuk reaksi intrasel karena akan disertai proses kerusakan membran sel dan atau inti sel, sehingga mengakibatkan jejas reversibel menjadi ireversibel (Pringgoutomo, 2002).

Menurut hasil penelitian Hariono, 2005, pemberian senyawa *plumbum* asetat netral 0,5 g/kg BB/oral/hari/tikus selama 16 minggu dilaporkan bahwa akumulasi timbal (*Pb*) tertinggi dalam jaringan lunak terjadi berturut-turut pada ginjal disusul hati, otak, paru-paru, otot jantung dan testis. Pada paru-paru terjadi kongesti dan hemoraghi. Pada penelitian ini terdapat perbedaan dosis serta lama waktu perlakuan. Penelitian dilakukan selama 14 hari dengan pemberian timbal (*Pb*) asetat dosis 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg dan 10 mg dan tidak didapatkan perubahan gambaran histopatologi pada paru-paru. Hal ini menunjukkan bahwa timbal (*Pb*) bersifat kumulatif dan memerlukan waktu yang panjang untuk menimbulkan gangguan keracunan kronis.

Berdasarkan penelitian Luthfiah, 2006, pemberian timbal asetat per oral selama 14 hari dengan dosis 25 mg/kg BB/ hari, 50 mg/kg BB/ hari, dan 75 mg/kg BB/ hari dilaporkan bahwa adanya pengaruh timbal (*Pb*) terhadap perubahan gambaran histopatologik hepar mencit.

Berdasarkan penelitian Nugroho, 2006, pemberian timbal asetat per oral selama 14 hari dengan dosis 25 mg/kg BB, 50 mg/kg BB, 75 mg/kg BB, dan 100 mg/kg BB menunjukkan bahwa timbal secara statistika memberikan pengaruh terhadap gambaran histologis epitel jejunum, dimana jumlah nekrosis sel epitel meningkat secara signifikan, sedangkan ketinggian epitel vili jejunum akan berkurang.

Berdasarkan penelitian Camelia, 2010, pemberian timbal asetat per oral selama 14 hari dengan dosis 2,5mg, 5 mg, dan 7,5 mg dilaporkan bahwa tidak

menimbulkan perbedaan gambaran histopatologi pada otot jantung tikus putih jantan galur wistar.

Berdasarkan ketiga penelitian timbal terdahulu dengan jenis timbal, dosis serta lama waktu yang sama namun dilakukan pengamatan pada organ target yang berbeda menunjukkan bahwa timbal mempunyai efek yang tidak sama pada masing-masing organ. Penyebaran timbal (*Pb*) berhubungan dengan daya ikat jaringan terhadap timbal (*Pb*). Beberapa organ lunak seperti paru-paru, otot jantung, otak dan testis mempunyai daya ikat jaringan yang rendah terhadap timbal (*Pb*) dibandingkan dengan hati, ginjal, dan jejunum.

Berdasarkan uraian di atas, hasil penelitian antar kelompok tidak terdapat perbedaan bermakna, karena data pada semua kelompok sama yaitu normal. Perubahan yang terlihat pada paru-paru hanyalah terdapat sel-sel inflamasi di sekitar hilus dan tepi parenkim paru-paru. Hal ini menunjukkan bahwa dalam penelitian ini pemberian timbal (*Pb*) per oral dengan dosis 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, dan 10 mg selama 14 hari tidak berpengaruh terhadap gambaran histopatologi paru-paru tikus putih jantan galur wistar.

Dalam penelitian ini terdapat keterbatasan berupa dosis timbal (*Pb*) yang mungkin tidak dapat masuk seutuhnya pada saat perlakuan. Selain itu, penelitian ini dilakukan secara berkelompok dan dilakukan pengamatan terhadap berbagai organ yaitu paru-paru, otot jantung, hati dan ginjal. Oleh karena itu terdapat persamaan dosis serta lama perlakuan dimana terdapat kemungkinan dosis dan lama perlakuan dalam penelitian ini mempunyai efek yang berbeda terhadap masing-masing organ. Pada hati dan ginjal terdapat

perbedaan gambaran histopatologi sedangkan pada paru-paru dan otot jantung normal. Faktor lain yang mempengaruhi dalam penelitian ini adalah adanya faktor internal seperti daya tahan tikus.



BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Dari uraian hasil penelitian yang telah dilakukan, maka dapat diambil simpulan sebagai berikut :

1. Pemberian timbal (*Pb*) per oral selama 14 hari tidak berpengaruh terhadap gambaran histopatologi paru-paru tikus putih jantan galur wistar.
2. Pemberian timbal (*Pb*) per oral dengan dosis 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, dan 10 mg selama 14 hari tidak memberikan perbedaan gambaran histopatologi paru-paru tikus putih jantan galur wistar.

5.2 Saran

Saran yang dapat diberikan berdasarkan hasil penelitian diatas :

1. Pada penelitian lebih lanjut, perlu dipastikan bahwa dosis timbal (*Pb*) masuk seutuhnya pada saat perlakuan.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan dosis timbal (*Pb*) per oral dan lama perlakuan yang sesuai terhadap paru-paru.

DAFTAR PUSTAKA

- Anies, 2005, *Seri Kesehatan Umum Penyakit Akibat Kerja*, PT Elex Media Komputindo, Gramedia, Jakarta, 55-56.
- Anonim, 2005, *Kamus Besar Bahasa Indonesia Edisi III*, Balai Pustaka, Jakarta, 832.
- Awati, 10 November 2009. *Bahaya Timbal bagi Kesehatan*. Dalam: <http://awati.wordpress.com/2009/11/10/bahaya-timbal-bagi-kesehatan/>. Dikutip tanggal 22 September 2010.
- Camelia, N., 2010, *Pengaruh Timbal Per Oral terhadap Gambaran Histopatologi Otot Jantung*, Universitas Islam Sultan Agung, Semarang, 67.
- Dahlan, S., 2004, *Seri Statistik: Statistik untuk kedokteran dan Kesehatan Uji Hipotesis dengan Menggunakan SPSS Program 12 Jam*, Arkan, Jakarta, 155-156.
- Damjanov, I., 2001, *Buku Teks & Atlas Berwarna Histopatologi*, Widya Medika, Jakarta, 123-126.
- Darmono, 2001, *Logam dalam Sistem Biologi Makhluk Hidup*, Edisi 2, UI Press, Jakarta, 97.
- Donatus, I.A., 2001, *Petunjuk Praktikum Toksikologi*, Edisi I, Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, 21.
- Eroschenko, W., 2002, *Atlas Histologi di Fiore*, Edisi 9, EGC, Jakarta, 241-245.
- Fardiaz, S., 2006, *Polusi Air & Udara*, Edisi 11, Kanisius, Yogyakarta, 59-65.
- Fauzi, T.M., 2008, *Pengaruh Pemberian Timbal Asetat dan Vitamin C terhadap Malondialdehyde dan Kualitas Spermatozoa di Dalam Sekresi Epididimis Mencit Albino (Mus Musculus) Strain Balb/c*, Dalam : http://www.researchgate.net/publication/42324106_Pengaruh_Pemberian_Timbal_Asetat_Dan_Vitamin_C. Dikutip tanggal 9 Januari 2011.
- Ganong, W., 2005, *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*, Edisi 17, EGC, Jakarta, 639.
- Guyton, A., 2007, *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*, Edisi 11, EGC, Jakarta, 107.
- Harrington, J., 2005, *Buku Saku Kesehatan Kerja*, Edisi 3, EGC, Jakarta, 121.

- Hariono, B., 2005, *Efek Pemberian Plumbum (Timah Hitam) Anorganik pada Tikus Putih (Rattus norvegicus)*, J. Sain Vet Vol 23 No. 2 Th. 2005, Bagian Patologi Klinik FKH UGM, Yogyakarta, 107-108.
- Junqueira, 2007, *Histologi Dasar Teks dan Atlas*, Edisi 10, EGC, Jakarta, 341-345.
- Kusumawati, 2004, *Bersahabat dengan Hewan Coba*, Gajahmada University Press, Yogyakarta, 8, 80.
- Lu, F., 2006, *Toksikologi Dasar*, Edisi Kedua, Universitas Indonesia, Jakarta, 187-201, 352-361.
- Luthfiah, S., 15 September 2006. *Pengaruh Pemberian Plumbum (Pb) Asetat Peroral terhadap Gambaran Histopatologik Hepar Mencit (Mus Musculus) Penelitian Eksperimental Laboratorik*. Dalam: <http://www.lib.unair.ac.id/gdlhub-gdl-s2-2006-luthfiahs-2068>. Dikutip tanggal 27 Maret 2010.
- Napitupulu, R., 2008, *Pengaruh Pemberian Kalsium secara Oral terhadap Kadar Plumbum dalam Darah Mencit (Mus Musculus L)*. Dalam : repository.usu.ac.id/bitstream/1234567896171109E00157.pdf. Dikutip tanggal 2 Desember 2010.
- Nugroho, 2006, *Pengaruh Pemberian Timbal Asetat Per Oral Terhadap Gambaran Histologis Eptel Jejunum Mencit (Mus musculus)*. Dalam : <http://210.57.222.58/go.php?id=gdlhub-gdl-s2-2006-nugrohmir> 2070. Dikutip tanggal 8 Januari 2011.
- Oktaria, C., 2009, *Pengaruh Masa Kerja terhadap Kejadian Gingival Lead pada Polisi Lalu Lintas di Kota Semarang*, FK Undip, Semarang, 14-16.
- Palar, H., 2008, *Pencemaran dan Toksikologi Logam Berat*, Cetakan 4, Rineka Cipta, Jakarta, 30-32.
- Permana, 2003, *Hubungan antara Pemaparan Timbal Kronik dengan Anemia pada Usia 5-10tahun*, FK UNDIP, Semarang, 1-3.
- Pringgoutomo, S., 2002, *Buku Ajar Patologi I (Umum)*, Edisi I, Sagung Seto, Jakarta, 19-20.
- Priyanto, 2007, *Toksitas Obat, Zat Kimia dan Terapi Antidotum*, Leskonfi, Jakarta, 13-15.
- Robbin, 2007, *Buku Ajar Patologi Robbins Volume 1*, Edisi 7, EGC, Jakarta, 26-27.

- Robbin, 2007, *Buku Ajar Patologi Robbins Volume 2*, Edisi 7, EGC, Jakarta, 511-520.
- Santi, D., 2001. *Pencemaran Udara oleh Timbal (Pb) serta Penanggulangannya*. Dalam : <http://library.usu.ac.id/download/fk/fk-Devi3.pdf>. Dikutip tanggal 22 September 2010
- Sartono, 2001, *Racun & Keracunan*, Widya Medika, Jakarta, 210-211.
- Sharp, Patrick E., Marie C.LaRegina, 2010, *The Laboratory Rat Second Edition*. Dalam : <http://www.routledge.com/books/details/9781420091052/>. Dikutip tanggal 22 September 2010.
- Slamet, J., 2004, *Kesehatan Lingkungan*, Edisi 6, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta, 118.
- Snell, R., 2006, *Anatomi Klinik untuk Mahasiswa Kedokteran*, Edisi 6, EGC, Jakarta, 85-95.
- Sudarmaji, 2006, *Toksikologi Logam Berat 3B dan Dampaknya terhadap Kesehatan*, Jurnal Kesehatan Lingkungan, Vol. 2 No. 2, Th. 2006, 129-142.
- Suprijono, dkk., 2001, *Kerusakan sel-sel Reproduksi dan Pemurunan Jumlah Anak Tikus Putih Jantan Galur Swiss Akibat Paparan Timah Hitam Per Oral*, M Med Indonesiana, Vol. 36 No. 2, Th. 2001, 61-66.
- Tjarta, A., 1992, *Prosedur Baku Pemeriksaan Patologi Anatomi*, FK UI, Jakarta, 1-4.
- West, J., 2007, *Respiratory Physiology The Essentials*, Edisi 8, Lippincot Williams & Wilkins, Baltimore, 7.