

**PENGARUH PEMBERIAN TIMBAL (*Pb*) PER ORAL TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HEPAR**  
**Studi Eksperimental Laboratorik Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Wistar**

**Agus Suprijono<sup>^</sup>, Chodidjah #, Shafer Banun<sup>#</sup>**

<sup>^</sup> Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang

<sup>#</sup> Bagian Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang

**ABSTRAK**

Polusi logam berat termasuk plumbum merupakan masalah yang serius di negara-negara maju maupun negara berkembang seperti Indonesia. Pemaparan plumbum dapat melalui saluran pernafasan, pencernaan dan permukaan kulit, dan di dalam tubuh plumbum akan terakumulasi pada jaringan keras maupun lunak. Pemaparan terhadap plumbum secara berulang-ulang akan meningkatkan konsentrasinya dalam tubuh dan menimbulkan kerusakan organ. Tujuan penelitian ini adalah untuk melihat efek pemaparan timbal yang diberikan dalam dosis bertingkat terhadap kerusakan organ hati.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik 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. Kelompok 1 sebagai kelompok kontrol (pakan standar dan aquades), Kelompok 2 diberi pakan standar, aquades dan timbal 2,5 mg *Pb*/hari per oral, Kelompok 3 diberi pakan standar, aquades dan timbal 5 mg *Pb*/hari per oral, Kelompok 4 diberi pakan standar, aquades dan timbal 7,5 mg *Pb*/hari per oral, dan Kelompok 5diberi pakan standar, aquades dan timbal 10 mg *Pb*/hari per oral. Pematangan basah dan pemeriksaan histopatologi hepar dilakukan setelah hari ke 14 Kemudian data diolah menggunakan uji *Kruskal Wallish* dan dilanjutkan dengan uji *Mann Whitney U*. untuk melihat signifikansinya .

Hasil penelitian menunjukkan setelah perlakuan didapatkan kerusakan sel hepar yang tidak bermakna pada kelompok 1,2,3,4 tetapi menunjukan kerusakan sel yang bermakna pada kelompok 5.

Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa pemberian timbal (*Pb*) dosis 10 mg per oral berpengaruh terhadap gambaran histopatologi hepar tikus putih jantan galur wistar.

**Kata kunci: Timbal, gambaran histopatologi hepar**

## **ABSTRACT**

Lead (*Pb*) is a highly toxic heavy metal which is of no use to the human body, and can accumulated in the body. The main sources of lead pollution are automobile exhaust, and contaminated food and drink. Toxic effects of lead may cause hypertension and ischemia in Heart muscle. This study aimed to investigate the effect of administration lead (*Pb*) orally on histopathological feature of the liver.

An experimental research with a randomized control group post test design was conducted for 14 days. In this study, 25 male wistar strain rats were randomly divided into five groups to receive one of following treatment : standard diet and distilled water (K-I as control group), K-II be given a standard diet, distilled water and 2,5 mg of lead (*Pb*)/ day per oral, K-III was given a standard diet, distilled water and 5 mg of lead (*Pb*)/ day per oral, K-IV was given a standard diet, distilled water and 7,5 mg of lead (*Pb*)/ day per oral and K-IV given a standard diet, distilled water and 10 mg of lead (*Pb*)/ day per oral. Wet fixation methods and histopathological examination of liver were conducted after day 14. Data were analyzed with Kruskal Wallis test and continued by *Mann Whitney U* test to show the significancy.

Results showed significanly no damage to Liver cells group I,II,III,and IV but show significantly on the fifth group.

This study conclude that administration of lead (*Pb*) orally by 10 mg doses affect on the histopathological feature of the Liver of male wistar strain rats.

Keywords: Lead (*Pb*), histopathological feature of the liver.

## **PENDAHULUAN**

Polusi logam berat termasuk timbal (*Pb*) merupakan masalah yang serius di negara-negara maju maupun negara berkembang seperti Indonesia. Pencemaran lingkungan oleh timbal antara lain diakibatkan oleh penambangan dan industri yang menggunakan timbal. Pencemaran lingkungan oleh asap, debu, dan gas yang mengandung timbal berasal dari asap kendaraan bermotor serta pembuangan limbah pabrik baterai, cat, tekstil, juga buruknya sanitasi makanan, merupakan faktor yang menunjang

untuk terjadinya keracunan timbal pada mahluk hidup. Khususnya bagi individu muda senyawa timbal sangat potensial merusak sistem saraf sehingga pada anak-anak dapat disertai penurunan IQ, akibatnya anak-anak cenderung lambat dalam berfikir dan tidak cerdas (Hariono, 2005).

Sumber pencemaran timbal berasal dari asap kendaraan bermotor, minuman, dan makanan. Akumulasi plumbum tertinggi dalam jaringan lunak terjadi berturut-turut pada ginjal disusul hati, otak, paru, jantung otot dan testis (Hariono, 2005). Salah satu organ yang ikut mengalami perubahan akibat paparan timbal (*Pb*) yang berlebihan adalah hati. Hati merupakan organ tubuh yang terbesar dan organ metabolisme yang paling kompleks di dalam tubuh. Organ ini terlibat dalam metabolisme zat makanan serta sebagian besar obat dan toksikan. (Lu, 1995) Adapun mekanisme kerusakan hati yang diakibatkan oleh timbal (*Pb*) adalah timbal (*Pb*) tingkat tertentu dapat menginduksi pembentukan radikal bebas dan menurunkan kemampuan sistem antioksidan tubuh sehingga dengan sendirinya akan terjadi stres oksidatif (Gurer *et al*, 2000).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui ada tidaknya pengaruh pemberian timbal (*Pb*) per oral terhadap gambaran histopatologi hepar tikus putih jantan galur wistar dan untuk mengetahui adanya degenerasi dan nekrosis pada hepar tikus putih galur wistar setelah pemberian timbal (*Pb*) per oral dengan dosis 2,5 mg; 5 mg; 7,5 mg; 10 mg dan kelompok kontrol.

Manfaat penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan bagi masyarakat tentang pengaruh timbal terhadap tubuh terutama hepar, dapat bermanfaat sebagai kajian penelitian selanjutnya mengenai pengaruh timbal terhadap hepar dan memberikan informasi mengenai pengaruh timbal terhadap hepar. Hipotesis penelitian ini adalah pemberian timbal (*Pb*) per oral berpengaruh terhadap gambaran histopatologi hepar tikus putih jantan galur wistar.

## **METODE PENELITIAN**

Penelitian yang dilakukan merupakan jenis penelitian eksperimental dengan metode "*Post test randomized control group design*". Variabel bebas dalam penelitian ini adalah pemberian timbal (*Pb*) per oral. Variabel tergantung pada penelitian ini adalah gambaran histopatologi hepar. Pemberian timbal (*Pb*) per oral dengan menggunakan sonde, berupa serbuk berwarna abu-abu gelap yang dilarutkan dengan aquadest 1 ml, dengan pemberian dosis masing - masing perlakuan adalah 2,5 mg; 5 mg; 7,5 mg dan 10 mg selama 14 hari (1 kali/hari). Skala data: ordinal. Gambaran histopatologi hepar dilihat dengan cara lobus hati tikus dibagi menjadi tiga zona yang terdiri dari zona 1, zona 2, dan zona 3 yang sama dengan area periportal, midzona dan centrilobular. Gambaran sel hepar dilihat secara mikroskopik degenerasi dan nekrosis yang terlihat pada 100 sel hepar dalam satu lapang pandang dengan bantuan mikroskop dengan perbesaran 400 kali. Tingkat kerusakan

jaringan dihitung rata-rata jumlahnya, yang dilakukan pada lima lapang pandang per *slide* pada zona 3, lalu derajat kerusakan di kuantitatifkan berdasarkan metode Mitchel pada penelitian Ghufron dalam Jurnal Kedokteran Yarsi 2001, yakni : 0: tidak terjadi kerusakan sel hepar; 1: kerusakan sel hepar mencapai 0,1 - 5 %; 2: kerusakan sel hepar mencapai 6 - 25 %; 3: kerusakan sel hepar mencapai 26 – 50 %; 4: kerusakan sel hepar lebih dari 50 % Skala : ordinal

Populasi penelitian ini adalah tikus putih jantan galur wistar umur yang dikembangbiakan di Laboratorium Biologi Fakultas MIPA Universitas Negeri Semarang (UNNES). Sampel yang digunakan adalah 20 ekor tikus putih galur wistar, jantan berumur 2 bulan dan berat badan 150-250 gram 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.

Kelompok I (kontrol) mendapatkan perlakuan pemberian 1 ml aquades per oral. Kelompok II mendapatkan perlakuan pemberian timbal (*Pb*) sebanyak 2,5 mg dalam 1 ml aquadest dengan per oral. Kelompok III mendapatkan perlakuan pemberian timbal (*Pb*) sebanyak 5 mg dalam 1 ml aquadest per oral. Kelompok IV mendapatkan perlakuan pemberian timbal (*Pb*) sebanyak 7,5 mg dalam 1 ml aquadest per oral. Kelompok V mendapatkan perlakuan pemberian timbal (*Pb*) sebanyak 10 mg dalam 1 ml aquadest per oral Perlakuan dilakukan selama 14 hari kemudian semua tikus diterminasi,

dilakukan pembuatan preparat dengan pewarnaan Hematoksin Eosin (HE), dan diperiksa gambaran histopatologinya.

Tempat penelitian dan perlakuan pada hewan coba bertempat di Laboratorium Biologi FMIPA Universitas Negeri Semarang selama 14 hari. Pembuatan preparat bertempat di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP dr. Kariadi Semarang dan analisa gambaran histopatologi hepar bertempat di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Unissula. Penelitian ini dilakukan pada bulan Juli - September 2010.

Analisis data hasil penelitian disajikan secara deskriptif dengan menggunakan nilai rata-rata (mean). Pada *Uji Shapiro-Wilk* didapatkan distribusi data yang tidak normal. Dan pada uji homogenitas *Levenne Statistic* didapatkan nilai  $P = 0,011$  ( $P < 0,05$ ), yang berarti data tidak homogen. Karena syarat *uji Anova* tidak terpenuhi maka untuk mengetahui pengaruh pemberian timbal (*Pb*) per oral terhadap hepar secara histopatologi pada tikus putih jantan galur wistar dilakukan *uji Kruskal-Wallis*. Karena hasil dari *uji Kruskal-Wallis* terjadi perbedaan bermakna yaitu  $< 0,05$  dilanjutkan dengan *uji Mann-Whitney U*

## HASIL PENELITIAN

Tabel1. Hasil nilai rerata gambaran gambaran histopatologi hepar pada berbagai kelompok perlakuan.

TIKUS	KELOMPOK				
	1	2	3	4	5
A	1	1	1	1	4
B	1	1	1	1	4

C	1	1	1	1	4
D	1	1	1	1	4
E	1	1	1	1	4

Keterangan:

- 0. : tidak terjadi kerusakan sel hepar
- 1 : kerusakan sel hepar mencapai 0,1 - 5 %
- 2 : kerusakan sel hepar mencapai 6 - 25 %
- 3 : kerusakan sel hepar mencapai 26 – 50 %
- 4 : kerusakan sel hepar lebih dari 50 %

Dari data yang didapat diuji dengan *Uji Shapiro-Wilk* didapatkan distribusi data yang tidak normal. Dan pada uji homogenitas *Levenne Statistic* didapatkan nilai  $P = 0,011$  ( $P < 0,05$ ), yang berarti data tidak homogen. Oleh karena itu analisa data dilanjutkan dengan *Uji Kruskal Wallis*. Hasilnya didapatkan nilai  $P = 0,009$  ( $P < 0,05$ ), artinya terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik pada tiap-tiap kelompok, untuk melihat perbedaan antar kelompok maka dilakukan *Uji Mann-Whitney*

## PEMBAHASAN

Terlihat pada pengamatan mikroskopis kelompok 1 tampak sel hati tersusun radier mengelilingi vena sentralis, yang berhubungan dengan ruang perisinusoid. Perubahan gambaran histopatologis sel hepar berupa degenerasi dan nekrosis sudah terjadi pada kelompok 1 sebesar 0,52%. Konsep terbaru dari unit fungsional hepar terkecil adalah asinus hepar yang terdiri atas sel-sel parenkim sekitar arteriol, venul dan duktus biliaris terminal serta terletak di antara dua vena sentralis. Konsep asiner ini dapat menjelaskan gangguan patofisiologis penyakit hepar (Fawcett,2002).

Pada kelompok perlakuan 2 dan 3 yaitu kelompok yang diberi timbal sebanyak 2,5 mg dan 5 mg didapat kerusakan sel hepar yang sama, sebesar 0,56 %, perbedaan ini tidak berbeda jauh dengan kelompok kontrol, Kerusakan hepar karena zat toksik dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti jenis zat kimia yang terlibat, dosis yang diberikan, dan lamanya paparan zat tersebut seperti akut, subkronik atau kronik. Selain itu, hepar mempunyai kemampuan regenerasi yang tinggi. Kehilangan jaringan akibat zat-zat toksik memacu mekanisme dimana sel-sel hepar mulai membelah dan terus berlangsung sampai perbaikan massa jaringan tercapai (Junqueira, 2007).

Demikian pula yang terjadi pada kelompok perlakuan 4 yaitu kelompok yang diberi timbal 7,5 mg meskipun presentase kerusakan sel hepar yang terjadi tidak mengalami peningkatan yang bermakna sebesar 0,72%.

Lain halnya yang terjadi pada kelompok perlakuan 5 yaitu kelompok yang diberi timbal 10 mg menimbulkan gambaran bermakna pada gambaran histopatologi sel hepar tikus yang mencapai 53,72%. Degenerasi yang belum nampak bermakna pada kelompok perlakuan 1, 2, 3, dan 4 mulai terlihat pada kelompok 5 (dosis 10 mg). Pada kelompok 5 sinusoid tampak melebar serta tampak peningkatan jumlah sel – sel yang mengalami degenerasi dan nekrosis. Hal ini terjadi karena adanya akumulasi lemak di dalam sel hati, biasanya ditandai dengan adanya vakuola-vakuola kecil di dalam sitoplasma, vakuola-vakuola ini dapat membesar dan mendesak inti sel ke bagian tepi sel hati. Apabila sel hati mengalami kerusakan oleh



berbagai sebab, maka serangkaian perubahan morfologi dapat dijumpai pada hati (Arief,2003).

Menurut Santosa (2005) apabila senyawa racun yang masuk terlalu besar sehingga bersifat toksis pada hepar, maka akan menimbulkan degenerasi jaringan hepar. Kemudian terjadi nekrosis yang dapat merusak jaringan hepar. Dengan demikian perlu hati hati dan pertimbangan yang cermat agar terhindar dari bahaya paparan timbal (*Pb*) dengan dosis tinggi. *Pb* dalam darah dapat menyebabkan kerusakan berbagai organ termasuk organ hati. Hal ini diakibatkan oleh kemampuan *Pb* untuk membentuk radikal bebas dalam tubuh serta menurunkan kemampuan antioksidan sehingga dengan sendirinya akan terjadi stres oksidatif. Selain itu dari berbagai penelitian diketahui bahwa *Pb* secara langsung dapat menimbulkan terjadinya gangguan dalam proses biokimia normal sistem hepatobilier dan juga dapat menyebabkan nekrosis sel hati.

Kendala dalam penelitian ini adalah kurang lamanya waktu penelitian sehingga didapat hasil yang tidak signifikan pada kelompok 2, 3, dan 4, selain itu terdapat hasil yang mencolok pada pemberian timbale dosis 10 mg/hari.

## **KESIMPULAN DAN SARAN**

### **A. KESIMPULAN**

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan pemberian timbal (*Pb*) peroral berpengaruh terhadap gambaran histopatologi hepar tikus jantan galur wistar. Pengamatan secara mikroskopik pada gambaran histopatologi hepar tikus jantan galur wistar setelah pemberian timbal (*Pb*) peroral dengan dosis 2,5 mg/hari , 5 mg/hari, dan 7,5 mg/hari tidak menunjukkan perubahan gambaran histopatologi hepar yang bermakna tetapi pada dosis 10 mg/hari, selama 14 hari dapat menyebabkan peningkatan degenerasi dan nekrosis sel hepar. Terdapat perbedaan gambaran histopatologi hepar tikus jantan galur wistar yang signifikan setelah pemberian timbal (*Pb*) peroral 10 mg/hari

### **B. SARAN**

Saran yang dapat diberikan berdasarkan hasil penelitian di atas:

1. Perlu dilakukan penelitian dengan waktu yang lebih lama.
2. Perlu dilakukan penelitian dengan dosis timbal bertingkat dengan dosis minimal 7,5 mg/hari, 10 mg/hari, 12,5 mg/hari, 15 mg/hari agar didapat hasil penelitian yang lebih signifikan.

## DAFTAR PUSTAKA

Arief, S, Radikal Bebas, Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK Unair/ RS. Dr. Sutomo, Surabaya, 2006

Fawcett, Don W. Buku ajar histologi. 12th ed. Jakarta: EGC; 2002. 583-97.

Gurer H, Ercal N, 2000, *Can Antioxidants be Beneficial in The Treatment of Lead Poisoning?* Free Radic Biol Med; 29(10):927-945

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.

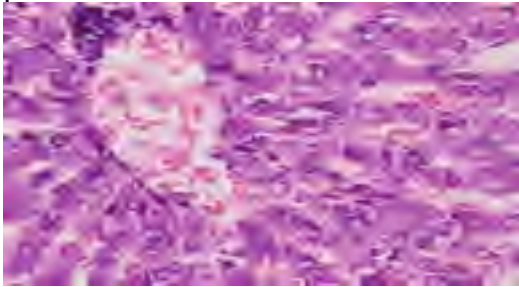
Junqueira, L.C., Carneiro, J., Kelley, R.O., alih bahasa, Jan Tambayong. ,2007, *Histologi Dasar*, Edisi ke-8, Jakarta. EGC. hlm: 370-387.

Lu CF, Toksikologi Dasar, Ed 2, UI Press, 1995:206-220

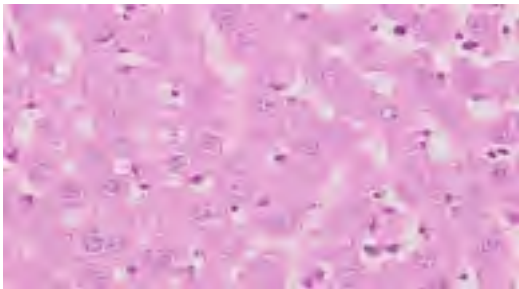
Santosa MH. Uji Toksisitas Akut Dan Subakut Ekstrak Etanol Dan Ekstrak Air Kulit Batang Artocarpus Champeden Spreng Dengan Parameter Histopatologi Hati Mencit. Majalah Farmasi Airlangga 2005 ,91-5.

## LAMPIRAN

Hasil Pemeriksaan Gambaran histopatologi hepar dengan perbesaran 400X kali



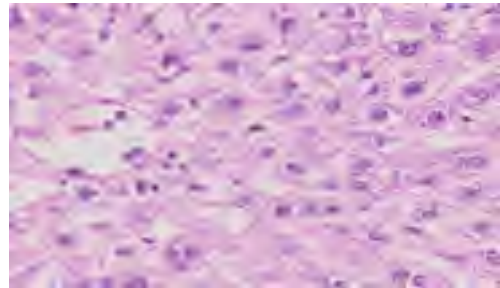
Gambar 1. Jaringan hepar pada kelompok kontrol dengan perbesaran 40 x 10



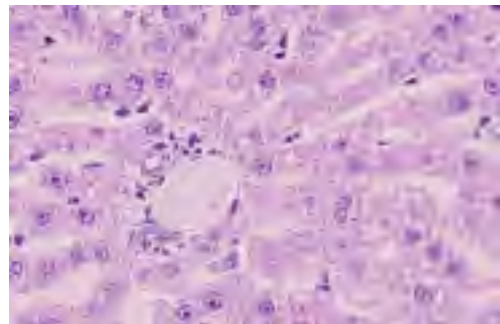
Gambar 2. Jaringan hepar pada kelompok 2 dengan perbesaran 40 x 10



Gambar 3. Jaringan hepar pada kelompok 3 dengan perbesaran 40 x 10



Gambar 4. Jaringan hepar pada kelompok 4 dengan perbesaran 40 x 10



Gambar 5. Jaringan hepar pada kelompok 5 dengan perbesaran 40 x 10