PROPOSAL PENELITIAN

Judul Penelitian :

Pemodelan Respons Hepatotoksik Akibat Pajanan Timbal Berbasis Multi-Dosis sebagai Pendekatan Baru dalam Toksikologi Eksperimental

Oleh:

Baterun Kunsah, S.T., M.Si

apt. Etik Wahyuningsih., S.Farm., M.Farm

Nur Vita Purwaningsih, S.ST., M.Kes

FAKULTAS ILMU KESEHATAN UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURABAYA

Jl. Sutorejo No. 59 Surabaya 60113

Telp. 031-3811966

http://www.um-surabaya.ac.id

Tahun 2025

DAFTAR ISI

Lembar Pengesahan....2
DAFTAR ISI....3
ABSTRAK....5
BAB I PENDAHULUAN....6
1.1 Latar Belakang....6
1.2 Rumusan Masalah....7
1.3 Tujuan Penelitian....8
1.4 Manfaat Penelitian....8
BAB II TINJAUAN PUSTAKA....9
2.1 Timbal sebagai Toksikan Lingkungan....9
2.2 Hati sebagai Organ Target....9
2.3 Hepatotoksisitas dan Biomarker Biokimia....9
2.4 Stres Oksidatif pada Pajanan Timbal....10
2.5 Respons Multi-Dosis....10
2.6 Pemodelan Dose–Response....10
2.7 Toksikologi Eksperimental dan Data Sekunder....11
2.8 Kerangka Konseptual....11
BAB III TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN....12
3.1 Tujuan Penelitian....12
3.2 Manfaat Penelitian....12
BAB IV METODE PENELITIAN....13
4.1 Desain Penelitian....13
4.2 Sumber Data....13
4.3 Objek dan Unit Analisis....13
4.4 Variabel Penelitian....13
4.5 Definisi Operasional....14
4.6 Alat dan Bahan Analisis....14
4.7 Prosedur Pengolahan Data....15
4.8 Pemodelan Respons Multi-Dosis....15

4.9 Analisis Data 15
4.10 Etika dan Batasan 15
BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN 17
5.1 Karakteristik Data Publikasi 17
5.2 Respons AST dan ALT 18
5.3 Respons MDA, SOD, dan CAT 19
5.4 Pemodelan Dose–Response 20
5.5 Indeks Respons Hepatotoksik 20
5.6 Pembahasan 21
BAB VI RENCANA DAN TAHAPAN BERIKUTNYA 23
6.1 Rencana Tahapan Berikutnya 23
6.2 Pengembangan Model 23
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN 25
7.1Kesimpulan 25
7.2 Saran 25
DAFTAR PUSTAKA 26
LAMPIRAN 27

ABSTRAK

Pajanan timbal merupakan salah satu masalah toksikologi lingkungan karena logam ini dapat terakumulasi dalam jaringan dan memengaruhi berbagai sistem organ. Hati menjadi salah satu organ target yang penting karena berperan dalam metabolisme dan pertahanan terhadap xenobiotik. Penelitian ini bertujuan memodelkan respons hepatotoksik akibat pajanan lead asetat pada beberapa tingkat dosis sebagai pendekatan eksploratif dalam toksikologi eksperimental. Data yang digunakan merupakan data sekunder dari penelitian Alyasiri et al. (2018) pada tikus yang diberi lead asetat dosis 30, 60, dan 90 mg/kg berat badan selama 40 hari, dengan kelompok kontrol tanpa lead. Parameter yang dianalisis meliputi AST, ALT, MDA, SOD, dan CAT.

Hasil analisis menunjukkan peningkatan AST dari 72,66 U/L pada kontrol menjadi 80,67; 148,00; dan 168,00 U/L pada dosis 30, 60, dan 90 mg/kg. ALT meningkat dari 22,67 U/L menjadi 23,33; 30,33; dan 40,83 U/L. Regresi linear berbasis rerata kelompok menghasilkan persamaan AST = 64,33 + 1,178(dosis) dengan R^2 = 0,912 dan ALT = 20,068 + 0,205(dosis) dengan R^2 = 0,885. MDA hati juga menunjukkan kecenderungan meningkat pada dosis 60 dan 90 mg/kg, sedangkan perubahan SOD dan CAT tidak membentuk pola linear yang kuat. Indeks Respons Hepatotoksik (HRS) yang disusun dari perubahan relatif AST dan ALT meningkat dari 0% pada kontrol menjadi 6,97%, 68,74%, dan 105,66% pada dosis 30, 60, dan 90 mg/kg.

Pemodelan sederhana tersebut menunjukkan bahwa peningkatan dosis lead asetat pada data publikasi berkaitan dengan peningkatan respons biomarker hepatoseluler, terutama AST dan ALT. Pendekatan ini dapat digunakan sebagai dasar awal untuk menentukan rentang dosis dan titik pengamatan pada penelitian eksperimental berikutnya. Namun, hasil pemodelan tidak dapat diperlakukan sebagai pengganti data individu hewan karena analisis dilakukan pada rerata kelompok.

Kata kunci: timbal; lead asetat; hepatotoksisitas; multi-dosis; AST; ALT; dose–response; toksikologi eksperimental.

BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Timbal merupakan logam toksik yang tidak memiliki fungsi fisiologis bagi tubuh. Pajanan dapat terjadi melalui lingkungan kerja, kontaminasi makanan dan air, debu, emisi industri, proses daur ulang baterai, serta sumber lain yang mengandung senyawa timbal. WHO menegaskan bahwa timbal dapat didistribusikan ke berbagai jaringan, termasuk otak, hati, ginjal, dan tulang, serta tidak terdapat tingkat pajanan yang dapat dianggap sepenuhnya bebas dari risiko kesehatan (WHO, 2026).

Dalam toksikologi, hati memiliki posisi penting karena menerima aliran darah yang membawa berbagai senyawa dari saluran cerna dan menjadi pusat metabolisme xenobiotik. Gangguan integritas hepatosit dapat tercermin melalui perubahan aktivitas enzim yang berada di dalam sel. Peningkatan AST dan ALT sering digunakan sebagai indikator biokimia adanya kerusakan atau gangguan pada jaringan hati, meskipun interpretasinya harus mempertimbangkan konteks biologis dan kemungkinan sumber enzim lain.

Mekanisme toksisitas timbal bersifat kompleks. Timbal dapat berinteraksi dengan gugus sulfihidril, menggantikan kation logam esensial seperti kalsium dan seng, mengganggu fungsi protein, memicu stres oksidatif, inflamasi, gangguan sinyal sel, dan kematian sel (WHO, 2021). Pada hati, stres oksidatif dan peroksidasi lipid menjadi salah satu mekanisme yang banyak dibahas. WHO juga melaporkan bahwa pada model hewan, peroksidasi lipid merupakan jalur penting pada kerusakan oksidatif hati akibat timbal dan berkaitan dengan peningkatan MDA jaringan hati (WHO Regional Office for Europe, 2024).

Masalah yang sering muncul dalam penelitian toksikologi eksperimental adalah bagaimana respons biologis berubah ketika dosis dinaikkan. Satu kelompok dosis hanya memberikan gambaran ada atau tidaknya efek, sedangkan desain multi-dosis dapat memperlihatkan gradien respons dan membantu menilai apakah hubungan dosis dan biomarker cenderung linear, bertingkat, atau menunjukkan ambang tertentu. Karena itu, analisis dose–response memiliki nilai penting dalam pemilihan dosis untuk penelitian lanjutan.

Alyasiri et al. (2018) melakukan penelitian pada tikus dengan beberapa tingkat pajanan lead asetat, yaitu 30, 60, dan 90 mg/kg berat badan selama 40 hari. Penelitian tersebut mengukur profil

lipid, AST, ALT, SOD, CAT, MDA, parameter hematologi, serta perubahan histologis hati. Data ini memberikan dasar yang cukup untuk dilakukan analisis ulang khusus pada respons hepatotoksik multi-dosis.

Laporan ini tidak mengulang eksperimen hewan tersebut. Fokus penelitian adalah membangun model sederhana yang menghubungkan dosis lead asetat dengan perubahan biomarker hepatotoksik menggunakan data yang sudah dipublikasikan. Pendekatan ini diharapkan dapat menjadi contoh penggunaan data eksperimen terdahulu untuk memperoleh informasi tambahan mengenai pola respons dosis.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana perubahan AST dan ALT pada tikus setelah pajanan lead asetat pada dosis 30, 60, dan 90 mg/kg berat badan?
2. Bagaimana pola biomarker stres oksidatif MDA, SOD, dan CAT pada berbagai tingkat dosis?
3. Bagaimana hubungan dosis lead asetat dengan respons AST dan ALT berdasarkan model regresi linear sederhana?
4. Apakah indeks respons hepatotoksik berbasis AST dan ALT dapat digunakan sebagai ukuran ringkas untuk menggambarkan gradien respons multi-dosis?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan umum penelitian ini adalah menyusun pemodelan respons hepatotoksik akibat pajanan lead asetat berbasis multi-dosis menggunakan data eksperimen yang telah dipublikasikan.

1. Mengidentifikasi perubahan AST dan ALT pada kelompok kontrol, 30, 60, dan 90 mg/kg;
2. Menggambarkan perubahan MDA, SOD, dan CAT sebagai parameter yang berkaitan dengan stres oksidatif;
3. Menghitung hubungan dosis dan biomarker menggunakan regresi linear sederhana;
4. Menyusun Indeks Respons Hepatotoksik (HRS) berbasis perubahan relatif AST dan ALT; dan
5. Menilai kegunaan pendekatan pemodelan sederhana sebagai dasar perencanaan penelitian toksikologi eksperimental berikutnya.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Bagi pengembangan toksikologi, memberikan contoh analisis ulang data multi-dosis untuk melihat pola dose–response secara lebih terstruktur.
2. Bagi laboratorium penelitian, dapat menjadi dasar awal untuk memilih parameter biokimia yang paling responsif terhadap peningkatan dosis timbal.
3. Bagi mahasiswa dan peneliti pemula, memperlihatkan cara menghubungkan data biomarker dengan pemodelan kuantitatif tanpa mengubah data eksperimen asli.
4. Bagi penelitian lanjutan, dapat membantu menentukan rentang dosis yang layak diuji kembali dengan data individu, ukuran sampel yang memadai, dan analisis statistik yang lebih kuat.

BAB II
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Timbal sebagai Toksikan Lingkungan

Timbal (Pb) merupakan logam berat yang bersifat persisten. Pajanan dapat berlangsung secara akut maupun kronis dan dampaknya dapat melibatkan sistem saraf, hematologi, ginjal, hati, kardiovaskular, dan reproduksi. WHO (2026) menyatakan bahwa timbal tersimpan terutama pada tulang dan gigi, tetapi juga dapat ditemukan pada organ seperti hati dan ginjal.

Dalam model eksperimental, lead asetat sering digunakan sebagai sumber Pb karena dapat diberikan melalui rute oral atau parenteral dengan dosis yang dapat dikontrol. Namun, dosis yang digunakan dalam penelitian hewan tidak dapat langsung disamakan dengan tingkat pajanan manusia. Dosis eksperimental berfungsi untuk menguji mekanisme dan respons biologis dalam kondisi yang terkontrol.

2.2 Hati sebagai Organ Target

Hati menerima senyawa yang berasal dari absorpsi gastrointestinal dan berperan dalam biotransformasi. Karena fungsinya tersebut, jaringan hati dapat terpapar berbagai xenobiotik maupun metabolit reaktif. Cedera hepatoseluler dapat menyebabkan pelepasan enzim intraseluler ke dalam sirkulasi.

Pada pajanan timbal, kerusakan hati tidak hanya berkaitan dengan kebocoran membran sel. Timbal dapat mengganggu keseimbangan oksidatif, fungsi mitokondria, jalur sinyal, dan regulasi protein. Elhemiely dan Darwish (2024) menekankan bahwa stres oksidatif merupakan salah satu mekanisme utama pada hepatotoksisitas akibat lead asetat, bersama gangguan jalur regulasi sel dan apoptosis.

2.3 Hepatotoksisitas dan Biomarker Biokimia

AST dan ALT merupakan enzim yang lazim digunakan untuk mengevaluasi kerusakan hepatoseluler. ALT relatif lebih berasosiasi dengan hati, sedangkan AST juga terdapat pada jaringan lain. Oleh sebab itu, kedua parameter sebaiknya dibaca bersama dan tidak dijadikan satu-satunya dasar diagnosis.

ALP dan bilirubin dapat membantu menggambarkan gangguan kolestasis atau fungsi ekskresi, sedangkan albumin dan protein total dapat memberi informasi mengenai kapasitas sintesis hati. Pada penelitian Alyasiri et al. (2018), AST dan ALT digunakan sebagai parameter fungsi hati dan diukur dari serum menggunakan metode kit kolorimetri.

2.4 Stres Oksidatif pada Pajanan Timbal

Stres oksidatif terjadi ketika pembentukan spesies oksigen reaktif melebihi kemampuan sistem pertahanan antioksidan. Timbal dapat mengganggu sistem antioksidan dan memicu peroksidasi lipid. MDA sering digunakan sebagai penanda tidak langsung peroksidasi lipid, sedangkan SOD dan CAT merupakan bagian dari pertahanan enzimatik terhadap spesies oksigen reaktif.

Lopes et al. (2016) menjelaskan bahwa stres oksidatif merupakan mekanisme penting pada toksisitas timbal. Pada jaringan hati, peningkatan produk peroksidasi lipid dapat mengubah integritas membran dan memperburuk kerusakan sel. Temuan eksperimental tersebut mendukung penggunaan biomarker oksidatif sebagai pelengkap AST dan ALT.

2.5 Respons Multi-Dosis

Respons multi-dosis merupakan pola perubahan efek biologis akibat pemberian beberapa tingkat dosis zat uji. Desain seperti ini memungkinkan peneliti membedakan respons yang kecil dari respons yang semakin besar ketika dosis dinaikkan. Dalam konteks toksikologi, pola tersebut membantu mengidentifikasi rentang dosis yang belum menimbulkan efek nyata, dosis yang mulai menimbulkan perubahan, dan dosis yang memberikan efek lebih kuat.

Hubungan dosis–respons tidak selalu linear. Pada beberapa toksikan, respons dapat mengikuti pola sigmoid, menunjukkan ambang, plateau, atau perubahan kemiringan pada dosis tertentu. Karena data pada laporan ini hanya terdiri atas empat titik dosis berbasis rerata kelompok, regresi linear digunakan sebagai model eksploratif, bukan sebagai kesimpulan bahwa hubungan biologis timbal selalu linear.

2.6 Pemodelan Dose–Response

Model linear sederhana dinyatakan sebagai $Y = a + bX$, dengan Y sebagai nilai biomarker, X sebagai dosis, a sebagai intersep, dan b sebagai kemiringan. Nilai R^2 digunakan untuk

menggambarkan seberapa besar variasi rerata biomarker dapat dijelaskan oleh variasi dosis dalam model tersebut.

Pemodelan pada data rerata kelompok memiliki keterbatasan karena jumlah titik analisis sedikit dan tidak mempertahankan variasi antarhewan. Oleh karena itu, R^2 pada laporan ini digunakan untuk menggambarkan kecocokan pola, bukan sebagai pengganti uji inferensial pada data individu.

2.7 Toksikologi Eksperimental dan Data Sekunder

Toksikologi eksperimental memerlukan pengendalian dosis, rute pajanan, lama pajanan, karakteristik hewan, kondisi pemeliharaan, serta metode analisis. Pada penelitian Alyasiri et al. (2018), 48 tikus dibagi menjadi delapan kelompok; kelompok kontrol terdiri atas enam tikus dan kelompok perlakuan menggunakan beberapa kombinasi lead asetat dan Spirulina. Lead-only groups terdiri atas dosis 30, 60, dan 90 mg/kg, masing-masing enam hewan.

Pemanfaatan data sekunder dapat memberikan pertanyaan penelitian baru tanpa mengulang seluruh prosedur hewan. Dalam laporan ini, data primer publikasi tidak diubah. Analisis tambahan dilakukan pada rerata yang dilaporkan untuk mengevaluasi gradien respons. Pendekatan ini lebih tepat disebut secondary-data reanalysis atau analisis ulang data sekunder.

2.8 Kerangka Konseptual

Pajanan lead asetat multi-dosis → peningkatan beban toksikan → stres oksidatif dan gangguan integritas hepatosit → perubahan biomarker MDA, SOD, CAT, AST, dan ALT → pembentukan pola dose–response → pemodelan regresi → Indeks Respons Hepatotoksik → rekomendasi rentang dosis untuk penelitian lanjutan.

Kerangka tersebut menempatkan AST dan ALT sebagai outcome utama hepatoseluler, sedangkan MDA, SOD, dan CAT digunakan sebagai indikator pendukung mekanisme stres oksidatif.

BAB III
TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN

3.1 Tujuan Penelitian

No.	Tujuan Khusus	Indikator
1	Memetakan data multi-dosis	Tersedia tabel dosis, kelompok, dan biomarker
2	Menilai respons hepatoseluler	AST dan ALT dibandingkan terhadap kontrol
3	Menilai respons oksidatif	MDA, SOD, dan CAT dibandingkan terhadap kontrol
4	Membangun model dose–response	Persamaan regresi dan R^2
5	Menyusun HRS	Indeks berbasis perubahan relatif AST dan ALT
6	Menentukan implikasi penelitian	Rekomendasi desain eksperimen berikutnya

3.2 Manfaat Penelitian

Penelitian ini memberikan manfaat utama pada aspek metodologis. Data eksperimen yang sudah tersedia dapat dipakai untuk menguji pertanyaan baru, yaitu bagaimana respons biomarker berubah sepanjang rentang dosis. Hasilnya dapat menjadi bahan awal untuk merancang penelitian primer dengan jumlah hewan dan titik dosis yang lebih memadai.

Dalam praktik laboratorium, pendekatan tersebut juga menunjukkan pentingnya membaca beberapa biomarker secara bersamaan. Peningkatan AST/ALT memberikan gambaran cedera hepatoseluler, sedangkan MDA, SOD, dan CAT membantu memberikan konteks mengenai stres oksidatif.

BAB IV
METODE PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian

Penelitian menggunakan desain deskriptif-kuantitatif dengan pendekatan analisis ulang data sekunder dan pemodelan dose–response. Data berasal dari satu publikasi eksperimen hewan yang memiliki kelompok kontrol dan tiga tingkat pajanan lead asetat. Fokus analisis adalah hubungan antara dosis lead asetat dan biomarker hepatotoksisitas.

4.2 Sumber Data

Sumber utama adalah Alyasiri, Alchalabi, dan AlMayaly (2018), "In vitro and In vivo antioxidant effect of Spirulina platensis against Lead induced toxicity in rats", Asian Journal of Agriculture and Biology, 6(1), 66–77. Publikasi tersebut melaporkan 48 tikus dalam delapan kelompok dan memberikan lead asetat pada dosis 30, 60, dan 90 mg/kg selama 40 hari. Data AST, ALT, MDA, SOD, dan CAT diambil dari tabel hasil publikasi.

Sumber pendukung meliputi WHO (2021; 2026), WHO Regional Office for Europe (2024), Lopes et al. (2016), dan Elhemiely dan Darwish (2024).

4.3 Objek dan Unit Analisis

Objek analisis adalah rerata kelompok tikus pada empat tingkat dosis: 0, 30, 60, dan 90 mg/kg berat badan. Unit statistik pada pemodelan bukan hewan individual, melainkan nilai rerata kelompok yang dilaporkan dalam publikasi. Karena itu, hasil regresi tidak digunakan untuk menghitung signifikansi individual-level.

4.4 Variabel Penelitian

No.	Variabel	Definisi/Indikator	Skala
1	Dosis lead asetat	0, 30, 60, 90 mg/kg BB	Numerik
2	AST	Aktivitas AST serum (U/L)	Numerik
3	ALT	Aktivitas ALT serum (U/L)	Numerik

No.	Variabel	Definisi/Indikator	Skala
4	MDA	MDA jaringan hati (U/mL)	Numerik
5	SOD	Aktivitas SOD (U/mL)	Numerik
6	CAT	Aktivitas CAT (U/mL)	Numerik
7	HRS	Rerata perubahan relatif AST dan ALT (%)	Numerik

4.5 Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Hasil Ukur
Dosis multi-dosis	Tingkat lead asetat yang dianalisis pada 0, 30, 60, dan 90 mg/kg BB.	mg/kg BB
Respons hepatotoksik	Perubahan AST dan ALT dibanding kelompok kontrol.	U/L dan % perubahan
Stres oksidatif	Perubahan MDA, SOD, dan CAT sebagai indikator pendukung.	U/mL
Model dose–response	Persamaan regresi linear yang menghubungkan dosis dengan rerata biomarker.	$Y = a + bX$
R^2	Proporsi variasi rerata biomarker yang dijelaskan model linear.	0–1
HRS	Rerata persentase perubahan AST dan ALT dibanding kontrol.	%

4.6 Alat dan Bahan Analisis

1. Komputer dan perangkat lunak pengolah data.
2. Data tabel dari publikasi Alyasiri et al. (2018).

3. Spreadsheet untuk perhitungan perubahan relatif dan regresi.
4. Perangkat lunak pengolah dokumen untuk penyusunan laporan.

4.7 Prosedur Pengolahan Data

1. Menyalin angka rerata dari tabel publikasi tanpa mengubah nilai asli.
2. Memisahkan kelompok kontrol dan kelompok lead-only pada dosis 30, 60, dan 90 mg/kg.
3. Menyusun tabel master yang berisi dosis, AST, ALT, MDA, SOD, dan CAT.
4. Menghitung perubahan relatif setiap biomarker terhadap kontrol.
5. Membentuk model regresi linear dosis terhadap AST, ALT, dan MDA.
6. Menghitung HRS dari rerata perubahan relatif AST dan ALT.
7. Menafsirkan pola dengan mempertimbangkan bahwa data yang digunakan merupakan rerata kelompok.

4.8 Pemodelan Respons Multi-Dosis

Model utama yang digunakan adalah regresi linear sederhana: $Y = a + bX$. Dosis lead asetat menjadi variabel bebas, sedangkan AST, ALT, dan MDA menjadi variabel respons. Selain itu, dibuat HRS sebagai ukuran ringkas respons hepatoseluler.

Rumus HRS: $HRS = [(ASTd/AST0 - 1) + (ALTd/ALT0 - 1)] / 2 \times 100\%$, dengan AST0 dan ALT0 sebagai rerata kelompok kontrol dan ASTd serta ALTd sebagai rerata pada dosis tertentu.

4.9 Analisis Data

Analisis dilakukan secara deskriptif melalui nilai rerata, perubahan relatif, regresi linear, dan R^2. Tidak dilakukan uji hipotesis baru terhadap hewan karena data individu tidak tersedia. Bila penelitian primer dilakukan, analisis yang lebih kuat dapat menggunakan ANOVA satu arah atau model regresi yang sesuai terhadap data individu, dilanjutkan uji post hoc bila diperlukan.

4.10 Etika dan Batasan

Penelitian ini tidak melakukan perlakuan baru terhadap hewan. Seluruh angka eksperimen berasal dari publikasi yang sudah tersedia. Keterbatasan utama adalah analisis hanya

menggunakan rerata kelompok dan satu sumber publikasi, sehingga variasi biologis antarhewan tidak dapat dianalisis ulang. Hasil model harus dipandang sebagai analisis eksploratif.

BAB V
HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

5.1 Karakteristik Data Publikasi

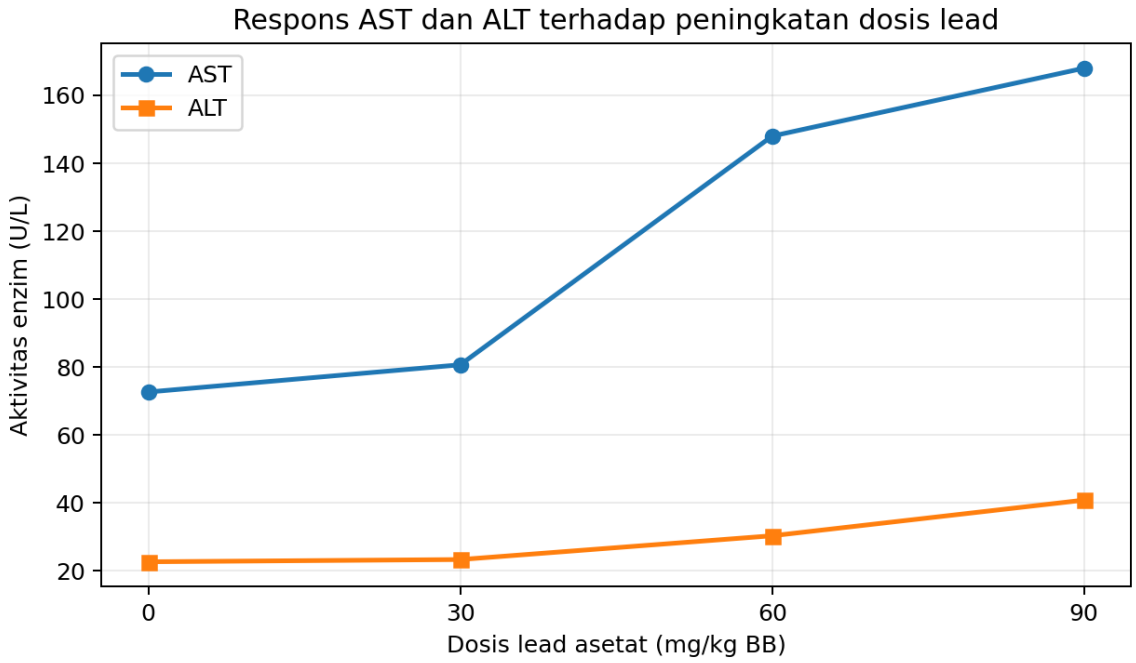
Publikasi Alyasiri et al. (2018) menggunakan 48 tikus yang dibagi menjadi delapan kelompok. Untuk kepentingan laporan ini, hanya kelompok kontrol dan tiga kelompok lead-only yang digunakan sebagai dasar pemodelan. Kelompok lead-only menerima lead asetat 30, 60, atau 90 mg/kg secara injeksi setiap hari selama 40 hari. Masing-masing kelompok terdiri atas enam tikus.

Kelompok	**Dosis (mg/kg)**	**AST (U/L)**	**ALT (U/L)**	**MDA (U/mL)**	**SOD (U/mL)**	**CAT (U/mL)**
Kontrol	0	72.66 ± 1.76	22.67 ± 0.67	1.70 ± 0.23	2.50 ± 0.06	1.80 ± 0.21
Pb 30	30	80.67 ± 1.20	23.33 ± 2.84	1.63 ± 0.19	1.90 ± 0.11	1.40 ± 0.11
Pb 60	60	148.00 ± 3.51	30.33 ± 1.45	2.43 ± 0.29	2.50 ± 0.30	1.87 ± 0.12
Pb 90	90	168.00 ± 3.78	40.83 ± 2.20	3.33 ± 0.23	2.50 ± 0.31	2.30 ± 0.34

Tabel 5.1. Data rerata ± SE kelompok lead-only dan kontrol dari Alyasiri et al. (2018).

Data menunjukkan bahwa AST meningkat cukup jelas setelah dosis dinaikkan dari 30 menjadi 60 mg/kg dan tetap meningkat pada 90 mg/kg. ALT memperlihatkan peningkatan yang lebih bertahap. MDA hati sedikit lebih rendah pada dosis 30 mg/kg dibanding kontrol, kemudian meningkat pada dosis 60 dan 90 mg/kg.

5.2 Respons AST dan ALT

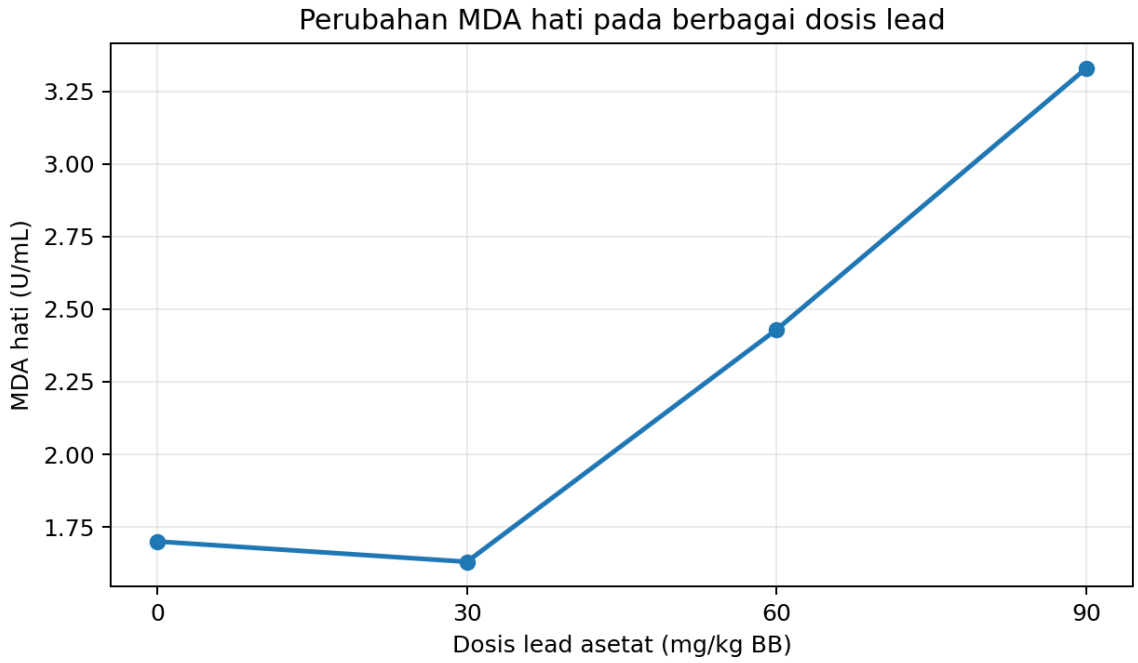


Gambar 5.1. Pola AST dan ALT terhadap peningkatan dosis lead asetat.

AST meningkat dari 72,66 U/L pada kontrol menjadi 80,67 U/L pada dosis 30 mg/kg, 148,00 U/L pada 60 mg/kg, dan 168,00 U/L pada 90 mg/kg. Dibanding kontrol, peningkatan relatifnya masing-masing sekitar 11,02%, 103,69%, dan 131,21%. ALT meningkat dari 22,67 U/L menjadi 23,33; 30,33; dan 40,83 U/L, dengan peningkatan relatif sekitar 2,91%, 33,79%, dan 80,11%.

Pola tersebut memperlihatkan bahwa AST lebih responsif pada kenaikan dosis 30–60 mg/kg, sedangkan ALT menunjukkan peningkatan paling jelas pada dosis 90 mg/kg. Pada tabel asli, kelompok Pb 30 untuk ALT memiliki notasi statistik yang sama dengan kontrol, sehingga peningkatan kecil pada dosis 30 mg/kg tidak dapat dianggap sebagai perbedaan bermakna berdasarkan analisis asli publikasi.

5.3 Respons MDA, SOD, dan CAT



Gambar 5.2. Perubahan MDA hati pada berbagai tingkat dosis lead asetat.

MDA hati pada kontrol tercatat 1,70 U/mL. Pada dosis 30 mg/kg, nilai menjadi 1,63 U/mL atau sekitar 4,12% lebih rendah daripada kontrol. Pada dosis 60 mg/kg, MDA meningkat menjadi 2,43 U/mL atau 42,94% di atas kontrol, sedangkan pada dosis 90 mg/kg meningkat menjadi 3,33 U/mL atau 95,88% di atas kontrol. Pola ini menunjukkan bahwa respons MDA tidak sepenuhnya linear pada dosis rendah, tetapi peningkatan menjadi lebih jelas pada dosis 60 dan 90 mg/kg.

SOD tercatat 2,50 U/mL pada kontrol, turun menjadi 1,90 U/mL pada 30 mg/kg, lalu kembali 2,50 U/mL pada 60 dan 90 mg/kg. CAT berubah dari 1,80 U/mL pada kontrol menjadi 1,40; 1,87; dan 2,30 U/mL. Dengan demikian, SOD dan CAT pada dataset ini tidak menunjukkan pola dose–response linear yang konsisten seperti AST dan ALT.

Temuan tersebut penting karena respons biomarker oksidatif tidak selalu berjalan searah dengan biomarker cedera hepatoseluler. Oleh sebab itu, pemodelan hepatotoksisitas sebaiknya tidak hanya bergantung pada satu indikator.

5.4 Pemodelan Dose–Response

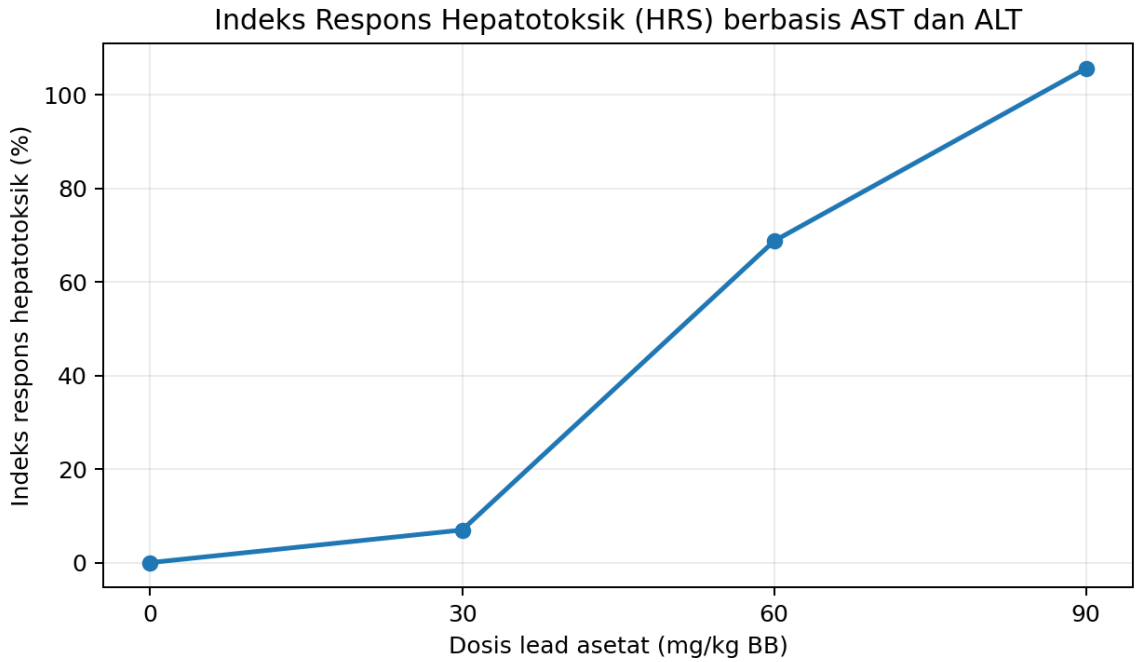
Biomarker	Persamaan regresi	R^2	Interpretasi
AST	Y = 64,330 + 1,178X	0,912	Hubungan linear kuat pada rerata kelompok
ALT	Y = 20,068 + 0,205X	0,885	Hubungan linear cukup kuat
MDA	Y = 1,419 + 0,01897X	0,859	Kecenderungan meningkat, tetapi dipengaruhi titik dosis rendah

Hasil regresi menunjukkan bahwa AST memiliki kecocokan linear paling tinggi dibanding ALT dan MDA. Kemiringan AST sebesar 1,178 U/L per mg/kg berarti, dalam rentang data yang digunakan, setiap kenaikan 1 mg/kg secara matematis berkaitan dengan kenaikan sekitar 1,18 U/L pada rerata AST. Angka tersebut merupakan kemiringan model, bukan ukuran risiko klinis dan tidak boleh diekstrapolasi jauh di luar rentang 0–90 mg/kg.

5.5 Indeks Respons Hepatotoksik

Kelompok	Dosis (mg/kg)	AST	ALT	HRS (%)
Kontrol	0	72.66	22.67	0.00
Pb 30	30	80.67	23.33	6.97
Pb 60	60	148.00	30.33	68.74
Pb 90	90	168.00	40.83	105.66

Tabel 5.3. Indeks Respons Hepatotoksik berbasis perubahan relatif AST dan ALT.



Gambar 5.3. Indeks Respons Hepatotoksik (HRS) terhadap dosis lead asetat.

HRS meningkat dari 0% pada kontrol menjadi 6,97% pada 30 mg/kg, 68,74% pada 60 mg/kg, dan 105,66% pada 90 mg/kg. Regresi linear terhadap HRS menghasilkan persamaan HRS = −11,471 + 1,263X dengan R^2 = 0,930. Nilai R^2 yang tinggi menunjukkan bahwa indeks gabungan tersebut mengikuti gradien dosis dengan cukup baik pada dataset ini.

HRS digunakan hanya sebagai indeks analitik sederhana. Nilai 105,66% tidak berarti hati mengalami kerusakan sebesar 105,66% atau menunjukkan derajat klinis tertentu. Angka tersebut berarti rata-rata perubahan relatif AST dan ALT terhadap kontrol telah mencapai sekitar 105,66% pada dosis 90 mg/kg.

5.6 Pembahasan

Secara umum, data mendukung adanya respons hepatotoksik yang semakin kuat pada peningkatan dosis lead asetat, terutama pada AST dan ALT. Temuan ini sejalan dengan laporan lain yang menunjukkan bahwa pajanan lead asetat dapat meningkatkan enzim hati dan memicu stres oksidatif. Alyasiri et al. (2018) sendiri melaporkan bahwa kelompok lead-only menunjukkan peningkatan AST dan ALT serta perubahan biomarker oksidatif.

Hasil tersebut juga sesuai dengan laporan WHO bahwa timbal dapat menyebabkan gangguan fungsi hati dan bahwa peroksidasi lipid merupakan salah satu jalur penting pada stres oksidatif

hati akibat pajanan timbal (WHO, 2024). Elhemiely dan Darwish (2024) lebih lanjut menguraikan keterlibatan stres oksidatif dan perubahan jalur regulasi sel dalam hepatotoksisitas lead asetat.

Perbedaan respons antarbiomarker menjadi bagian penting dari interpretasi. AST dan ALT menunjukkan gradien yang relatif konsisten, sedangkan SOD dan CAT tidak mengikuti pola linear. Kondisi ini dapat disebabkan oleh dinamika sistem antioksidan, waktu pengambilan sampel, adaptasi biologis, atau karakteristik metode. Karena data yang tersedia merupakan rerata kelompok, penyebab variasi tersebut tidak dapat diuji lebih lanjut.

Dari sisi metodologi, penggunaan beberapa dosis memberikan informasi yang lebih berguna dibanding hanya membandingkan kontrol dan satu dosis. Namun, empat titik analisis belum cukup untuk membangun model toksikologi yang kompleks. Penelitian primer selanjutnya dapat menggunakan lebih banyak tingkat dosis, data individu setiap hewan, pengukuran kadar Pb darah/jaringan, histopatologi terkuantifikasi, dan pengukuran serial untuk memperkuat pemodelan.

BAB VI
RENCANA DAN TAHAPAN BERIKUTNYA

6.1 Rencana Tahapan Berikutnya

No.	Tahap	Kegiatan	Output
1	Validasi data individu	Mengakses data mentah bila tersedia	Dataset individual
2	Penambahan titik dosis	Merancang dosis tambahan di sekitar rentang 30–90 mg/kg	Kurva dose–response lebih rinci
3	Penambahan waktu	Mengukur respons beberapa titik waktu	Model dosis–waktu
4	Histopatologi kuantitatif	Skoring lesi hati secara terstandar	Data struktur–fungsi
5	Biomarker tambahan	ALP, bilirubin, GSH, GPx, ROS/NO, dan penanda apoptosis	Panel biomarker
6	Pemodelan lanjut	Menguji linear, polynomial, atau nonlinear model	Model terbaik

6.2 Pengembangan Model

Model berikutnya sebaiknya tidak hanya menggunakan AST dan ALT. Bila data individu tersedia, model dapat memasukkan MDA sebagai indikator stres oksidatif dan kadar Pb jaringan sebagai ukuran paparan internal. Hubungan tersebut dapat dianalisis dengan model regresi nonlinear atau model campuran jika terdapat pengukuran berulang.

Rentang 30–90 mg/kg pada publikasi menunjukkan perubahan biomarker yang cukup jelas, terutama antara 30 dan 60 mg/kg. Untuk penelitian lanjutan, titik dosis di antara rentang tersebut dapat dipertimbangkan agar perubahan kurva dapat dipetakan lebih baik. Pemilihan dosis tetap

harus mengikuti justifikasi toksikologi, pedoman kesejahteraan hewan, dan persetujuan etik penelitian.

Pengembangan HRS juga perlu divalidasi. Bobot AST dan ALT pada indeks saat ini dibuat sama. Penelitian berikutnya dapat menguji apakah pembobotan yang berbeda memberikan hubungan yang lebih baik dengan histopatologi atau kadar Pb jaringan.

BAB VII
KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Data sekunder Alyasiri et al. (2018) menunjukkan peningkatan AST dan ALT seiring peningkatan dosis lead asetat 30, 60, dan 90 mg/kg berat badan, dengan respons paling jelas pada dosis 60 dan 90 mg/kg. AST meningkat dari 72,66 U/L pada kontrol menjadi 168,00 U/L pada 90 mg/kg, sedangkan ALT meningkat dari 22,67 menjadi 40,83 U/L. Model linear berbasis rerata kelompok memberikan R^2 sebesar 0,912 untuk AST dan 0,885 untuk ALT, menunjukkan pola dose–response yang cukup kuat dalam rentang data yang dianalisis.

MDA menunjukkan peningkatan pada dosis 60 dan 90 mg/kg, tetapi SOD dan CAT tidak menunjukkan hubungan linear yang konsisten. HRS yang dibentuk dari perubahan relatif AST dan ALT meningkat dari 0% pada kontrol menjadi 105,66% pada dosis 90 mg/kg. HRS dapat digunakan sebagai indeks eksploratif, tetapi belum dapat dianggap sebagai ukuran derajat kerusakan hati secara klinis. Pemodelan berbasis data sekunder dapat membantu membaca pola eksperimen dan merancang penelitian lanjutan, tetapi tidak menggantikan analisis data individu dari eksperimen primer.

7.2 Saran

1. Penelitian lanjutan sebaiknya menggunakan data individu setiap hewan agar variasi biologis dan uji statistik inferensial dapat dilakukan.
2. Penambahan titik dosis dan titik waktu pengambilan sampel diperlukan untuk menentukan bentuk kurva dose–response secara lebih meyakinkan.
3. AST dan ALT sebaiknya dipadukan dengan ALP, bilirubin, albumin, MDA, GSH, SOD, CAT, serta pemeriksaan histopatologi.
4. Kadar Pb dalam darah atau jaringan hati sebaiknya diukur agar hubungan antara pajanan eksternal dan respons biologis dapat dinilai.
5. HRS perlu divalidasi terhadap parameter kerusakan hati yang lebih spesifik sebelum digunakan sebagai indeks pada penelitian berikutnya.

DAFTAR PUSTAKA

Alyasiri, T., Alchalabi, S., & AlMayaly, I. (2018). In vitro and in vivo antioxidant effect of Spirulina platensis against lead induced toxicity in rats. Asian Journal of Agriculture and Biology, 6(1), 66–77.

Elhemiely, A. A., & Darwish, A. (2024). Pharmacological and biochemical insights into lead-induced hepatotoxicity: Pathway interplay and the protective effects of arbutin via the oral and intraperitoneal routes in silico and in vivo. International Immunopharmacology, 142(A), 112968. doi:10.1016/j.intimp.2024.112968.

Lopes, A. C. B. A., Peixe, T. S., Mesas, A. E., & Paoliello, M. M. B. (2016). Lead exposure and oxidative stress: A systematic review. Reviews of Environmental Contamination and Toxicology, 236, 193–238. doi:10.1007/978-3-319-20013-2_3.

World Health Organization. (2021). Guideline for clinical management of exposure to lead. Geneva: World Health Organization.

World Health Organization. (2026). Lead poisoning. Geneva: World Health Organization.

WHO Regional Office for Europe. (2024). Human health effects: Evidence on the effects of lead exposure. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe.

LAMPIRAN