

LAPORAN PENELITIAN

Judul Penelitian :

Evaluasi Perubahan Ekspresi Histologi Sel Hati Tikus Jantan pada Paparan Timbal Multi-Dosis: Implikasi terhadap Hepatotoksisitas



Oleh :

**Nur Vita Purwaningsih
Tri Ade Saputro
Areta Nine Lavira
Azahra Kamila Andraina**

**FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURABAYA
Jl. Sutorejo No. 59 Surabaya 60113
Telp. 031-3811966
<http://www.um-surabaya.ac.id>
Tahun 2026**

DAFTAR ISI

LAPORAN PENELITIAN	1
Lembar Pengesahan.....	2
DAFTAR ISI.....	2
ABSTRAK	5
ABSTRACT	6
BAB 1 PENDAHULUAN	7
1.1 Latar Belakang.....	7
1.2 Rumusan Masalah.....	8
1.3 Tujuan Penelitian	9
1.3.1 Tujuan Umum.....	9
1.3.2 Tujuan Khusus	9
1.4 Manfaat Penelitian	10
1.4.1 Manfaat Teoritis	10
1.4.2 Manfaat Praktis.....	10
BAB 2 PEMBAHASAN	11
2.1 Timbal (Pb) dan Sumber Pencemarannya.....	11
2.2 Anatomi dan Fisiologi Hati serta Mekanisme Hepatotoksisitas Timbal	11
2.3 Parameter Histopatologi Kerusakan Sel Hati	12
2.4 Model Paparan Multi-Dosis vs Dosis Tunggal dalam Toksikologi.....	13
BAB 3 TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN	14
3.1 Tujuan Penelitian	14
3.2 Manfaat Penelitian.....	14
BAB 4 METODE PENELITIAN.....	15
4.1 Metode Penelitian.....	15
4.2 Waktu dan Tempat Penelitian.....	15
4.3 Prosedur Penelitian.....	16
BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	17
5.1 Hasil Penelitian.....	17
5.2 Pembahasan	18
BAB 6 RENCANA TAHAPAN BERIKUTNYA.....	22
6.1 Rencana Tahapan Berikutnya	22
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	23
7.1 Kesimpulan	23

7.2 Saran	23
DAFTAR PUSTAKA	25
LAMPIRAN.....	28

ABSTRAK

Evaluasi Perubahan Ekspresi Histologi Sel Hati Tikus Jantan pada Paparan Timbal Multi-Dosis: Implikasi terhadap Hepatotoksisitas

Oleh : Areta Nine Lavira

Program Studi STr TLM Universitas Muhammadiyah Surabaya

Paparan logam berat timbal secara kronis di lingkungan berkaitan erat dengan peningkatan risiko hepatotoksisitas akibat induksi stres oksidatif. Sebagian besar penelitian toksikologi sebelumnya masih mengandalkan model dosis tunggal (single-dose) yang kurang representatif terhadap pola paparan di lapangan. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi perubahan ekspresi histologi sel hati tikus jantan (*Rattus norvegicus*) melalui pendekatan pemecahan masalah dengan model multi-dosis paparan timbal asetat serta menganalisis hubungan dosis-respons terhadap tingkat kerusakan hepatoseluler. Penelitian true experimental dengan rancangan acak lengkap ini menggunakan 36 ekor tikus jantan galur Wistar yang dibagi menjadi satu kelompok kontrol (pemberian akuades) dan empat kelompok perlakuan multi-dosis timbal asetat secara oral selama 2 minggu, yaitu P1 (250 mg/kg BB/hari), P2 (500 mg/kg BB/hari), P3 (1000 mg/kg BB/hari), dan P4 (2000 mg/kg BB/hari). Jaringan hati dikoleksi untuk pembuatan preparat histopatologi menggunakan pewarnaan rutin Hematoxylin-Eosin (H&E) guna menilai parameter degenerasi hidropik, steatosis, nekrosis, dan infiltrasi sel inflamasi, yang kemudian dianalisis secara statistik menggunakan uji Two-Way ANOVA. Hasil penelitian menunjukkan adanya perubahan histopatologis yang bersifat progresif seiring dengan peningkatan dosis timbal asetat ($p < 0,05$). Kelompok kontrol menunjukkan arsitektur hati yang normal, sementara kelompok perlakuan memperlihatkan peningkatan keparahan kerusakan mulai dari degenerasi hidropik ringan hingga berat, steatosis luas, nekrosis hepatosit dominan, serta infiltrasi sel inflamasi yang signifikan pada dosis tertinggi. Kesimpulannya, paparan timbal asetat secara multi-dosis memicu kerusakan struktural jaringan hati secara dose-dependent, sehingga pendekatan pemodelan multi-dosis ini terbukti lebih efektif dan realistis dalam merepresentasikan progresi toksisitas kronis logam berat dibandingkan model dosis tunggal.

Kata Kunci: Timbal Asetat, Multi-Dosis, Histologi Sel Hati, Hepatotoksisitas, *Rattus norvegicus*

ABSTRACT

Evaluation of Changes in Hepatic Histological Expression in Male Rats Exposed to Multi-Dose Lead: Implications for Hepatotoxicity

By : Areta Nine Lavira

STR TLM Study Program, University Muhammadiyah Surabaya

Chronic environmental exposure to heavy metal lead is closely associated with an increased risk of hepatotoxicity driven by oxidative stress induction. Most previous toxicological studies have relied on single-dose models, which poorly represent real-world exposure patterns. This study aims to evaluate changes in liver cell histological expression in male rats (*Rattus norvegicus*) through a multi-dose lead acetate exposure problem-solving model and to analyze the dose-response relationship concerning the severity of hepatocellular damage. This true experimental study with a completely randomized design utilized 36 male Wistar rats divided into one control group (administered with aquadest) and four oral multi-dose lead acetate treatment groups for 2 weeks: P1 (250 mg/kg BW/day), P2 (500 mg/kg BW/day), P3 (1000 mg/kg BW/day), and P4 (2000 mg/kg BW/day). Liver tissues were collected for histopathological preparation using routine *Hematoxylin-Eosin* (H&E) staining to assess parameters of hydropic degeneration, steatosis, necrosis, and inflammatory cell infiltration, which were then statistically analyzed using a *Two-Way ANOVA* test. The results demonstrated progressive histopathological alterations correlating with increasing doses of lead acetate ($p < 0.05$). The control group exhibited normal liver architecture, whereas the treatment groups showed escalating severity of damage ranging from mild to severe hydropic degeneration, extensive steatosis, prominent hepatocyte necrosis, and significant inflammatory cell infiltration at the highest dose. In conclusion, multi-dose lead acetate exposure triggers structural liver damage in a dose-dependent manner, confirming that the multi-dose modeling approach is more effective and realistic in representing the progression of heavy metal chronic toxicity compared to single-dose models.

Keywords: *Lead Acetate, Multi-Dose, Liver Histology, Hepatotoxicity, Rattus norvegicus*

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Jenis pencemar lingkungan yang sudah sangat banyak diketahui oleh Masyarakat yaitu Timbal (Pb). Zat ini berasal dari berbagai sumber seperti bensin, limbah industry, cat, soler pada kaleng makanan serta instalasi pipa air (1,2). Dari berbagai sumber yang ada, bahan bakar bensin dengan kandungan timbal merupakan kontributor terbesar pencemaran timbal di udara dan pada tubuh manusia (3–5). Selain itu, asupan makanan dan air, termasuk dalam jumlah kecil pada makanan serta minuman kaleng, juga dapat menjadi jalur masuknya Pb (6–8). Data dari Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) mencatat bahwa pada tahun 2016 paparan timbal menimbulkan sekitar 540.000 kematian di seluruh dunia akibat efek kronisnya. Sebagai racun yang bersifat persisten, timbal mampu menimbulkan berbagai gangguan pada sistem saraf, seperti sakit kepala, mual, tremor, hingga mati rasa (5,9–11). Hati juga tergolong organ yang mudah mengalami kerusakan akibat timbal, mengingat perannya yang vital dalam proses metabolisme berbagai zat (7,8,12).

Timbal merusak hati dengan memicu pembentukan radikal bebas serta menurunkan kemampuan sistem antioksidan tubuh, sehingga menimbulkan stres oksidatif dan kematian sel (apoptosis). Apabila proses tersebut berlangsung terus-menerus, gangguan ini berpotensi berkembang menjadi berbagai penyakit degenerative (13–15). Perubahan seluler pada hati dapat dipelajari melalui pemeriksaan histologis menggunakan pewarnaan Hematoksilin-Eosin (H-E) untuk menilai adanya Degenerasi Hidropik, Steatosis, Nekrosis, maupun proses inflamasi (16,17).

Mayoritas penelitian tentang dampak toksik timbal pada hati hewan uji masih menggunakan desain paparan dengan satu tingkat dosis saja. Padahal, skema ini kurang

merepresentasikan kondisi sesungguhnya, karena manusia umumnya mengalami paparan timbal secara perlahan dan dalam jangka waktu lama. Pendekatan multi-dosis, yaitu paparan dengan beberapa tingkatan dosis yang diberikan berulang atau bertahap, dinilai lebih tepat untuk menggambarkan pola hubungan dosis–respons yang rumit dan berubah-ubah. Metode tersebut memungkinkan pengamatan perkembangan kerusakan hati mulai dari fase awal hingga stadium lanjut, serta mendukung identifikasi biomarker toksisitas yang lebih sensitif dan spesifik. Penerapan model hepatotoksik dengan skema multi-dosis kini menjadi urgensi dalam studi toksikologi dan histologi, karena dapat mengatasi kekurangan data dari pendekatan dosis tunggal sekaligus memperbaiki ketepatan prediksi efek toksik timbal. Selain menghadirkan kesesuaian biologis yang lebih tinggi, strategi ini berpeluang membuka temuan mekanisme molekuler baru dan membantu proses validasi target terapi lewat penelitian mekanistik.

Pemantauan respons jaringan hati terhadap kondisi hepatotoksik dapat menyajikan pemahaman yang lebih komprehensif mengenai dampak paparan timbal dengan dosis bertahap pada organ hepar. Studi ini ditujukan untuk merancang model multi-dosis pada tikus jantan (*Rattus norvegicus*) guna menilai secara terstruktur respons hepatotoksik akibat paparan timbal, khususnya melalui pengamatan ekspresi sel hati. Temuan penelitian ini diharapkan dapat memperkuat landasan ilmiah mengenai mekanisme hepatotoksitas timbal, membantu inovasi metode deteksi dini kerusakan hati, serta menjadi dasar bagi strategi mitigasi toksisitas logam berat pada manusia maupun hewan (2,7,15,18,19).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan pada latar belakang , maka rumusan masalah dari peneltian ini adalah :

1. Bagaimana pola respons hepatotoksik pada tikus jantan (*Rattus norvegicus*) terhadap paparan timbal dengan pendekatan multi-dosis?
2. Apa hubungan dosis timbal dengan tingkat kerusakan hati dilihat dari jaringan histologi hepatotoksik?
3. Apakah model multi-dosis lebih efektif daripada model dosis tunggal untuk mendeskripsikan progresi dan ambang toksisitas timbal pada hati?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengevaluasi dan menganalisis perubahan ekspresi histologi sel hati pada tikus jantan (*Rattus norvegicus*) akibat paparan timbal asetat dengan pendekatan model multi-dosis, guna memahami pola hubungan dosis-respons terhadap tingkat hepatotoksitas.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengkaji Pola Respons: Menganalisis pola respons hepatotoksik pada tikus jantan (*Rattus norvegicus*) terhadap paparan timbal melalui pendekatan multi-dosis.
2. Menilai Hubungan Dosis-Kerusakan: Mengetahui hubungan antara variasi tingkat dosis timbal asetat (250, 500, 1000, dan 2000 mg/kg BB/hari) dengan tingkat kerusakan jaringan hati yang diamati melalui parameter histopatologi (degenerasi hidropik, steatosis, nekrosis, dan infiltrasi sel inflamasi) menggunakan pewarnaan Hematoxylin-Eosin (H&E).
3. Mengevaluasi Efektivitas Model: Menilai efektivitas penggunaan model eksperimental multi-dosis dalam mendeskripsikan progresi, ambang batas toksisitas (threshold), serta representasi paparan kumulatif logam berat di lingkungan.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

1. Pengembangan Ilmu Toksikologi: Memberikan sumbangan data ilmiah dan memperkuat landasan teori mengenai mekanisme hepatotoksisitas akibat paparan logam berat timbal (lead acetate) pada tingkat seluler dan jaringan.
2. Validasi Metodologi Model Eksperimental: Memperkaya literatur ilmiah terkait keunggulan dan efektivitas penerapan model paparan multi-dosis sebagai pendekatan yang lebih representatif dibandingkan model dosis tunggal (single-dose) dalam studi toksikologi lingkungan.
3. Sumber Referensi Akademik: Menjadi acuan bagi pengembangan penelitian lanjutan di bidang histoteknologi, biokimia, dan toksikologi klinik, khususnya yang berkaitan dengan stres oksidatif dan kerusakan organ target.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Deteksi Dini dan Pencegahan: Memberikan informasi dasar bagi tenaga kesehatan dan peneliti mengenai indikator atau biomarker kerusakan dini jaringan hati akibat paparan timbal secara bertahap.
2. Mitigasi Risiko Lingkungan dan Industri: Menjadi bahan pertimbangan dalam perumusan kebijakan keselamatan kerja, ambang batas aman paparan polutan timbal, serta strategi mitigasi dampak pencemaran logam berat bagi kesehatan manusia maupun hewan.
3. Aplikasi Akademik (Pendidikan): Hasil penelitian ini dapat diintegrasikan langsung sebagai materi pembelajaran atau studi kasus dalam perkuliahan seperti Biokimia dan Toksikologi Klinik di program studi kesehatan

BAB 2

PEMBAHASAN

2.1 Timbal (Pb) dan Sumber Pencemarannya

Timbal (Pb) merupakan salah satu logam berat non-esensial yang sangat toksik dan menjadi salah satu polutan lingkungan serta industri yang paling luas persebarannya. Zat ini bersumber dari berbagai aktivitas manusia, seperti emisi bahan bakar kendaraan bermotor, limbah industri, cat, solder pada kaleng makanan, hingga instalasi pipa air. Di antara berbagai jalur paparan tersebut, bahan bakar bensin dengan kandungan timbal masih menjadi kontributor terbesar pencemaran timbal di udara serta pada tubuh manusia. Selain itu, kontaminasi melalui asupan makanan dan air minum, termasuk konsumsi makanan serta minuman kaleng dalam jumlah kecil, turut menjadi jalur utama masuknya logam berat ini ke dalam tubuh. Berdasarkan data *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME), paparan timbal secara global mencatatkan ratusan ribu kematian setiap tahunnya akibat efek toksisitas kronis yang ditimbulkannya. Sebagai racun yang bersifat persisten dan bioakumulatif, timbal mampu memicu berbagai gangguan sistemik, termasuk kerusakan pada sistem saraf pusat dan perifer, gangguan hematologi, serta disfungsi organ target utama seperti hati.

2.2 Anatomi dan Fisiologi Hati serta Mekanisme Hepatotoksisitas Timbal

Hati merupakan organ internal terbesar sekaligus organ utama yang bertanggung jawab terhadap metabolisme, biotransformasi, dan detoksifikasi xenobiotik, obat-obatan, serta logam berat di dalam tubuh. Peran fungsional ini membuat hati sangat rentan terhadap cedera toksik (hepatotoksisitas). Ketika timbal masuk ke dalam sirkulasi sistemik, logam ini akan terakumulasi di jaringan hepar dan memicu gangguan seluler yang dimediasi oleh stres oksidatif.

Mekanisme utama hepatotoksisitas timbal melibatkan induksi pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS) secara berlebihan yang tidak diimbangi oleh kapasitas sistem pertahanan antioksidan endogen tubuh (seperti penurunan kadar *Glutathione* atau GSH). Ketidakseimbangan antara pro-oksidan dan antioksidan ini memicu terjadinya peroksidasi lipid pada membran sel hepatosit, disfungsi mitokondria, serta kerusakan pada komponen makromolekul seluler seperti protein dan DNA. Jika berlangsung terus-menerus, kondisi ini akan berkembang menjadi cedera seluler yang irreversibel dan memicu berbagai penyakit degeneratif pada hati.

2.3 Parameter Histopatologi Kerusakan Sel Hati

Evaluasi perubahan histopatologis jaringan hati menggunakan pewarnaan rutin *Hematoxylin-Eosin* (H&E) merupakan metode standar emas (*gold standard*) dalam mendeteksi dan mengukur tingkat keparahan jejas seluler. Beberapa parameter utama kerusakan histologis sel hati meliputi:

- Degenerasi Hidropik (Vakuolisasi): Bentuk cedera seluler ringan yang ditandai oleh penumpukan cairan di dalam sitoplasma akibat kegagalan pompa ion membran, terlihat sebagai ruang kosong atau vakuol jernih.
- Steatosis (Degenerasi Lemak): Akumulasi abnormal vakuola lipid di dalam sitoplasma hepatosit akibat gangguan metabolisme lipid dan disfungsi mitokondria.
- Nekrosis Sel Hati: Kematian sel yang bersifat ireversibel, ditandai dengan perubahan inti sel meliputi piknosis (pengkerutan inti), karioheksis (fragmentasi inti), dan kariolisis (pelarutan inti sel), yang umumnya dominan pada zona sentrilobular.
- Infiltrasi Sel Radang: Akumulasi sel-sel inflamasi akut maupun kronis (seperti limfosit dan neutrofil) di sekitar area sinusoid atau vena sentral sebagai respons imun sekunder akibat jejas jaringan.

2.4 Model Paparan Multi-Dosis vs Dosis Tunggal dalam Toksikologi

Sebagian besar studi toksikologi konvensional mengenai dampak logam berat pada hewan uji umumnya masih menggunakan desain paparan dengan satu tingkat dosis (*single-dose*). Pendekatan dosis tunggal dinilai kurang merepresentasikan kondisi riil di lapangan, mengingat manusia pada umumnya terpapar polutan timbal secara perlahan, berulang, dan kumulatif dalam jangka waktu yang panjang.

Sebagai solusi, penerapan model eksperimental multi-dosis (pemberian dengan beberapa tingkatan konsentrasi secara bertahap dan berkala) menjadi urgensi dalam studi toksikologi modern. Pendekatan multi-dosis memberikan gambaran hubungan dosis-respons (*dose-response relationship*) yang lebih akurat, memungkinkan identifikasi ambang batas toksisitas (*threshold*), serta memetakan progresivitas kerusakan jaringan hati mulai dari fase awal hingga stadium lanjut secara komprehensif.

BAB 3

TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN

3.1 Tujuan Penelitian

Mengevaluasi dan menganalisis perubahan ekspresi histologi sel hati pada tikus jantan (*Rattus norvegicus*) akibat paparan timbal asetat dengan pendekatan model multi-dosis, guna memahami pola hubungan dosis-respons terhadap tingkat hepatotoksisitas.

3.2 Manfaat Penelitian

1. Pengembangan Ilmu Toksikologi: Memberikan sumbangan data ilmiah dan memperkuat landasan teori mengenai mekanisme hepatotoksisitas akibat paparan logam berat timbal (lead acetate) pada tingkat seluler dan jaringan.
2. Validasi Metodologi Model Eksperimental: Memperkaya literatur ilmiah terkait keunggulan dan efektivitas penerapan model paparan multi-dosis sebagai pendekatan yang lebih representatif dibandingkan model dosis tunggal (single-dose) dalam studi toksikologi lingkungan.
3. Sumber Referensi Akademik: Menjadi acuan bagi pengembangan penelitian lanjutan di bidang histoteknologi, biokimia, dan toksikologi klinik, khususnya yang berkaitan dengan stres oksidatif dan kerusakan organ target.

BAB 4

METODE PENELITIAN

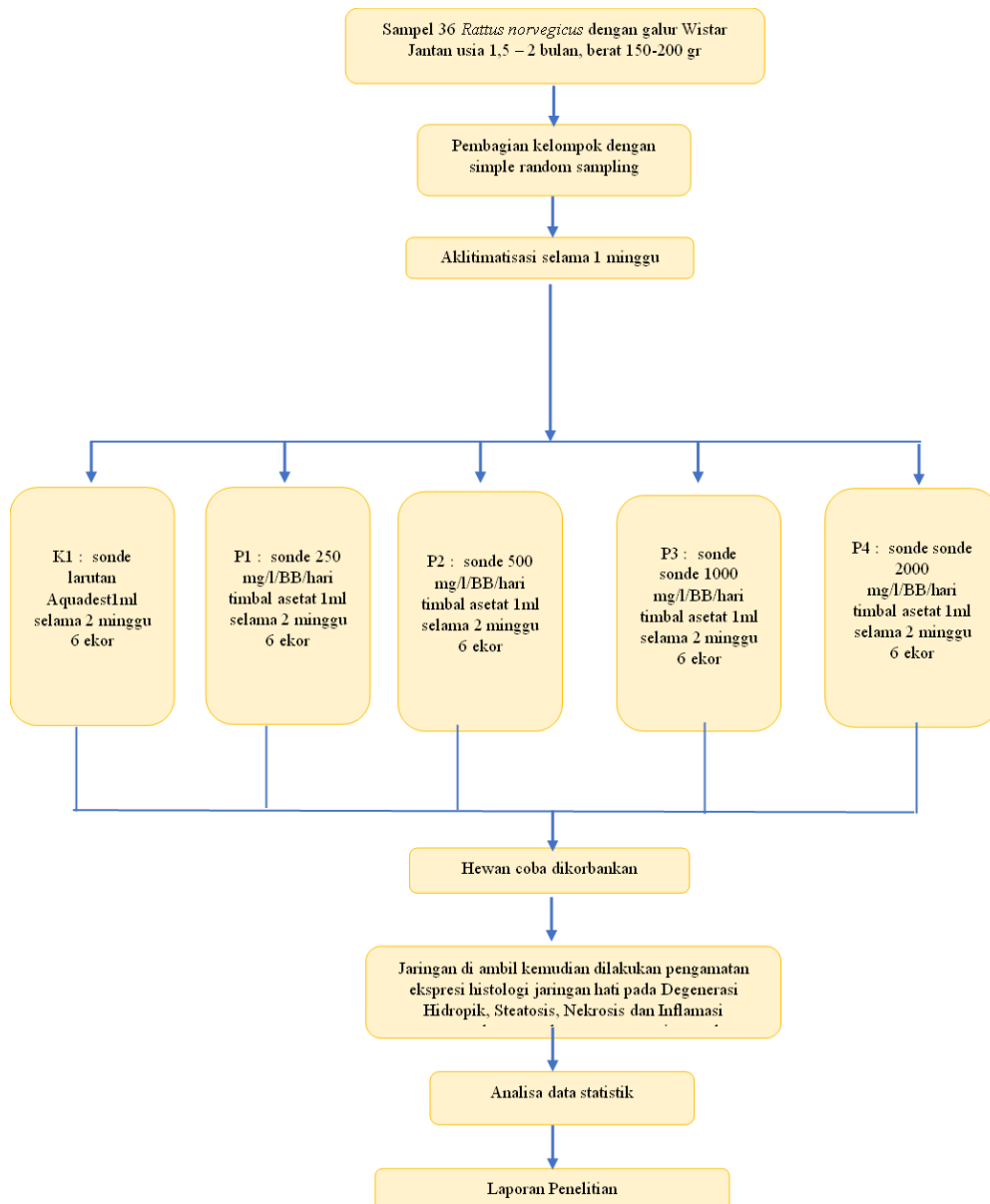
4.1 Metode Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian true experimental dengan rancangan acak lengkap (completely randomized post test only controlled group design). Dengan tujuan untuk untuk menentukan Optimalisasi hepatoproteksi pada ratus novergicus yang diinduksi timbal asetat melalui variasi kombinasi ekstrak mahkota daun kulit nanas. Unit eksperimen dari penelitian ini adalah Rattus norvegicus dengan galur Wistar jantan dengan kriteria : Kriteria inklusi 1,5-2 bulan dengan berat 150-200 gram, kondisi sehat dan tidak ada kelainan anatomis. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah Rattus norvegicus dalam kondisi sakit (tidak aktif bergerak), ada kelainan anatomis dan mati selama masa penelitian.

4.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Waktu penelitian dilaksanakan pada tanggal Desember 2025 s.d Mei 2026. Dan tempat pelaksanaan penelitian dilakukan di Laboratorium Sitohistoteknologi Universitas Muhammadiyah Surabaya.

4.3 Prosedur Penelitian



BAB 5

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

5.1 Hasil Penelitian

Berdasarkan hasil penelitian pemeriksaan histopatologis jaringan hati dilakukan menggunakan pewarnaan Hematoxylin–Eosin (H&E) untuk menilai perubahan struktur hepatoseluler setelah pemberian timbal asetat dengan berbagai dosis. Parameter yang diamati meliputi degenerasi hidropik, steatosis, nekrosis, serta infiltrasi sel inflamasi. Analisis kuantitatif yang disajikan pada Tabel 1.

Table 1. Mean Histopathological Score of Liver Tissue

Group	Hydropic Degeneration (Mean $\pm$ SD)	Steatosis (Mean $\pm$ SD)	Necrosis (Mean $\pm$ SD)	Inflammation (Mean $\pm$ SD)
Control	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00
P1	1.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	1.00 $\pm$ 0.00
P2	2.00 $\pm$ 0.00	1.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	1.00 $\pm$ 0.00
P3	3.00 $\pm$ 0.00	2.00 $\pm$ 0.00	1.00 $\pm$ 0.00	2.00 $\pm$ 0.00
P4	3.00 $\pm$ 0.00	3.00 $\pm$ 0.00	2.00 $\pm$ 0.00	3.00 $\pm$ 0.00

Hasil pengamatan menunjukkan adanya perubahan histopatologis yang bersifat progresif seiring dengan peningkatan dosis timbal asetat yang diberikan. Pada kelompok kontrol, jaringan hati memperlihatkan arsitektur normal yang ditandai dengan hepatosit yang utuh, susunan korda hepatic yang teratur, serta tidak ditemukan tanda degenerasi maupun infiltrasi inflamasi.

Pada kelompok perlakuan P1 (250 mg/kg BB/hari), mulai terlihat perubahan awal berupa degenerasi hidropik ringan. Kondisi ini ditandai dengan pembengkakan sitoplasma dan adanya vakuolisasi ringan pada hepatosit, namun struktur jaringan hati secara keseluruhan masih relatif terjaga.

Perubahan histopatologis yang lebih nyata ditemukan pada kelompok P2 (500 mg/kg BB/hari), berupa degenerasi hidropik sedang yang disertai dengan munculnya

steatosis awal, ditandai oleh adanya vakuola lipid dalam sitoplasma hepatosit. Selain itu, mulai tampak infiltrasi sel inflamasi dalam jumlah ringan (Gambar 3).

Pada kelompok P3 (1000 mg/kg BB/hari), tingkat kerusakan jaringan hati semakin meningkat. Hal ini ditandai dengan vakuolisasi sitoplasma yang lebih luas, steatosis yang lebih jelas, serta mulai muncul nekrosis hepatosit ringan yang disertai infiltrasi sel inflamasi (Gambar 4).

Perubahan histopatologis paling berat ditemukan pada kelompok P4 (2000 mg/kg BB/hari). Pada kelompok ini terlihat degenerasi hidropik berat, steatosis luas, nekrosis hepatosit yang lebih dominan, serta infiltrasi sel inflamasi yang signifikan. Temuan ini menunjukkan adanya efek hepatotoksik yang berat akibat paparan timbal dosis tinggi (Gambar 5).

Analisis kuantitatif yang disajikan pada Tabel 1 menunjukkan bahwa rerata skor degenerasi hidropik, steatosis, nekrosis, dan infiltrasi inflamasi meningkat secara bertahap seiring dengan peningkatan dosis timbal asetat. Pola ini menunjukkan adanya hubungan yang jelas antara dosis paparan timbal dengan tingkat kerusakan jaringan hati (dose-dependent).

Analisis statistik menggunakan Two-Way ANOVA menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan antar kelompok ($p < 0,05$), yang mengonfirmasi bahwa peningkatan dosis timbal asetat berpengaruh secara signifikan terhadap struktur jaringan hati serta tingkat keparahan kerusakan histopatologis.

5.2 Pembahasan

Penelitian ini menunjukkan bahwa paparan timbal asetat secara multi-dosis menyebabkan perubahan histopatologis yang progresif pada jaringan hati tikus jantan (*Rattus norvegicus*). Tingkat kerusakan hati meningkat seiring dengan peningkatan dosis

timbal asetat, yang ditunjukkan oleh adanya degenerasi hidropik, steatosis, nekrosis, dan infiltrasi sel inflamasi. Temuan ini menunjukkan bahwa paparan timbal menimbulkan efek hepatotoksik yang bergantung pada dosis, yang sejalan dengan penelitian toksikologi sebelumnya mengenai paparan logam berat.

Kelompok kontrol menunjukkan arsitektur hati yang normal, ditandai dengan hepatosit yang utuh, susunan korda hepatis yang terorganisasi dengan baik, serta ruang sinusoid yang normal. Hal ini menunjukkan bahwa jaringan hati hewan percobaan berada dalam kondisi fisiologis normal sebelum paparan timbal. Sebaliknya, kelompok perlakuan yang terpapar timbal asetat menunjukkan perubahan histopatologis yang progresif. Degenerasi hidropik ringan yang diamati pada kelompok P1 menunjukkan tahap awal cedera hepatoseluler akibat stres toksik. Degenerasi hidropik terjadi akibat akumulasi cairan intraseluler yang disebabkan oleh gangguan mekanisme transport ion dan permeabilitas membran sel.

Seiring dengan meningkatnya dosis paparan, perubahan histologis yang lebih nyata terlihat pada kelompok P2 dan P3, termasuk steatosis dan infiltrasi sel inflamasi. Steatosis mencerminkan akumulasi lipid abnormal dalam hepatosit akibat gangguan metabolisme lipid dan disfungsi mitokondria. Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa logam berat seperti timbal dapat mengganggu fosforilasi oksidatif mitokondria dan meningkatkan peroksidasi lipid, sehingga menyebabkan degenerasi lemak pada sel hati. Selain itu, infiltrasi inflamasi yang ditemukan pada jaringan hati menunjukkan adanya aktivasi respons imun akibat cedera sel dan stres oksidatif.

Perubahan histopatologis yang paling berat ditemukan pada kelompok P4, yang menerima dosis timbal asetat tertinggi. Jaringan hati pada kelompok ini menunjukkan degenerasi hidropik yang luas, steatosis berat, nekrosis hepatosit, serta infiltrasi sel

inflamasi yang signifikan. Nekrosis merupakan bentuk cedera sel yang bersifat ireversibel dan menunjukkan kerusakan hepatoseluler yang berat. Temuan ini sejalan dengan penelitian eksperimental sebelumnya yang menunjukkan bahwa paparan kronis timbal menyebabkan kerusakan oksidatif, nekrosis hepatosit, serta gangguan arsitektur hati.

Peningkatan progresif kerusakan histologis pada setiap kelompok perlakuan menunjukkan adanya hubungan yang jelas antara dosis paparan timbal dengan tingkat hepatotoksisitas. Temuan ini mendukung penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa paparan berulang atau kronis terhadap zat toksik dapat menyebabkan efek biologis kumulatif pada organ target. Hati menjadi organ yang sangat rentan karena berperan sebagai pusat metabolisme dan detoksifikasi xenobiotik, sehingga hepatosit sangat rentan terhadap senyawa toksik yang masuk ke dalam sirkulasi darah.

Hepatotoksisitas akibat timbal sangat erat kaitannya dengan mekanisme stres oksidatif. Paparan timbal diketahui dapat meningkatkan produksi reactive oxygen species (ROS) sekaligus menurunkan sistem pertahanan antioksidan, sehingga terjadi ketidakseimbangan antara proses pro-oksidan dan antioksidan. Ketidakseimbangan ini menyebabkan gangguan homeostasis sel, meningkatkan peroksidasi lipid, serta menyebabkan kerusakan protein dan DNA. Akibatnya, hepatosit mengalami gangguan struktural dan fungsional yang dapat berkembang menjadi kematian sel melalui mekanisme nekrosis atau apoptosis. Temuan histopatologis dalam penelitian ini, seperti degenerasi sel, steatosis, dan infiltrasi inflamasi, konsisten dengan kerusakan hati yang dimediasi oleh stres oksidatif akibat paparan timbal. Oleh karena itu, kerusakan hati yang diamati dalam penelitian ini kemungkinan besar mencerminkan stres oksidatif sebagai mekanisme utama hepatotoksisitas akibat timbal.

Penggunaan model paparan multi-dosis dalam penelitian ini memberikan gambaran yang lebih realistis terhadap kondisi paparan lingkungan dibandingkan dengan model dosis tunggal. Dalam kondisi nyata, paparan logam berat biasanya terjadi secara berulang dalam berbagai konsentrasi dalam jangka waktu tertentu. Desain penelitian multi-dosis memungkinkan peneliti untuk mengamati perkembangan kerusakan jaringan secara bertahap serta memahami efek toksik kumulatif dari polutan lingkungan dengan lebih baik.

Namun demikian, beberapa keterbatasan perlu dipertimbangkan dalam interpretasi hasil penelitian ini. Pertama, evaluasi hepatotoksisitas hanya didasarkan pada pengamatan histopatologi tanpa disertai pengukuran parameter biokimia fungsi hati seperti alanine aminotransferase (ALT) dan aspartate aminotransferase (AST). Kedua, durasi paparan dalam penelitian ini relatif singkat sehingga belum sepenuhnya merepresentasikan kondisi paparan kronis jangka panjang. Oleh karena itu, penelitian selanjutnya disarankan untuk mengintegrasikan analisis histologis, biokimia, dan molekuler guna memperoleh pemahaman yang lebih komprehensif mengenai mekanisme hepatotoksisitas akibat timbal.

Secara keseluruhan, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa paparan berulang timbal asetat menyebabkan kerusakan jaringan hati yang progresif pada tikus jantan. Temuan ini menegaskan potensi hepatotoksik timbal serta pentingnya pemantauan paparan logam berat di lingkungan untuk mencegah dampak kesehatan yang merugikan. Selain itu, hasil penelitian ini juga mendukung penggunaan model paparan berulang sebagai pendekatan yang lebih representatif dalam studi toksikologi lingkungan.

BAB 6

RENCANA TAHAPAN BERIKUTNYA

6.1 Rencana Tahapan Berikutnya

Rencana kedepan yang dilakukan peneliti adalah menunggu hasil review dari editor jurnal sinta 2 yang sudah submit tanggal 26 Febuari 2026 pada Journal of Health and Nutrition Research.

BAB 7

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa paparan timbal asetat secara multi-dosis menyebabkan perubahan histopatologis yang progresif pada jaringan hati tikus jantan (*Rattus norvegicus*). Peningkatan dosis timbal asetat berhubungan dengan meningkatnya tingkat keparahan kerusakan hepatoseluler, yang ditandai dengan adanya degenerasi hidropik, steatosis, nekrosis, dan infiltrasi sel inflamasi. Kelompok kontrol menunjukkan arsitektur hati yang normal, sedangkan kelompok perlakuan menunjukkan perubahan struktur yang bertahap dan semakin berat seiring dengan meningkatnya tingkat paparan. Temuan ini menunjukkan adanya hubungan yang jelas antara dosis paparan timbal dan tingkat kerusakan jaringan hati (dose-dependent).

Perubahan histopatologis yang diamati dalam penelitian ini menunjukkan bahwa paparan timbal secara berulang dapat mengganggu integritas hepatoseluler dan memicu respons inflamasi, yang pada akhirnya dapat menyebabkan gangguan fungsi hati. Penggunaan model eksperimental multi-dosis memberikan gambaran yang lebih realistis terhadap paparan lingkungan dibandingkan dengan model dosis tunggal, mengingat paparan logam berat dalam kondisi nyata umumnya terjadi secara berulang dan kumulatif. Oleh karena itu, pendekatan ini berkontribusi dalam memberikan pemahaman yang lebih baik mengenai progresivitas hepatotoksisitas akibat paparan timbal.

7.2 Saran

- Penambahan Parameter Biokimia Fungsi Hati: Penelitian selanjutnya disarankan untuk tidak hanya mengandalkan pengamatan histopatologi secara kualitatif dan skoring semikuantitatif, tetapi juga mengukur kadar biomarker biokimia darah seperti *alanine aminotransferase* (ALT), *aspartate aminotransferase* (AST), serta kadar enzim

antioksidan endogen (seperti MDA atau *Superoxide Dismutase*) guna memperkuat validasi tingkat kerusakan fungsional hati.

- Variasi Durasi Paparan yang Lebih Panjang (Kronis): Mengingat penelitian ini menggunakan durasi paparan selama 2 minggu, studi mendatang dapat memperpanjang masa pemaparan timbal asetat (misalnya 4 hingga 8 minggu atau lebih) untuk memetakan efek kumulatif jangka panjang serta melihat ambang batas adaptasi atau kegagalan kompensasi organ hepar secara kronis.
- Analisis Biomarker Molekuler: Perlu dilakukan pemeriksaan lanjutan pada tingkat molekuler (seperti uji imunohistokimia untuk mendeteksi ekspresi protein stres oksidatif, kaspase-3 untuk apoptosis, atau penanda inflamasi spesifik) untuk menggali lebih dalam jalur mekanisme seluler yang mendasari hepatotoksisitas timbal.
- Pengujian Agen Hepatoprotektor: Hasil model multi-dosis yang terbukti berhasil menunjukkan progresi kerusakan secara *dose-dependent* dapat diaplikasikan lebih lanjut sebagai model uji pre-klinis untuk mengevaluasi efektivitas agen penawar, antioksidan alami, atau bahan herbal hepatoprotektif.

DAFTAR PUSTAKA

- Cheng Y feng, Zhang F, Zhao Y jia, Chen C. Heavy Metals Toxicity : Mechanism , Health Effects , and Therapeutic Interventions. Wiley. 2025;(6):1–25.
- Ammar M, Gradi A. Lead Acetate Induced Hepatotoxicity and Attenuation by *Trigonella foenum-graecum* and *Curcuma longa* in Male Albino Rats. IJAHRM. 2025;9(1):29–41.
- Lakka N, Pai B, Mani MS, Dsouza HS. Potential diagnostic biomarkers for lead-induced hepatotoxicity and the role of synthetic chelators and bioactive compounds. Toxicol Res (Camb). 2023;12(March):178–88.
- Waris A, Sharif S, Naz S, Manzoor F, Jamil F, Hussain M, et al. Hepatotoxicity induced by metallic nanoparticles at the cellular level : A review. Environ Eng Res. 2023;28(5):1–12.
- 5Briffa J, Sinagra E, Blundell R. Heliyon Heavy metal pollution in the environment and their toxicological effects on humans. Heliyon [Internet]. 2020;6(9):e04691. Tersedia pada: <http://dx.doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04691>
- Olufemi AC, Mji A, Mukhola MS. Potential Health Risks of Lead Exposure from Early Life through Later Life : Implications for Public Health Education. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(16006):1–21.
- Sani A, Abdullahi IL, Ibrahim S. Histopathological changes associated with exposure to metal welding fumes in some organs of *Rattus norvegicus* in Kano , Nigeria. Toxicol Reports [Internet]. 2021;8:422–8. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2021.02.016>
- Sitepu EHC, Sitasiwi AJ, Suprihatin T. Struktur Histologi Hepar Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Betina setelah Paparan Sediaan Nanokitosan Ekstrak Etanol Daun Mimba (*Azadirachta indica* A. Juss). Bul Anat dan Fisiol. 2024;9(2):199–205.

- SaThierbach K, Petrovic S, Schilbach S, Mayo DJ, Perriches T, Rundlet EJEJEJ, et al. Immunology at a Glance [Internet]. Vol. 3, Proceedings of the National Academy of Sciences. 2015. 1–15 hal. Tersedia pada: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpj.2015.06.056><https://academic.oup.com/bioinformatics/article-abstract/34/13/2201/4852827>[http://internal-pdf://semisupervised-3254828305/semisupervised.ppt](http://internal-pdf.semisupervised-3254828305/semisupervised.ppt)<http://dx.doi.org/10.1016/j.str.2013.02.005><http://dx.doi.org/10.1016/j.str.2013.02.005>
- Laoye B, Olagbemide P, Ogunnusi T. Heavy Metal Contamination : Sources , Health Impacts , and Sustainable Mitigation Strategies with Insights from Nigerian Case Studies. F1000r. 2025;14(134):1–38.
- Brahmi B, Nasri E, Moula A, Feriani A, Tlili N, Raldua D. Assessment of Liver Toxicity in Wistar Rats after Chronic Exposure to Phosphate-Processing Wastewaters from. water. 2024;16:1–18.
- Sewell F, Corvaro M, Andrus A, Burke J, Daston G, Delaney B, et al. Recommendations on dose level selection for repeat dose toxicity studies. Arch Toxicol [Internet]. 2022;96(7):1921–34. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1007/s00204-022-03293-3>
- Panneerselvam K, K RK, Ramadoss R, Kumar AR, Rajkumar K. Rapid economical acetic acid Papanicolaou staining procedure versus conventional staining procedure in normal oral mucosa. J Oral Maxillofac Pathol. 2022;
- Yahya M, Komy A El, Farag E, Elmaged AA. Evaluation of hepatoprotective and oxidative stress reducing activities of garlic and / or ginger against cisplatin-induced liver toxicity in rats. Benha Vet Med J Off. 2023;44.
- Bibi S, Naz S, Saeed S, Chatha AMM. A Review on Histopathological Alterations Induced by Heavy Metals (Cd, Ni, Cr, Hg) in Different Fish Species. J Zool. 2021;36(1):81–9.

Huang R, Zhou PK. DNA damage repair: historical perspectives, mechanistic pathways and clinical translation for targeted cancer therapy [Internet]. Vol. 6, Signal Transduction and Targeted Therapy. Springer US; 2021. Tersedia pada: <http://dx.doi.org/10.1038/s41392-021-00648-7>

Kannan K, Srinivasan A, Kannan A, Ali N. The Underlying Mechanisms and Emerging Strategies to Overcome Resistance in Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2025;17(2938):1–44.

Jutel M, Agache I, Mübeccel MZ wiacek, Chivato T, Gajdanowicz P, Stefan H sim P, et al. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions : Adapted to modern needs : An EAACI position paper. *Allergy*. 2023;78(August):2851–74.

Xu HQ, Wang CG, Zhou Q, Gao YH. Effects of alcohol consumption on viral hepatitis B and C. *World J Clin Cases*. 2021;9(33):10052–63.

Ilesanmi OB, Adeogun EF, Odewale TT, Chikere B. Lead exposure-induced changes in hematology and biomarkers of hepatic injury : protective role of Trévo TM supplement. *EAHT*. 2022;37(2):1–11.

Shi S, Wang L, Laan LJW Van Der, Pan Q, Verstegen MMA. Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress in Liver Transplantation and Underlying Diseases : New Insights and Therapeutics. *ILTS*. 2021;105(11):2362–73.

Alhusaini A, Fadda L, Hasan IH, Zakaria E, Alenazi AM. Curcumin Ameliorates Lead-Induced Hepatotoxicity by Suppressing Oxidative Stress and Inflammation , and Modulating Akt / GSK-3 β Signaling Pathway. *Biomolecules*. 2019;9(703):2–17.

Pasquel FJ, Lansang MC, Dhatariya K, Umpierrez GE. Management of diabetes and hyperglycaemia in the hospital. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2021;9(3):174–88. Tersedia pada: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30381-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30381-8)

LAMPIRAN

