

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Timbal

2.1.1 Pengertian

Timbal adalah logam berat dengan nomor atom 82, massa atom 207 u, titik leleh 327.46 °C, dan titik didih 1749 °C. Namanya berasal dari bahasa Anglo-Saxon *lead*, yang asal-usulnya tidak diketahui. Unsur timbal telah dikenal sejak zaman prasejarah. Simbol kimia timbal yaitu Pb, berasal dari bahasa Latin *plumbum*. Timbal berwarna putih kebiruan berkilau, sangat lunak, mudah dibentuk, tahan korosi, dan merupakan penghantar listrik yang buruk (National Center for Biotechnology Information, 2025).

2.1.2 Penggunaan dan Sumber Paparan Timbal

Bangsa Romawi kuno menggunakan timbal untuk membuat pipa air, beberapa di antaranya masih digunakan hingga hari ini. Namun karena timbal bersifat racun yang kumulatif, timbal menjadi salah satu penyebab jatuhnya Kekaisaran Romawi karena kaitannya dengan keberadaan timbal di persediaan air mereka. Timbal juga digunakan untuk melapisi tangki yang menyimpan cairan korosif seperti asam sulfat (H_2SO_4). Kepadatannya yang tinggi membuat timbal berguna sebagai perisai terhadap radiasi sinar-X dan sinar gamma, maka dari itu timbal digunakan dalam mesin sinar-X serta reaktor nuklir. Timbal juga digunakan sebagai pelapis beberapa kabel sebagai perlindungan dari korosi, sebagai bahan penyerap getaran dan suara, serta dalam pembuatan amunisi. Sebagian besar timbal yang digunakan saat ini dipakai dalam produksi baterai, contohnya baterai pada mobil. Begitu juga solder merupakan paduan yang

terdiri dari setengah timbal dan setengah timah, solder merupakan bahan yang digunakan untuk menyambung komponen listrik, pipa, dan benda logam lainnya. *Type metal*, paduan timbal, timah, dan antimon, digunakan untuk membuat huruf cetak pada mesin cetak dan pelat. Babbit *metal*, paduan timbal lainnya, digunakan untuk mengurangi gesekan pada bantalan (bearing) (National Center for Biotechnology Information, 2025).

Timbal membentuk banyak senyawa yang berguna, seperti timbal monoksida (PbO), yang dikenal sebagai *litharge*, adalah padatan kuning yang digunakan untuk membuat beberapa jenis kaca seperti kaca kristal timbal dan *flint glass*, dan sebagai pigmen cat. Timbal dioksida (PbO_2) adalah bahan berwarna cokelat yang digunakan dalam baterai timbal-asam. *Trilead tetraoxide* (Pb_3O_4), atau *red lead*, digunakan untuk membuat cat cokelat kemerahan yang mencegah karat pada struktur baja luar ruangan. Timbal arsenat ($\text{Pb}_3(\text{AsO}_4)_2$) pernah digunakan sebagai insektisida meskipun kini telah banyak digantikan oleh bahan lain yang lebih minim bahaya. Timbal karbonat (PbCO_3), atau *cerussite*, adalah zat putih beracun yang dulu banyak digunakan sebagai pigmen cat putih. Penggunaan timbal karbonat dalam cat kini sebagian besar dihentikan dan diganti dengan titanium oksida (TiO_2). Timbal sulfat (PbSO_4), atau *anglesite*, digunakan sebagai pigmen cat yang dikenal sebagai *sublimed white lead*. Timbal kromat (PbCrO_4), disebut juga *crocoite*, digunakan untuk membuat cat kuning. Timbal nitrat ($\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$) digunakan untuk membuat kembang api. Timbal silikat (PbSiO_3) digunakan untuk membuat beberapa jenis kaca serta produksi karet dan cat. Logam timbal sangat efektif sebagai penyerap suara dan sebagai pelindung radiasi di sekitar peralatan sinar-X dan reaktor nuklir, serta

untuk menyerap getaran. Timbal telah dikenal sejak zaman dahulu. Timbal bisa ditemukan bebas di alam, tetapi umumnya timbal diperoleh dari bijih galena (PbS), *anglesite* (PbSO_4), *cerussite* (PbCO_3), dan *minium* (Pb_3O_4). Meskipun timbal hanya menyusun sekitar 0,0013% dari kerak bumi, timbal tidak dianggap sebagai unsur yang langka karena mudah ditambang dan dimurnikan. Sebagian besar timbal diperoleh dengan memanggang galena di udara panas (National Center for Biotechnology Information, 2025).

Timbal ditemukan luas di lingkungan, terutama pada tanah dan udara yang terpapar timbal sebagai akibat dari aktivitas manusia di masa lalu, seperti penggunaan bensin bertimbal, peleburan logam, serta proses industri lainnya. Meskipun bensin bertimbal telah dilarang penggunaannya secara global, residu timbal dari bahan bakar tersebut masih tertinggal di tanah dan dapat terlepas kembali ke udara dalam bentuk debu. Proses ini membuat masyarakat, khususnya di daerah perkotaan, tetap terpapar timbal melalui inhalasi (pernapasan) dan konsumsi makanan atau air yang terkontaminasi timbal karena debu tanah (Mielke et al., 2022).

2.1.3 Kasus Keracunan Timbal

Penelitian pada pekerja unit analisis *fire assay* di *Assay and Analysis Laboratory* (AAL), Divisi *Concentrating*, PT Freeport Indonesia (PTFI) menunjukkan bahwa pada periode 2014–2017 kadar timbal darah pekerja relatif konsisten dengan nilai rata-rata di atas $10 \mu\text{g/dL}$. Namun, sejak tahun 2018 hingga awal 2022, kadar timbal darah pekerja sebelumnya menurun dan berada di bawah $10 \mu\text{g/dL}$ semenjak dilakukan manajemen kontrol untuk meminimalisir paparan timbal pada pekerja. Meskipun demikian, kadar timbal

darah pekerja hingga tahun 2022 masih belum sepenuhnya memenuhi standar yang ditetapkan oleh CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) (Susanto et al., 2024).

Sebuah penelitian lain yang dilakukan pada periode tahun 2015 hingga 2020 di sebuah pabrik yang terpapar timbal di Provinsi Henan, Tiongkok yang memproduksi baterai timbal-asam bersegel koloid, yaitu baterai berkapasitas besar yang digunakan sebagai penyimpan daya. Proses produksi di pabrik tersebut meliputi tahap perakitan dan pengisian baterai. Selain itu, pabrik juga memiliki unit pendukung seperti gudang, pusat distribusi asam, serta bengkel perbaikan dan presisi mesin. Fasilitas penunjang lainnya mencakup ruang mandi, laundry, kantin, toilet, serta gedung perkantoran, serta utilitas seperti ruang pompa sumber air, gardu listrik, instalasi pengolahan air limbah, ruang boiler, dan stasiun kompresor udara. Bahan baku dan bahan tambahan yang digunakan dalam proses produksi meliputi timbal elektrolitik, timbal paduan, asam sulfat, bahan penyegel (resin epoksi dan amina lemak), natrium hidroksida, gas alam, serta sejumlah kecil kawat solder. Penelitian ini melibatkan 4.538 pekerja, sebanyak 61,3% (2.780 dari 4.538) responden berjenis kelamin laki-laki. Data yang dikumpulkan meliputi kadar timbal dalam darah serta riwayat penyakit yang dimiliki pekerja. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar timbal darah pekerja berkisar antara 7,70 hingga 722,70 $\mu\text{g/L}$, dengan usia median 34 tahun. Sebanyak 27,4% pekerja mengalami lebih dari satu penyakit (komorbiditas). Pekerja dengan kadar timbal darah tertinggi memiliki risiko mengalami penyakit penyerta hampir dua kali lebih besar dibandingkan pekerja dengan kadar timbal darah terendah. Hubungan

antara kadar timbal darah dan risiko penyakit menunjukkan pola dosis–respons, artinya semakin tinggi paparan timbal, semakin besar risiko terjadinya gangguan kesehatan. Selain itu, ditemukan bahwa pekerja perempuan lebih rentan mengalami gangguan kesehatan akibat paparan timbal dibandingkan pekerja laki-laki (Hua et al., 2025).

Penelitian yang dilakukan di Turki pada tahun 2023 meneliti dampak aktivitas pertambangan seng–timbal (Zn–Pb) terhadap lingkungan dan kesehatan pekerja. Penelitian ini dilakukan di tambang Zn–Pb terbesar di Wilayah Laut Hitam, tepatnya di Distrik Torul Köstere, Gümüşhane, pada periode 2 Januari hingga 31 Juli 2023. Limbah cair (wastewater) dari fasilitas pertambangan diketahui mengandung berbagai unsur toksik seperti arsenik (As), kadmium (Cd), kromium (Cr), mangan (Mn), seng (Zn), dan terutama timbal (Pb), yang berpotensi mencemari lingkungan apabila tidak dikelola dengan baik. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar timbal dalam limbah tambang sangat tinggi, yaitu mencapai 179,65 µg/L, nilai yang melebihi ambang batas yang diperbolehkan. Penelitian ini melibatkan 30 pekerja tambang laki-laki berusia 20–55 tahun yang berasal dari 12 kelompok pekerjaan berisiko, antara lain operator, pekerja peledakan (*firer*), pemuat, pengemudi truk bawah tanah, teknisi, hingga insinyur pertambangan. Para pekerja dipilih berdasarkan kedekatan area kerja mereka dengan sumber limbah tambang serta tidak memiliki riwayat penyakit kanker atau jantung iskemik. Pemeriksaan kadar timbal darah menunjukkan bahwa rata-rata kadar timbal darah pekerja adalah $7,42 \pm 2,55$ µg/dL. Temuan ini mengindikasikan adanya hubungan yang signifikan antara tingginya kadar timbal dalam limbah tambang dengan

akumulasi timbal dalam darah pekerja, terutama pada individu dengan paparan intensif dan berkelanjutan. Secara keseluruhan, penelitian ini menegaskan bahwa aktivitas pertambangan seng–timbal menimbulkan risiko kesehatan bagi pekerja, serta menekankan pentingnya pemantauan kadar timbal darah dan pengelolaan limbah tambang yang ketat untuk mencegah dampak kesehatan jangka panjang (Bozbeyoğlu et al., 2025).

Sebuah penelitian lainnya yang dilakukan di French Guiana pada tahun 2022, mengenai keracunan timbal pada penambang emas tradisional (*artisanal gold miners*) dengan subjek yang berasal dari tambang emas informal di sepanjang wilayah perbatasan sungai Suriname dan Brasil, area yang dikenal memiliki aktivitas pertambangan ilegal yang intensif. Sebanyak 526 responden memenuhi kriteria inklusi diteliti. Nilai tengah usia responden adalah 38 tahun, dengan 73,5% berjenis kelamin laki-laki, serta lama bekerja di sektor pertambangan emas sebesar 8 tahun. Hasil penelitian menunjukkan bahwa prevalensi keracunan timbal mencapai 44,7%. Dengan nilai tengah (median) kadar timbal darah pada populasi penelitian tercatat sebesar 93,6 µg/L, dan nilai maksimum mencapai 828,72 µg/L, yang mengindikasikan paparan timbal yang sangat tinggi pada sebagian pekerja. Faktor-faktor yang secara signifikan berhubungan dengan kadar timbal darah pekerja meliputi lamanya masa kerja di pertambangan emas, jenis pekerjaan, lokasi kerja, serta kebiasaan mengonsumsi daging hewan buruan (Douine et al., 2025).

2.1.4 Pengaruh Timbal pada Kesehatan

Timbal tidak memiliki fungsi dalam tubuh, bahkan bersifat toksik pada tubuh (Mielke et al., 2022). Timbal dalam tubuh pada kadar yang sangat rendah

sekali pun dapat bersifat racun dan menimbulkan gangguan kesehatan. Timbal dapat mengganggu kerja sistem pencernaan, hati, ginjal, sistem saraf, serta sistem reproduksi. Timbal juga dapat menghambat aktivitas enzim yang berperan penting dalam menjaga fungsi sel secara normal. Paparan timbal yang terus-menerus juga dapat mengganggu proses penyalinan DNA dan berdampak pada pembentukan jaringan tulang (Putra et al., 2023).

Organ-organ yang berpotensi terdampak oleh timbal meliputi sel paru (sel-sel di dalam jaringan paru), trombosit (keping darah), sel endotel (lapisan dinding pembuluh darah), pembuluh darah, miokardium (otot jantung), neuroglia (sel pendukung saraf di otak), sistem hematopoietik (sistem pembentuk sel darah), dan sistem imun (sistem pertahanan tubuh)

2.1.5 Mekanisme Toksisitas Timbal

Setelah masuk ke dalam tubuh, timbal dapat tersimpan dan terakumulasi dalam tulang dan jaringan lunak, serta berpotensi dilepaskan kembali ke aliran darah, terutama pada kondisi tertentu seperti kehamilan atau gangguan metabolisme tulang. Akumulasi timbal dalam tubuh bersifat toksik dan dapat menyebabkan gangguan pada sistem saraf, darah, ginjal, dan pertumbuhan anak, sehingga menjadikannya sebagai salah satu bahan pencemar lingkungan yang berbahaya bagi kesehatan manusia (Mielke et al., 2022).

Pada tingkat seluler, timbal memicu pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) yang bertindak sebagai radikal bebas. Jumlah ROS yang meningkat menyebabkan penurunan kapasitas antioksidan tubuh, sehingga keseimbangan redoks terganggu. Keadaan ini mengakibatkan kerusakan pada protein seluler yang berpengaruh terhadap fungsi enzim, reseptor, serta sistem

transpor membran. Selain itu, DNA (*Deoxyribonucleic Acid*) menjadi salah satu target utama serangan oksidatif, yang pada akhirnya dapat menyebabkan kematian sel (Rahman et al., 2020).

Paparan timbal dalam jangka pendek menyebabkan akumulasi logam berat ini terutama di ginjal dan hati. Apabila paparan berlangsung dalam waktu lama, timbal dapat menimbulkan gangguan ginjal kronis yang ditandai dengan penurunan jumlah dan ukuran glomerulus. Pada individu yang tinggal atau bekerja di area dengan tingkat paparan timbal yang tinggi sering ditemukan peningkatan kadar urea, kreatinin, dan timbal dalam darah, yang mencerminkan adanya kerusakan pada glomerulus dan penurunan fungsi ginjal. Penelitian yang dilakukan pada hewan uji juga menunjukkan bahwa timbal bisa terakumulasi di ginjal baik setelah paparan yang bersifat akut maupun kronis, sehingga memengaruhi fungsi ginjal secara langsung. Pada dosis paparan tertentu, terjadi perubahan dalam parameter biokimia, seperti peningkatan kadar kreatinin serta perubahan pada kadar urea atau asam urat, yang menunjukkan adanya kerusakan pada struktur ginjal, terutama di bagian filtrasi. Kerusakan ini berkaitan erat dengan gangguan pada sel epitel tubulus yang menghambat proses reabsorpsi dan ekskresi yang normal. Dampak nefrotoksik dari timbal sebagian besar disebabkan oleh peningkatan stres oksidatif di jaringan ginjal. Timbal dapat menyebabkan peroksidasi lipid yang ditandai dengan peningkatan kadar malondialdehid (MDA), disertai dengan penurunan kadar enzim antioksidan dan molekul pelindung seperti glutathione (GSH). Stres oksidatif yang berlebihan ini kemudian menyebabkan kerusakan DNA, ditunjukkan oleh peningkatan biomarker kerusakan genetik, yang pada akhirnya memicu

kematian sel melalui aktivasi protein-protein yang terlibat dalam jalur apoptosis atau nekrosis. Secara histopatologis, paparan timbal menimbulkan perubahan degeneratif pada tubulus ginjal, antara lain pembentukan vakuola, penebalan struktur sel, akumulasi partikel hialin di lumen tubulus, serta deskuamasi lapisan epitel. Akumulasi kerusakan tersebut dapat berujung pada lisis dan nekrosis sel tubulus. Pada jaringan interstisium ginjal, sering ditemukan infiltrasi sel-sel imun serta pelebaran pembuluh darah. Sementara itu, pada glomerulus tampak adanya atrofi dan pelebaran ruang urin. Paparan timbal juga dapat menurunkan kadar protein yang sangat berguna seperti nefrin, sehingga mengganggu fungsi filtrasi glomerulus dan menyebabkan terjadinya proteinuria (Gonzalez-villalva et al., 2025). Pada organ ginjal, timbal juga menghambat aktivitas enzim antioksidan Superoxide Dismutase (SOD), sehingga terjadi stres oksidatif (Vukelić et al., 2023).

2.1.6 Dosis Paparan

Dosis (*dose*) adalah jumlah tertentu dari obat atau bahan yang dikonsumsi dalam satu kali pemberian, yang umumnya dinyatakan dalam satuan miligram (mg) atau miligram per kilogram berat badan (mg/kg BB), atau misalnya dalam bentuk jumlah tetes atau tablet. Sedangkan, dosis penggunaan (*dosage*) menjelaskan cara pemberian obat dalam jangka waktu tertentu, yang meliputi seberapa sering obat dikonsumsi atau frekuensi, misalnya per hari atau per minggu, serta berapa lama obat tersebut diberikan atau durasi intervensi, misalnya dalam hitungan minggu atau bulan (Goikoetxea-sotelo & Hedel, 2023). Dosis mematikan 50% atau yang lebih dikenal dengan LD₅₀ (*Lethal dose 50%*) adalah dosis suatu zat uji yang menyebabkan kematian pada 50% populasi

hewan uji dalam waktu tertentu. LD₅₀ (lethal dose 50%) timbal pada tikus dilaporkan sebesar >2.000 mg/kg pemberian secara oral (Carl Roth, 2025).

2.1.7 Dosis Respons

Dosis respons adalah dampak suatu dosis bahan kimia terhadap organ tertentu dalam sistem biologis yang dikaji dalam ilmu toksikologi dengan memperhatikan cara kerja zat berbahaya di dalam sistem tersebut. Efek negatif terjadi saat terjadi interaksi antara molekul zat kimia berbahaya (toksin) dengan reseptor. Terdapat beberapa faktor yang memengaruhi interaksi antara bahan kimia dan makhluk hidup, di antaranya adalah farmakodinamik dan farmakokinetik. Farmakodinamik berhubungan dengan bagaimana molekul zat kimia berinteraksi dengan reseptor, sedangkan farmakokinetik berkaitan dengan proses perjalanan obat yang mencakup absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi. Tingkat toksisitas yang ditimbulkan oleh toksin ditentukan oleh jumlah dosis yang diterima oleh organisme hidup. Apakah toksin tersebut berbahaya atau tidak sangat tergantung pada besaran dosis. Semakin tinggi dosis yang diberikan, semakin besar potensi toksisitasnya, dan sebaliknya. Pada keilmuan toksikologi, dosis menentukan racun. Contohnya ada pada penggunaan insektisida piretroid yang sering digunakan di rumah, pada dosis yang wajar, piretroid efektif untuk membunuh nyamuk. Namun, jika dosisnya terlalu tinggi dan terpapar terus-menerus pada manusia, bisa menyebabkan efek toksik. Sebagaimana kita ketahui, piretroid bersifat lipofilik dan sulit terurai di lingkungan, jika masuk ke dalam tubuh manusia, zat ini dapat terakumulasi dalam jaringan lemak dalam waktu yang lama. Jika kadarnya melebihi ambang batas aman, hal ini dapat menimbulkan efek toksik. Artinya semakin besar dosis

zat kimia yang dimanfaatkan maka semakin besar pula persentase terjadinya ketoksikan. Uji toksisitas akut menjadi suatu metode untuk mengidentifikasi efek toksik yang muncul dalam waktu singkat setelah pemberian bahan uji secara oral dalam satu kali dosis, atau dosis yang diberikan berulang kali dalam kurun waktu 24 jam. Sementara itu, uji toksisitas subkronik adalah suatu pengujian yang bertujuan untuk menemukan efek toksik setelah administrasi bahan uji dalam dosis berulang yang diberikan secara oral kepada hewan uji selama sebagian dari masa hidup hewan tersebut, tetapi tidak lebih dari 10% dari total usia hewan. Setelah pengujian tersebut selesai, langkah selanjutnya adalah menentukan dosis maksimum yang masih aman untuk hewan yang diuji, yang dinyatakan dalam mg/kgBB/hari. Dosis maksimum ini dikenal sebagai dosis tertinggi yang tidak menimbulkan efek berbahaya bagi hewan uji (NEL), yaitu *No Effect Level*, yang biasa digunakan untuk menghitung ambang batas aman dari suatu dosis bahan kimia tertentu untuk manusia bila dikonsumsi setiap hari sepanjang hidup (ADI) *Acceptable Daily Intake* (Maemonah et al., 2022). Menurut prinsip toksikologi yang paling umum, tingkat bahaya bertambah seiring dengan meningkatnya dosis (Kluxen et al., 2021).

Dosis timbal 10 mg/kg termasuk pada paparan timbal rendah (*low lead*), 50 mg/kg termasuk pada paparan timbal sedang (*moderate lead*), dan 100 mg/kg termasuk pada paparan timbal tinggi (*high lead*) (Mani et al., 2020).

2.1.8 Tingkat Toksisitas

Tingkat toksisitas atau racun dipengaruhi oleh beberapa hal seperti dosis dan lama paparan. Paparan akut, yaitu intervensi atau perlakuan paparan yang berada dalam rentang durasi 24 jam. Paparan sub-akut, yaitu intervensi atau

perlakuan paparan yang berada dalam rentang durasi 2-4 minggu, dengan paparan atau pemberian dosis berbeda pada setiap kelompok, biasanya dilakukan pada lebih dari satu kelompok. Paparan sub-kronis, yaitu intervensi atau perlakuan paparan yang berada dalam rentang durasi minimal 3 bulan. Paparan kronis, yaitu intervensi atau perlakuan paparan yang berada dalam rentang durasi minimal 6 bulan (Kokova, 2023).

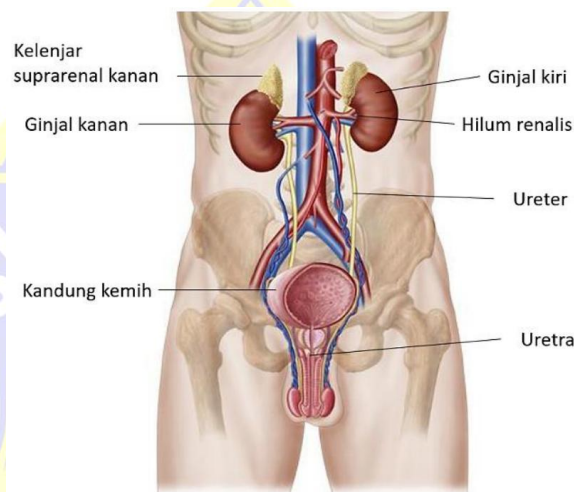
Tingkat asupan timbal (Pb) yang masih dapat ditoleransi tidak dapat ditetapkan karena analisis hubungan dosis-respons menunjukkan bahwa tidak terdapat tingkat ambang (*threshold*) untuk efek neurotoksik timbal. Dengan demikian, tidak ada jumlah asupan timbal yang benar-benar aman, dan belum ada tingkat asupan timbal yang secara resmi ditetapkan sebagai *tolerable intake*. Namun meskipun belum ada ketetapan asupan aman secara global, Badan Pengawas Obat dan Makanan Amerika Serikat (U.S. *Food and Drug Administration*/FDA) telah mengusulkan tingkat asupan timbal dari makanan sebesar 12,5 µg per hari sebagai tingkat asupan sementara yang dianggap aman bagi populasi dewasa secara umum. Tingkat asupan ini berhubungan dengan konsentrasi timbal dalam darah sebesar 0,5 µg/dL, yang hingga saat ini belum ditemukan berhubungan dengan efek merugikan pada orang dewasa dalam berbagai studi epidemiologi (Satarug et al., 2020).

2.2 Ginjal

2.2.1 Pengertian

Ginjal adalah organ berbentuk kacang berwarna merah tua dan memiliki panjang sekitar 12,5 cm, kira-kira seukuran kepalan tangan. Setiap ginjal memiliki berat antara 125 hingga 175 g untuk pria dan 115 hingga 155 g untuk

wanita. Total luas permukaan kapiler ginjal manusia mencapai 12 m². Volume darah yang ada di kapiler ginjal pada waktu tertentu berkisar antara 30-40 mL. Ginjal terletak di bagian atas, tepatnya di dinding posterior abdomen yang berdekatan dengan dua pasang iga terakhir. Ginjal berada di antara otot punggung serta pada rongga abdomen bagian atas. Setiap ginjal dilengkapi dengan sebuah kelenjar adrenal di atasnya (Hutagaol et al., 2022).



Gambar 2.1 Organ Ginjal (Harissya et al., 2023)

Ginjal (bahasa Latin: *ren*) merupakan organ yang berperan untuk ekskresi urin. Secara anatomi letak ginjal berada di dalam rongga perut pada bagian atas belakang, yaitu di sebelah kiri dan kanan tulang belakang. Letak ginjal retroperitoneal, yaitu berada di belakang peritoneum, selaput pelapis bagian dalam dinding perut sekaligus menjadi pemisah antar organ-organ pada perut. Karena dekat dengan organ hati, posisi ginjal kanan sedikit lebih rendah dibandingkan ginjal kiri. Bentuk ginjal mirip dengan biji kacang, dengan tepi bagian samping (margo lateral) cembung, sedangkan tepi bagian tengah (margo medial) yang menghadap ke tulang belakang cekung, sehingga bisa digambarkan seolah ada dua biji kacang yang mengarah ke tulang belakang. Di

bagian atas setiap ginjal terletak kelenjar suprarenal, yang berfungsi terpisah dari fungsi ginjal. Di tengah bagian dalam ginjal ini terdapat area yang dikenal sebagai hilum renalis, yang berfungsi sebagai jalur untuk masuk dan keluarnya pembuluh darah, ureter, dan saraf. Setiap ginjal terdiri dari sekitar satu juta nefron (Choube, 2018). Nefron terdiri atas seperangkat glomerulus dan tubulus (Hutagaol et al., 2022). Nefron adalah unit struktural sekaligus unit fungsional ginjal. Nefron terletak di bagian korteks ginjal (Harissya et al., 2023).

Darah yang mengalir ke kedua ginjal normalnya merupakan 25% dari curah jantung atau sekitar 1200 mL/menit. Ginjal memfiltrasi sejumlah cairan dan zat terlarut (kecuali protein plasma) dan membentuk urin (Hutagaol et al., 2022).

2.2.2 Fungsi Ginjal

Ginjal memiliki berbagai fungsi penting dalam menjaga keseimbangan tubuh. Fungsi utama ginjal meliputi proses ekskresi, yaitu membuang produk limbah metabolisme seperti urea, asam urat, dan kreatinin. Selain itu, ginjal berperan dalam reabsorpsi berbagai zat yang vital bagi tubuh, seperti glukosa dan asam amino. Ginjal juga berfungsi mempertahankan kestabilan tubuh melalui pengaturan keseimbangan air dan elektrolit. Ginjal berkontribusi dalam metabolisme vitamin D melalui pembentukan 1,25-dihidroksikolekalsiferol, bentuk aktif vitamin D (Choube, 2018). Fungsi ginjal juga meliputi produksi hormon, seperti hormon renin yang mendukung pengaturan tekanan darah, dan juga pembuatan hormon eritropoietin yang akan mendorong produksi sel-sel darah merah yang baru, serta berkontribusi dalam menjaga keseimbangan asam dan basa dengan cara mengatur kadar pH dalam tubuh yang sangat penting agar

sel-sel dapat berfungsi dengan baik. Ginjal akan terus-menerus menyaring darah untuk menghilangkan garam berlebih, sisa-sisa produk atau limbah dari metabolisme, dan kelebihan cairan, dengan cara mengeluarkannya melalui urin (Harissya et al., 2023).

Ginjal merupakan organ utama untuk membuang produk sisa metabolisme yang tidak diperlukan lagi oleh tubuh. Produk-produk ini meliputi urea, kreatinin, asam urat, produk akhir pemecahan hemoglobin, dan metabolit hormon (Hutagaol et al., 2022).

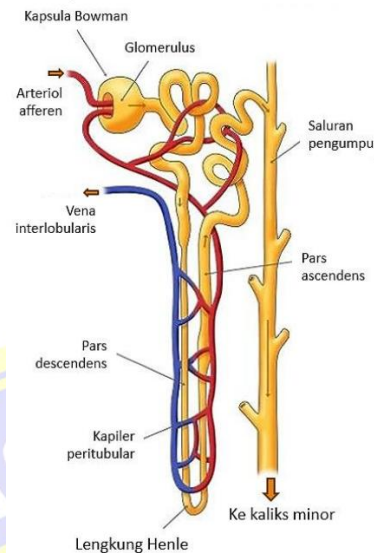
Ginjal juga berperan penting dalam ekskresi obat, maka dari itu efek nefrotoksik merupakan hal yang penting diperhatikan dalam penelitian pengembangan obat (Zhang et al., 2025).

2.2.4 Mekanisme Kerja Ginjal

Proses pembentukan urin berlangsung dalam tiga tahap, yaitu filtrasi, reabsorpsi, dan sekresi. Di dalam ginjal, zat-zat sisa dari metabolisme akan dipisahkan. Pemisahan ini menghasilkan dua jenis zat, yaitu zat yang tidak lagi berguna dan zat yang masih bisa digunakan. Zat yang tidak berguna itu akan dikeluarkan dari tubuh melalui urin, sementara zat yang masih berguna akan dikembalikan ke dalam aliran darah. Disini glomerulus berperan dalam proses filtrasi, sedangkan tubulus memiliki peran dalam sekresi dan reabsorpsi. Setidaknya, satu dari tiga proses yang ada akan dialami oleh suatu zat saat diangkut melalui darah menuju sistem filtrasi ginjal yang kompleks, yaitu filtrasi glomerular, sekresi tubular, dan reabsorpsi tubular. Proses pembentukan urin awal atau filtrasi merupakan proses penyaringan cairan dari glomerulus ke kapsula Bowman melalui membran penyaring. Membran ini terdiri dari tiga komponen utama: sel endotel

glomerulus, membran dasar, dan sel epitel kapsula Bowman. Di glomerulus, darah disaring sedemikian rupa sehingga sel darah, trombosit, dan protein besar tidak ikut terbawa. Filtrasi ini menghasilkan urin primer, yang mengandung elektrolit, ion seperti Cl dan HCO_3 , garam, glukosa, natrium, kalium, dan asam amino. Setelah terbentuknya urin primer, tidak ada sel darah, plasma, atau sebagian besar protein di dalamnya karena semua itu tertahan di glomerulus. Tahapan berikutnya setelah filtrasi adalah reabsorpsi, yaitu proses kembalinya cairan dan zat-zat penting dari tubulus ginjal ke dalam darah melalui kapiler peritubular. Tubulus ginjal menyerap zat-zat dari urin primer sesuai dengan kebutuhan tubuh. Zat gizi seperti glukosa dan asam amino diserap sepenuhnya, sedangkan garam-garam anorganik hanya diserap sesuai dengan jumlah yang diperlukan dalam darah. Proses ini banyak terjadi di tubulus kontortus proksimal, sehingga terbentuk urin sekunder yang sudah kehilangan sebagian besar zat yang dibutuhkan tubuh. Air direabsorpsi di tubulus kontortus proksimal dan distal, bersama dengan zat-zat penting lainnya seperti vitamin, asam asetoasetat, garam, dan elektrolit. Natrium adalah zat yang paling banyak diserap secara aktif, sekitar dua pertiga, diikuti oleh glukosa dan asam amino. Pada saat yang sama, klorida, air, dan urea diserap secara pasif. Proses reabsorpsi dan sekresi selektif berlangsung di tubulus distal dan duktus pengumpul. Selanjutnya adalah sekresi, yaitu saat urin sekunder melewati tubulus kontortus distal dan melepaskan zat-zat yang tidak diperlukan oleh tubuh melalui kapiler darah. Hasil akhirnya adalah urin sejati, yang kemudian mengalir ke tubulus kolektivus (saluran pengumpul) sebelum masuk ke rongga ginjal. Dari sekitar 125 mL/menit cairan yang difiltrasi dari glomerulus, hanya sekitar 1 mL/menit yang tersisa sebagai urin. Rata-rata, tubuh menghasilkan sekitar 1.400 mL urin per hari

yang mengandung urea, natrium, kalium, fosfat, sulfat, kreatinin, dan asam urat (Hutagaol et al., 2022).



Gambar 2.2 Nefron (Harissya et al., 2023)

Satu unit nefron terdiri dari korpuskulus renalis dan tubulus renalis. Korpuskulus renalis adalah suatu struktur yang memiliki bentuk menyerupai bola, yang terdiri atas glomerulus dan kapsula Bowman. Setiap glomerulus dikelilingi oleh selubung yang disebut kapsula Bowman. Satu glomerulus bersama dengan kapsula Bowman yang mengelilinginya dikenal dengan istilah badan Malphigi. Sedangkan tubulus renalis terdiri dari beberapa bagian seperti: Tubulus kontortus proximal (kontortus berarti bergelung), yaitu bagian yang sangat aktif dalam proses penyerapan kembali dan pengeluaran zat sisa. Permukaan dari bagian ini ditutupi oleh sel kuboid yang dilengkapi dengan mikrovili, yang berfungsi untuk memperluas area penyerapan air. Sel-sel di area ini memiliki banyak mitokondria sebagai sumber energi untuk melaksanakan proses penyerapan kembali. Lalu terdapat lengkung henle, yaitu bagian berbentuk U dan memiliki dinding yang dapat tembus air. Selanjutnya ada tubulus kontortus distal, dinding dari tubulus kontortus

distal juga dilapisi oleh epitel kuboid. Fungsi dari bagian ini adalah untuk reabsorpsi ion dan sekresi yang terpilih. Perbedaan antara bagian ini dan tubulus kontortus proksimal adalah bahwa distal tidak memiliki mikrovili dan kurang aktif dalam proses reabsorpsi jika dibandingkan dengan proksimal. Terakhir yaitu bagian duktus koligentes atau saluran pengumpul yang berfungsi untuk menahan air, ketika tubuh perlu menghemat air, kelenjar hipofisis bagian belakang akan memproduksi hormon anti diuretik (ADH) yang meningkatkan permeabilitas saluran pengumpul dan juga tubulus kontortus distal terhadap air. Hal ini mengakibatkan air diserap dari filtrat pada saluran tersebut ke kapiler-kapiler sekitarnya, sehingga volume urin yang dihasilkan berkurang. Kemudian terdapat glomerulus yang merupakan jaringan kapiler padat dan berfungsi sebagai lokasi awal penyaringan secara molekuler, memisahkan produk limbah dan zat berlebih dari darah, serta menghasilkan cairan yang disebut filtrat. Filtrat ini tidak hanya mengandung produk limbah seperti ureum dan kreatinin tetapi juga mengandung zat-zat berguna seperti ion, glukosa, dan asam amino. Filtrasi adalah suatu proses yang dinamis dan dipengaruhi oleh beberapa faktor, salah satunya adalah laju filtrasi glomerulus ($GFR = \text{glomerulus filtration rate}$). GFR memberikan indikasi seberapa efektif proses filtrasi yang dilakukan oleh ginjal. Keadaan hidrasi/cairan dalam tubuh dan keseimbangan elektrolit akan direspons oleh hormon ADH dan aldosteron, yang kemudian mengatur kecepatan filtrasi serta proses reabsorpsi. Proses awal filtrasi memisahkan partikel berdasarkan ukuran dan muatannya, termasuk tekanan hidrostatik di glomerulus dan penghalang filtrasi yang terdiri dari sel-sel endotel, membran basal, serta podosit. Molekul kecil seperti air, glukosa, dan produk limbah dari metabolisme dapat melewatinya, sementara molekul yang lebih besar seperti

sel darah dan protein tidak dapat lolos. Setelah filtrasi terjadi di glomerulus, filtrat akan bergerak menuju tubulus ginjal, di mana tubulus memiliki fungsi utama untuk melakukan reabsorpsi dan sekresi. Ketika filtrat mencapai tubulus, proses penyerapan kembali zat-zat penting bagi tubuh seperti elektrolit, glukosa, dan asam amino ke dalam aliran darah berlangsung. Proses ini dikenal sebagai reabsorpsi yang dilakukan melalui mekanisme transportasi selektif, agar zat-zat tersebut tidak hilang melalui urin, sehingga mendukung pemeliharaan komposisi tubuh yang ideal. Sebelumnya telah dijelaskan bahwa reabsorpsi air diatur oleh ADH yang dihasilkan oleh kelenjar hipofisis di otak, yang mengatur seberapa permeabel saluran pengumpul terhadap air, memungkinkan tubuh untuk menyimpan air saat diperlukan dan melepaskannya saat asupan cairan berlebihan. Ketika filtrat bergerak ke tubulus ginjal, ia akan memperoleh konsentrasi yang lebih tinggi dan mengalami perubahan. Fungsi sekresi berjalan di dalam tubulus yang secara aktif mentransportasikan produk limbah yang berlebih, obat-obatan, dan ion yang tidak diperlukan dari aliran darah. Urin terbentuk setelah filtrat mengalami perubahan dalam tubulus ginjal, kemudian mengalir ke saluran pengumpul, untuk selanjutnya menuju kaliks minor, kaliks mayor, dan akhirnya ke pelvis ginjal. Dari pelvis ginjal, urin akan dialirkan melalui ureter dan ditampung di dalam kandung kemih sebelum dikeluarkan dari tubuh secara teratur (Harissya et al., 2023).

2.2.5 Biomarker Nefrotoksisitas

Gangguan fungsi ginjal dapat menyebabkan beberapa kondisi seperti ketidakseimbangan elektrolit, *glomerulonephritis*, bahkan gagal ginjal. Fungsi ginjal dapat dinilai dengan pemeriksaan laju filtrasi glomerulus (GFR) dan kreatinin (Harissya et al., 2023).

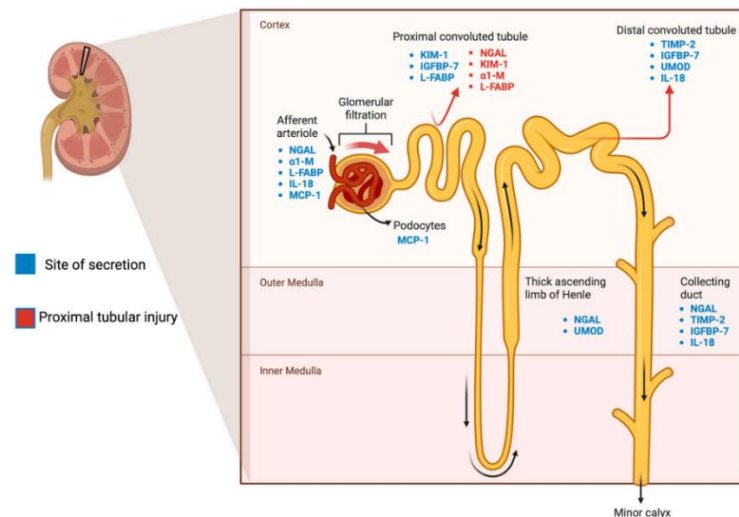
Glomerular Filtration Rate (GFR) atau laju filtrasi glomerulus dianggap sebagai indikator yang akurat untuk menilai fungsi ginjal serta kemampuan ginjal dalam menjalankan fungsi ekskresi, endokrin, dan metaboliknya. Nilai GFR digunakan secara klinis untuk mengevaluasi tingkat gangguan fungsi ginjal, memantau perkembangan penyakit, dan mendukung pengambilan keputusan medis. GFR sendiri didefinisikan sebagai jumlah laju filtrasi dari seluruh nefron yang berfungsi di ginjal. Kreatinin adalah indikator yang paling umum digunakan sebagai penanda filtrasi endogen (Shern et al., 2024). Kadar kreatinin dan urea dalam darah menunjukkan fungsi ginjal. Kreatinin dan urea merupakan produk limbah yang dibuang dari darah oleh ginjal. Ketika fungsi ginjal menurun, tingkat kreatinin dan urea dalam darah akan meningkat. Kadar kreatinin dan BUN yang tinggi menunjukkan adanya kerusakan pada ginjal. Kreatinin dianggap sebagai indikator yang lebih akurat untuk menilai fungsi ginjal dibandingkan dengan BUN. Tes darah untuk mengukur kreatinin dan eGFR mencerminkan kemampuan ginjal, dengan tingkat kreatinin serum lebih mencerminkan kondisi ginjal yang parah. Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) merupakan angka yang dihitung berdasarkan kadar kreatinin dalam darah dan informasi tambahan lainnya. Nilai eGFR mencerminkan seberapa baik ginjal berfungsi, dengan nilai normal berada di angka 90 atau lebih. Uji eGFR sangat berguna untuk mendiagnosis, menentukan tahap, dan memantau perkembangan penyakit ginjal kronis (Lerma & Pandya, 2015).

Kreatinin merupakan molekul kecil yang dihasilkan dari metabolisme otot dan secara historis digunakan sebagai penanda fungsional untuk mendiagnosis cedera ginjal akut. Kreatinin adalah biomarker fungsi ginjal yang paling luas

digunakan untuk menilai kemampuan ginjal dalam menyaring darah. Peningkatan kadar kreatinin terjadi akibat penurunan ekskresi ginjal dan terutama mencerminkan gangguan filtrasi glomerulus dibandingkan cedera tubular (Connor & Roberts, 2024).

BUN adalah produk limbah hasil metabolisme protein yang dibentuk di hati dan dikeluarkan melalui ginjal, dan sering digunakan bersama dengan kreatinin sebagai parameter penilaian fungsi ginjal secara klinis (Peng et al., 2021). Pada manusia berusia kurang dari sama dengan 40 tahun, Nilai normal BUN laki-laki: 12.4 ± 1.639 mg/dL, perempuan: 16.714 ± 3.45 mg/dL. Nilai normal kreatinin laki-laki: 0.66 ± 0.108 mg/dL, perempuan: 0.986 ± 0.119 mg/dL. Pada manusia berusia lebih dari 40 tahun, Nilai normal BUN laki-laki: 10.50 ± 1.022 mg/dL, perempuan: 12.75 ± 1.433 mg/dL. Nilai normal kreatinin laki-laki: 0.99 ± 0.0781 mg/dL, perempuan: 0.95 ± 0.083 mg/dL (Mahmood et al., 2024). Sedangkan, nilai normal BUN *Rattus norvegicus* 13,9-28,3 mg/dL. Nilai normal Kreatinin *Rattus norvegicus* 0,3-1 mg/dL (Fauzi et al., 2021).

Ditemukannya protein pada urin atau yang sering disebut dengan proteinuria juga dapat menjadi salah satu penanda biologis kerusakan ginjal (Longhitano et al., 2024).



Gambar 2.3 Biomarker Kerusakan Ginjal (Nourie et al., 2024)

Selain itu, ada biomarker kerusakan ginjal modern yang dapat menggambarkan berbagai aspek yang berkaitan dengan kerusakan ginjal, mulai dari kerusakan pada tubulus, disfungsi tubulus, peradangan, hingga proses penyembuhan dan pembentukan jaringan parut. NGAL dan KIM-1 adalah biomarker yang sangat sensitif terhadap kerusakan tubulus dan muncul pada tahap awal cedera ginjal, terutama di tubulus proksimal, bahkan sebelum ada kenaikan pada kadar kreatinin dalam darah. TIMP-2 dan IGFBP-7 mencerminkan respons penghentian siklus sel sebagai langkah perlindungan terhadap tekanan pada ginjal dan telah teruji sebagai biomarker yang dapat menunjukkan acute kidney injury (AKI) secara dini. Untuk menilai disfungsi tubulus, peningkatan cystatin C dalam urine, α 1-mikroglobulin, dan L-FABP dapat digunakan, yang menunjukkan adanya gangguan reabsorpsi di tubulus proksimal serta stres oksidatif dan iskemia. Uromodulin (UMOD), yang diproduksi hanya oleh ginjal, menunjukkan penurunan saat terjadi kerusakan struktural ginjal seperti fibrosis dan atrofi tubulus. Proses peradangan pada ginjal ditunjukkan dengan peningkatan sitokin proinflamasi seperti IL-18 dan kemokin MCP-1, yang berperan dalam menarik sel imun serta

perkembangan cedera ginjal menuju penyakit ginjal kronis. Di samping itu, biomarker yang berfungsi dalam pemulihan dan fibrosis seperti epidermal growth factor (EGF) dan vascular endothelial growth factor (VEGF) mencerminkan mekanisme regenerasi tubulus dan angiogenesis di ginjal setelah terjadi cedera. Biomarker tersebut memberikan informasi yang lebih lengkap dan sensitif mengenai kerusakan ginjal dibandingkan dengan parameter umum seperti BUN dan kreatinin (Nourie et al., 2024).

2.5 *Rattus norvegicus*

2.5.1 Definisi



Gambar 2.4 *Rattus norvegicus* (Goetgheluck, 2026)

Rattus norvegicus merupakan tikus laboratorium yang didomestikasi (dijinakkan dan dibudidayakan) untuk kepentingan penelitian. Hewan ini berasal dari tikus liar jenis *Norway rat* (*Rattus norvegicus*). Dengan kemampuan adaptasi yang sangat tinggi, spesies ini kini menghuni hampir seluruh lingkungan sekitar permukiman manusia, di mana mereka sering dianggap sebagai hama. Tikus ini mampu hidup dengan baik dalam kondisi penangkaran, dan proses domestikasinya telah menghasilkan berbagai *strain* (garis keturunan) yang digunakan untuk berbagai tujuan, termasuk uji medis dan penelitian. Tingkat domestikasi tikus

laboratorium yang sangat maju menunjukkan bahwa penelitian terhadap tikus dapat memberikan manfaat bagi dunia kesehatan dan manfaat lain yang lebih luas. Beberapa *strain Rattus norvegicus* yang umum digunakan dalam penelitian yaitu: Wistar, Wistar Han, Wistar Kyoto, Sprague Dawley, Long Evans, Brown Norway, dan lain sebagainya (Modlinska & Pisula, 2020).

2.5.2 Klasifikasi *Rattus norvegicus*

- ❖ **Kingdom:** Animalia
- ❖ **Phylum:** Chordata
- ❖ **Subphylum:** Vertebrata
- ❖ **Class:** Mammalia
- ❖ **Ordo:** Rodentia
- ❖ **Family:** Muridae
- ❖ **Genus:** *Rattus*
- ❖ **Species:** *Rattus norvegicus*

Sumber: (Integrated Taxonomic Information System, 2025)

2.5.3 Karakteristik *Rattus norvegicus*

Rattus norvegicus strain wistar bulunya berwarna putih albino, strain wistar merupakan model multi-fungsi umum yang paling populer digunakan dalam penelitian, seperti penyakit menular, penuaan, serta sebagai model untuk operasi bedah. Tikus paling aktif pada malam hari (*nocturnal*). Mereka lebih menyukai tempat yang kecil, gelap, dan sempit, serta menghindari bergerak di ruang terbuka yang terang. Tikus tidak memiliki kelenjar keringat. Ekor yang berbulu sedikit atau jarang juga berperan dalam termoregulasi. Pada tikus, indera utama adalah sentuhan melalui kumis wajah (*vibrissae*) dan indera penciuman yang sangat berkembang.

Tikus mencapai kematangan seksual sekitar 11 minggu, dengan masa kehamilan berlangsung selama 21–24 hari dan rata-rata melahirkan 7–8 anak per kelahiran. Sebelum melahirkan, induk betina membuat sarang, anak-anak tikus mulai meninggalkan sarang dan mengonsumsi makanan padat sekitar 14 hari setelah lahir. Spesies ini mampu bereproduksi sepanjang tahun, dengan 3–5 kelahiran per tahun, dan memiliki umur harapan hidup kurang lebih satu tahun. Tikus hidup secara berkelompok dan membentuk hubungan sosial. Dalam kondisi yang menguntungkan mereka, tikus dapat membentuk koloni yang terdiri dari beberapa ratus individu (Modlinska & Pisula, 2020).

2.6 Paparan Timbal Terhadap Fungsi Ginjal

Di Indonesia, jutaan masyarakat asing maupun masyarakat Indonesia bekerja pada sektor pekerjaan yang berhubungan erat dengan pemakaian dan pengolahan logam berat timbal (Indonesian & Statistics, 2023). Masyarakat terpapar oleh timbal melalui udara, tanah, makanan, air yang terkontaminasi oleh timbal, disebabkan oleh residu timbal yang tertinggal di lingkungan (Mielke et al., 2022). Setelah timbal masuk ke dalam tubuh, timbal dapat tersimpan dan terakumulasi dalam darah, tulang dan jaringan lunak (Mielke et al., 2022). Timbal yang masuk ke dalam tubuh mengganggu kerja sistem pencernaan, hati, ginjal, sistem saraf, serta sistem reproduksi (Putra et al., 2023).

Timbal yang terakumulasi di ginjal setelah paparan memengaruhi fungsi ginjal secara langsung. Dampak nefrotoksik dari timbal sebagian besar disebabkan oleh peningkatan stres oksidatif di jaringan ginjal. Timbal menyebabkan peroksidasi lipid yang ditandai dengan meningkatnya kadar malondialdehid (MDA), disertai dengan penurunan kadar enzim antioksidan dan molekul pelindung

seperti *glutathione* (GSH). Stres oksidatif yang berlebihan ini kemudian menyebabkan kerusakan DNA, ditunjukkan oleh peningkatan biomarker kerusakan genetik, yang pada akhirnya memicu kematian sel melalui aktivasi protein-protein yang terlibat dalam jalur apoptosis atau nekrosis. Akumulasi timbal pada ginjal menimbulkan perubahan pada tubulus ginjal, yaitu pembentukan vakuola, penebalan struktur sel, akumulasi partikel hialin di lumen tubulus, serta deskuamasi lapisan epitel. Akumulasi kerusakan tersebut berujung pada lisis dan nekrosis sel tubulus. Pada jaringan interstisium ginjal, sering ditemukan infiltrasi sel-sel imun serta pelebaran pembuluh darah. Sementara itu, pada glomerulus tampak adanya atrofi dan pelebaran ruang urin. Paparan timbal menurunkan kadar protein yang sangat berguna seperti nefrin, penurunan nefrin mengganggu fungsi filtrasi glomerulus dan mengakibatkan proteinuria. Pada dosis paparan tertentu, terjadi perubahan dalam parameter biokimia, kadar kreatinin meningkat serta perubahan pada kadar urea atau asam urat, yang menunjukkan adanya kerusakan pada struktur ginjal, terutama di bagian filtrasi. Kerusakan ini berkaitan erat dengan gangguan pada sel epitel tubulus yang menghambat proses reabsorpsi dan ekskresi yang normal (Gonzalez-villalva et al., 2025). Mekanisme nefrotoksisitas meliputi kerusakan pada sel epitel tubulus ginjal, gangguan pada fungsi filtrasi glomerulus, serta terjadinya inflamasi pada interstisium ginjal (Zhang et al., 2025).

Kadar timbal dalam darah meningkat dan terakumulasi pada ginjal mengakibatkan hasil pemeriksaan fungsi ginjal yang abnormal, termasuk peningkatan BUN, peningkatan kreatinin, dan penurunan *creatinine clearance*. Nilai BUN dapat memprediksi tingkat keparahan atau perkembangan kerusakan ginjal akibat timbal (Kuraeiad & Kotepui, 2021).

Pemilihan *Rattus norvegicus* sebagai hewan uji dilakukan karena kemiripan dalam sistem organ, fisiologis, dan metabolik dengan manusia, banyaknya fenotipe yang mirip dengan manusia, serta mekanisme detoksifikasi pada tikus yang mirip dengan manusia (Szpirer, 2020).

