



**PENGARUH TIMBAL (Pb) PADA UDARA JALAN TOL TERHADAP
GAMBARAN MIKROSKOPIS HEPAR DAN KADAR TIMBAL (Pb)
DALAM DARAH MENCIT BALB/C JANTAN**

*EFFECT OF AMBIENT AIR LEAD (Pb) LOCATED IN THE HIGHWAY ON
LIVER'S MICROSCOPIC APPEARANCE AND LEAD (Pb) BLOOD LEVEL OF
MALE BALB/C MICE*

ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH

**Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan
guna mencapai derajat sarjana strata-1 kedokteran umum**

**RACHMAH TRIJAYANTI
G2A 006 146**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
2010**

**PENGARUH TIMBAL PADA UDARA JALAN TOL (Pb) TERHADAP
GAMBARAN MIKROSKOPIS HEPAR DAN KADAR TIMBAL (Pb)
DALAM DARAH MENCIT BALB/C JANTAN**

Rachmah Trijayanti¹, RB Bambang Witjahjo²

ABSTRAK

Latar Belakang: Di Indonesia, kurang lebih 70% pencemaran udara disebabkan oleh emisi kendaraan bermotor yang mengeluarkan zat-zat berbahaya, salah satunya adalah Pb (timbal). Pemaparan timbal dapat melalui saluran pernafasan, pencernaan dan permukaan kulit, dan didalam tubuh timbal akan terakumulasi pada jaringan keras maupun lunak. Tujuan penelitian ini adalah untuk membuktikan pengaruh timbal (Pb) pada udara jalan tol terhadap gambaran mikroskopis hepar dan kadar timbal dalam darah mencit jantan strain *Balb/c*.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan desain *Post Test-Only Controlled Group Design*. Sampel berupa 24 ekor mencit Balb/c jantan yang dibagi secara acak menjadi empat kelompok. K merupakan kelompok kontrol yang diletakkan di tempat yang tidak terpapar timbal (Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran UNDIP). P1, P2, dan P3 adalah kelompok perlakuan yang diletakkan di dalam gardu jalan tol dan mendapat paparan udara jalan tol yang mengandung timbal dengan waktu paparan 4 jam, 8 jam, dan 12 jam. Kemudian diperiksa kadar timbal dalam darah dengan menggunakan alat AAS (Atomic Absorption Test) serta kerusakan hepar secara mikroskopis.

Hasil: Rerata skor histopatologi hepar tertinggi pada P3. Skor yang dinilai meliputi perubahan berupa degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik dan nekrosis. Uji *Kruskall Wallis* didapatkan perbedaan yang bermakna ($p=0,001$). Tes ini dilanjutkan dengan uji *Mann Whitney* didapatkan perbedaan bermakna pada K-P1 ($p=0,018$), K-P2 ($p=0,009$), K-P3 ($p=0,006$), P1-P2($p=0,011$), P1-P3($p=0,004$). Uji *Annova* menunjukkan tidak didapatkan perbedaan kadar timbal darah bermakna ($p=0,062$).

Simpulan: Terdapat perbedaan bermakna pada gambaran histopatologi hepar mencit *Balb/c* yang diberi paparan udara yang mengandung timbale selama 4 jam, 8 jam, dan 12 jam dibandingkan dengan kelompok kontrol serta pada kadar timbale darah serta pada kadar timbale darah tidak didapatkan pebedaan yang bermakna setelah pemberian perlakuan selama 1 bulan.

Kata kunci: Kadar timbal darah, gambaran mikroskopis hepar

¹ Mahasiswa program pendidikan S-1 kedokteran umum FK Undip

² Staf pengajar bagian Histologi FK Undip, Jl. Dr. Sutomo No. 18 Semarang

EFFECT OF AMBIENT AIR LEAD (Pb) LOCATED IN THE HIGHWAY ON LIVER'S MICROSCOPIC APPEARANCE AND LEAD (Pb) BLOOD LEVEL OF MALE BALB/C MICE

Rachmah Trijayanti¹, RB Bambang Witjahjo²

ABSTRACT

Background: In Indonesia, approximately 70% of air pollution caused by vehicle emissions that emits hazardous substances, one of them is Pb (lead). Lead absorption through respiratory tract, gastrointestinal tract, skin contact and in the body can be accumulated in hard tissue and soft tissue. The aim of this study is to prove the effect of ambient air lead located in the highway on liver's microscopic appearance and lead (Pb) blood level of male balb/c mice.

Methods: This research was an experimental study using the post test only controlled group design. The samples were 25 male Balb/c mice that were randomly divided into four groups. K was a control group which placed in a place where was not exposed to lead (Laboratory of Histology Medical Faculty of Diponegoro University). P1, P2, P3, and P4 were treatment groups which were placed on the highway and get a substation of lead exposure on the highway with the exposure time 4 hours, 8 hours, and 12 hours. After that, concentration of lead blood were determined with AAS, and liver damage were determined with histopathology examination. The data is analyzed with SPSS for Windows 15.0.

Result: The highest liver histopathological score was in P3. The score that being evaluated were parenchymatous degeneration, hydropic degeneration, and necrosis. The Kruskal Wallis test showed significant difference ($p=0,001$). The test was continued with Mann Whitney test that showed significant difference in K-P1 ($p=0,018$), K-P2 ($p=0,009$), K-P3 ($p=0,006$), P1-P2($p=0,011$), P1-P3($p=0,004$). The One Way Anova test showed there were no significant difference in lead blood level ($p=0,062$).

Conclusion: There were significant differences between liver histopathological appearance of Balb/c mice administrated by air contained lead with exposure time 4 hours, 8 hours, and 12 hours compared with control group after 1 month period, and no significant differences of lead blood level.

Keyword: Lead blood level, liver microscopic appearance

¹ Medical Faculty Student of Diponegoro University, Semarang

² Lecturer of Histology Department Faculty Medicine Diponegoro University Semarang.

PENDAHULUAN

Udara merupakan sumber daya yang penting dalam kehidupan, dengan demikian kualitasnya harus dijaga. Udara yang kita hirup, sekitar 99% terdiri dari gas nitrogen dan oksigen serta gas lain dalam jumlah yang sangat sedikit. Diantara gas yang sangat sedikit tersebut diidentifikasi sebagai pencemar.¹ Di Indonesia, kurang lebih 70% pencemaran udara disebabkan oleh emisi kendaraan bermotor yang mengeluarkan zat-zat berbahaya seperti Pb (timbal), NO_x, HC, CO, SO_x, dan Oksida fotokimia.²

Timbal adalah salah satu logam berat yang mencemari udara dan dapat dihasilkan dari emisi gas buang kendaraan bermotor. Timbal dalam bentuk senyawa *alkyl-Pb* digunakan sebagai campuran dalam bensin yang berfungsi sebagai anti ketuk (anti-knock). *Alkyl-Pb* yang terdapat dalam bahan bakar ini mudah menguap dan larut dalam lemak sehingga mudah diabsorpsi oleh manusia melalui inhalasi, ingesti ataupun dermal.³

Timbal dari gas buang kendaraan bermotor masuk ke dalam tubuh manusia, melalui udara yang dihirup sebesar 30%-50% dan sekitar 5%-15% yang masuk melalui makanan dan minuman dari timbal yang terdapat dalam udara.² Di dalam tubuh timbal bersifat kumulatif dan pada waktu jangka panjang, sekitar 10 tahun, akan menimbulkan gangguan keracunan kronis terutama pada hati, ginjal, jantung dan sistem saraf pusat.¹

Orang-orang yang bekerja langsung berhubungan dengan bensin atau terkena uapnya seperti petugas pintu tol memiliki resiko tinggi terpapar oleh timbal dari gas buang kendaraan bermotor. Kelompok resiko tinggi terhadap

pengaruh pencemaran udara adalah kelompok yang akan terkena dampak pencemaran terlebih dahulu dan lebih besar dibandingkan kelompok lain dalam skala waktu dan dosis yang sama.²

Baku Mutu Lingkungan (BML) untuk parameter Pb di udara menurut WHO batas syarat maksimal kadar Pb udara yang diperbolehkan adalah sebesar 0,5 - 1,5 $\mu\text{g}/\text{Nm}^3$, sedangkan menurut Peraturan Pemerintah Republik Indonesia nomor 41/1999 tentang Pengendalian Pencemaran Udara adalah sebesar 2 $\mu\text{g}/\text{Nm}^3$ untuk 24 jam pengukuran dan 1 $\mu\text{g}/\text{Nm}^3$ untuk 1 tahun pengukuran.⁴

Sejak tahun 2006 PT. Pertamina Indonesia sudah menargetkan untuk mendistribusikan bensin non timbal ke seluruh wilayah Indonesia. Dengan pendistribusian bensin non timbal tersebut diharapkan dapat membersihkan udara dari polusi timbal yang berbahaya bagi kesehatan. Akan tetapi diduga sampai saat ini udara di beberapa kota besar di Indonesia belum sepenuhnya terbebas dari partikular timbal tersebut, sehingga dapat berbahaya bagi kesehatan.⁵

Penelitian efek timbal terhadap masyarakat telah banyak dilakukan, namun peneliti ingin melakukan penelusuran lebih mendalam mengenai dampak paparan timbal terhadap gambaran mikroskopis hepar dan kadar timbal darah pada mencit jantan strain *Balb/c* yang diletakan di gardu jalan tol Semarang.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan desain yang dipakai adalah *Post Test-Only Controlled Group Design*. Variabel bebas penelitian ini adalah timbal (Pb) pada udara jalan tol secara inhalasi pada

dosis bertingkat (skala ratio). Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah gambaran mikroskopis hepar dan kadar timbal dalam darah mencit balb/c jantan. Besar sampel penelitian berdasarkan ketentuan WHO dengan jumlah sampel minimal 5 ekor tiap kelompok. Sampel penelitian ini menggunakan 24 ekor mencit *Balb/c* yang dibagi dalam 3 kelompok perlakuan dan 1 kelompok kontrol, dengan kriteria umur 2-3 bulan, berat badan 25-35 gram, selama observasi 7 hari sebelum perlakuan tidak sakit, tidak ada abnormalitas anatomi yang tampak dan diberi pakan standar.

Mencit diadaptasi selama 7 hari dengan mendapat pakan standar dan diletakkan di tempat yang tidak terpapar polusi udara jalan tol. Kemudian mencit dibagi menjadi 4 kelompok secara random, masing-masing terdiri dari 6 ekor mencit. Hewan coba mencit pada kelompok perlakuan dimasukkan ke dalam kandang dan diletakkan di dalam gardu jalan tol sehingga mendapat paparan udara jalan tol yang mengandung timbal dengan waktu paparan 4 jam untuk P1, 8 jam untuk P2, dan 12 jam untuk P3. Sedangkan hewan percobaan mencit pada kelompok K diletakkan di tempat yang tidak terpapar timbal (Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran UNDIP). Semua kelompok diberi perlakuan selama 1 bulan.

Setelah 1 bulan, mencit diambil darah *whole blood* untuk mengukur kadar timbal darah, kemudian mencit diterminasi dan diambil heparnya untuk dibuat preparat histologi dengan pewarnaan *Hematoxyllin Eosin*. Pengukuran kadar timbal dalam darah menggunakan metode *Atomic Absorbtion Spectrofotometer* (AAS). Dari setiap preparat organ diamati 100 sel di bawah mikroskop dalam 5 lapangan pandang, yaitu pada keempat sudut dan bagian tengah preparat, dengan

perbesaran 400x. Data yang dikumpulkan berupa data primer dari hasil penilaian gambaran histopatologi hepar mencit *Balb/c*, kemudian dinilai indeks histopatologinya. Indeks histopatologi hepar dinilai dengan memberikan skor 1 untuk sel normal, skor 2 untuk sel dengan degenerasi parenkimatososa, skor 3 untuk sel dengan degenerasi hidropik, dan skor 4 untuk sel nekrosis

Analisis data dengan menggunakan *SPSS for Windows 15.0*. Langkah pertama dilakukan uji normalitas distribusi dengan uji *Shapiro-Wilk*. Pada gambaran mikroskopis hepar didapat distribusi normal namun homogeneity test didapat varian data tidak sama sehingga dilanjutkan uji non parametric yaitu *Kruskall Wallis* dan didapatkan nilai $p < 0.05$, kemudian dilanjutkan uji *Man-Whitney*. Pada kadar timbal darah didapat distribusi normal dan varian data sama sehingga dilanjutkan uji parametric dengan uji Independent *Anova* dan didapatkan $p > 0.05$. True confidences uji adalah 95%, sehingga jika $p < 0,05$ maka terdapat perbedaan bermakna.

HASIL PENELITIAN

Selama aklimatisasi terdapat 2 ekor mencit yang dieklusi atau *drop out* karena mencit mati. Kemudian 22 sampel dibagi menjadi 4 kelompok secara acak dengan jumlah mencit pada kelompok K dan P2 masing-masing 5 ekor dan kelompok P1 dan P3 masing-masing 6 ekor. Selama berlangsungnya penelitian, pada kelompok P1 dan P3 masing-masing terdapat 1 ekor mencit yang mati sehingga hanya dilakukan pemeriksaan kadar timbal dalam darah pada 20 ekor

mencit. Sedangkan pengambilan organ hepar dilakukan pada 22 ekor mencit saat kurang lebih satu bulan penelitian.

Data deskriptif mikroskopis hepar pada setiap kelompok ditampilkan pada tabel 1.

Tabel 1. Data Deskriptif Gambaran Mikroskopis Hepar

Kelompok Perlakuan	Mean	Standar Deviasi
Kontrol	2,31	0,34
Perlakuan I	2,93	0,27
Perlakuan II	3,44	0,92
Perlakuan III	3,64	0,92

Tabel 1 menunjukkan rerata nilai skor perubahan struktur histopatologi hepar mencit Balb/c semakin meningkat sesuai dengan kenaikan waktu paparan timbal yang diberikan.

Data mikroskopik hepar dilakukan uji normalitas menggunakan *Shapiro-Wilk* didapatkan distribusi normal ($p > 0.05$). *Test homogeneity of variances* rerata skor histopatologi hepar didapatkan varian data yang tidak sama, maka dilanjutkan uji *Kruskal-Wallis* didapatkan nilai $p = 0,001$ yang berarti terdapat perbedaan perubahan struktur histopatologi hepar secara bermakna pada lebih dari dua kelompok. Hasil uji *Mann-Whitney* untuk menilai perbedaan antar kelompok dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Nilai p pada uji *Mann-Whitney* antar kelompok

Kelompok	Kontrol	Perlakuan I	Perlakuan II
Perlakuan I	0,018*		
Perlakuan II	0,009*	0,011*	
Perlakuan III	0,006*	0,004*	0,067

*ada perbedaan bermakna ($p < 0.05$)

Hasil uji beda antar kelompok kontrol dan perlakuan menunjukkan perbedaan bermakna yaitu antara kontrol yang hanya diletakkan di Laboratorium Histologi tanpa paparan timbal dengan kelompok perlakuan 1 yang diberi paparan timbal selama 4 jam, antara kontrol dengan perlakuan 2 yang diberi paparan timbal selama 8 jam, dan antara kontrol dengan perlakuan 3 yang diberi paparan timbal selama 12 jam.

Data deskriptif hasil kadar timbal darah pada setiap kelompok ditampilkan pada tabel 3.

Tabel 3. Data Deskriptif Hasil Kadar Timbal Darah

Kelompok Perlakuan	Mean ($\mu\text{g/ml}$)	Standar Deviasi
Kontrol	17,54	9,33
Perlakuan I	32,64	7,57
Perlakuan II	42,08	28,25
Perlakuan III	48,88	25,06

Tabel 3 menunjukkan rerata nilai skor perubahan kadar timbal darah mencit Balb/c semakin meningkat sesuai dengan kenaikan waktu paparan timbal yang diberikan.

Data kadar timbal darah dilakukan uji normalitas menggunakan *Shapiro-Wilk* dan didapatkan distribusi normal. *Test homogeneity of variances* rerata skor kadar timbal darah didapatkan varian data yang sama setelah dilakukan transformasi, maka dilanjutkan uji *One Way Anova* didapatkan nilai $p=0.062$ yang berarti tidak terdapat perbedaan perubahan kadar timbal secara bermakna.

PEMBAHASAN

Hasil pengamatan mikroskopis hepar yang dihitung adalah kerusakan hepar berupa degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik, dan nekrosis. Dalam proses pengambilan data, kerusakan tersebut dihitung per 100 sel dalam 5 lapangan pandang.

Hasil pengamatan pada kondisi mikroskopis hepar mencit Balb/c setelah pemberian paparan timbal menunjukkan bahwa ada suatu perubahan gambaran mikroskopis yang bermakna antara kelompok kontrol dan perlakuan serta antar kelompok perlakuan. Hal ini menunjukkan bahwa timbal udara dengan lama paparan 4 jam, 8 jam dan 12 jam sudah dapat menimbulkan kelainan pada gambaran mikroskopis organ hepar mencit Balb/c. Namun, antara perlakuan 2 dan perlakuan 3 tidak didapatkan perbedaan bermakna yang ditandai dengan nilai $p=0,067$ ($p>0.05$).

Nilai skor perubahan struktur histopatologi hepar semakin meningkat sesuai dengan peningkatan lama paparan timbal yang diberikan. Hal tersebut dikarenakan timbal bersifat kumulatif sehingga dalam waktu lama dapat menimbulkan kerusakan pada hepar.¹ Pada penelitian sebelumnya terhadap tikus percobaan setelah diberi timbal asetat secara oral didapatkan kerusakan hepar berupa degenerasi ringan sampai berat pada minggu ke-12 sampai minggu ke-16 pada kelompok perlakuan.²¹

Timbal merupakan zat xenobiotik bagi tubuh. Sebagian besar zat ini akan mengalami metabolisme (perubahan kimiawi) dalam tubuh manusia dan hati menjadi organ tubuh yang terutama terlibat dalam peristiwa ini. Timbal

dimetabolisme dalam dua fase yaitu hidrosilasi yang dikatalisis oleh sitokrom P450, kemudian senyawa yang terhidrosilasi diubah oleh enzim GSH menjadi berbagai metabolit polar lewat konjugasi dengan glutation. Kadar timbal yang tinggi dapat mengganggu metabolisme tersebut sehingga dapat meningkatkan radikal bebas yang dapat menyebabkan kerusakan membran sel.¹⁰

Timbal yang bersifat toksik menyebabkan masuknya cairan ekstrasel ke intrasel dalam jumlah banyak. Hal ini dapat terjadi apabila membran sel, yang merupakan salah satu komponen yang terpenting terganggu permeabilitasnya, sehingga memudahkan masuknya molekul air dari ekstrasel ke intrasel secara berlebihan. Masuknya air biasanya akan membentuk vakuola-vakuola jernih, kecil dan banyak. Selanjutnya vakuola tersebut dapat bersatu menghasilkan vakuola yang lebih besar atau vakuola tunggal yang menempati didalam sitoplasma dan menggantikan inti sel. Perubahan ini biasanya diikuti dengan sel mengalami pembengkakan dan sitoplasma tampak keruh. Kejadian tersebut sering disebut dengan degenerasi hidropik. Pada pengamatan ultrastruktural, degenerasi hidropik ini menunjukkan terjadinya pembengkakan mitokondria. Organel ini sangat berperan penting dalam dalam menghasilkan energi atau ATP. Bila terjadi penurunan jumlah ATP akan mengganggu proses-proses metabolisme yang penting, diantaranya pengaturan permeabilitas membran dan mekanisme transpor aktif.²¹

Hasil penelitian kadar timbal darah pada lampiran 3 tabel 5 halaman 50 menunjukkan kadar timbal dalam darah pada kontrol dan perlakuan masih dalam batas dapat diterima. Hasil penelitian ini didapatkan peningkatan rerata kadar

timbal darah pada tiap kelompok. Sedangkan dari hasil statistik didapatkan bahwa pemberian paparan timbal pada udara jalan tol dengan waktu paparan 4 jam, 8 jam, dan 12 jam tidak berpengaruh secara bermakna terhadap kadar timbal darah mencit Balb/c. Hasil analisis kadar timbal darah antar kelompok dengan Uji *One Way Anova* didapatkan bahwa pemberian paparan timbal dosis bertingkat pada hewan coba tidak menimbulkan perbedaan kadar timbal darah secara bermakna antar kelompok dengan nilai $p = 0.062$.

Hal ini dapat terjadi karena kurangnya sampel darah yang dibutuhkan untuk pengukuran timbal darah dengan metode AAS yaitu sebanyak 5cc darah EDTA. Sedangkan dalam penelitian ini hanya didapatkan sampel darah mencit sebanyak 3cc darah EDTA sehingga dilakukan pengenceran yang dapat mempengaruhi hasil dari kadar timbal darah. Selain itu hal tersebut dapat disebabkan juga oleh kurang lamanya waktu pemberian perlakuan pada hewan coba yaitu hanya selama 1 bulan. Sedangkan timbal bersifat kumulatif dan memerlukan waktu yang panjang untuk menimbulkan gangguan keracunan kronis.¹ Selain itu, hal tersebut dapat disebabkan karena bensin yang digunakan kendaraan bermotor telah bebas dari timbal sehingga tidak mempengaruhi kadar timbal darah.⁵

Penelitian ini terdapat keterbatasan yang dipengaruhi oleh adanya faktor – faktor seperti jumlah sampel yang terbatas, waktu penelitian yang kurang, kondisi kandang yang kurang ideal, faktor stress mencit Balb/c, pengaruh zat atau penyakit lain, faktor internal lain seperti daya tahan dan kerentanan mencit Balb/c,

dan tidak dilakukannya pemeriksaan kadar timbal darah Pre test sehingga tidak diketahui kadar timbal darah sebelum diberi perlakuan.

Penelitian ini didapatkan simpulan bahwa paparan timbal pada udara jalan tol berpengaruh terhadap gambaran mikroskopis hepar dan kadar timbal darah mencit Balb/c sesuai dengan peningkatan lamanya waktu paparan. Dari hasil uji statistik, pada gambaran mikroskopis hepar terdapat perbedaan bermakna pada lama paparan 4 jam, 8 jam dan 12 jam, sedangkan pada kadar timbal darah tidak terdapat perbedaan yang bermakna.

Perlu diperhatikan waktu bekerja di jalan tol, tidak lebih dari 8 jam per hari. Hal ini berkaitan dengan efek timbal yang ada di udara jalan tol. Selain itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan lama paparan lebih lama, jumlah hewan coba yang lebih banyak, serta tempat lain yang udaranya terkena polusi timbal.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih penulis tujukan kepada yang terhormat; dr. RB Bambang Witjahjo, M.Kes selaku pembimbing penelitian; dr. Kasno, Sp.PA selaku konsultan dalam pembacaan preparat; seluruh dosen dan staf laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro; dan semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, sehingga penelitian ini dapat terselesaikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Irwansyah I. Hubungan kepadatan, jenis kendaraan terhadap kadar timbal udara dan urin masyarakat sekitar jalan raya kota Jogjakarta [Tesis]. Jogjakarta: Universitas Gajah Mada; 2003.
2. Sabki. Hubungan lama kerja, masa kerja, dan lokasi kerja dengan kadar timbale dalam urin petugas pencatat waktu angkutan kota Jogjakarta [Tesis]. Jogjakarta: Universitas Gajah Mada; 2002.
3. Kawatu, PAT. Kadar timbal darah, hipertensi, dan perasaan kelelahan kerja pada petugas stasiun pengisian bahan baker umum di kota Manado [Tesis]. Jogjakarta: Universitas Gajah Mada; 2008.
4. Adryani, Retno. Kadar Pb udara, kadar Pb darah dan efeknya terhadap kesehatan pedagang kaki lima jalan Dharmawangsa di Kota Surabaya. [online] [2005 Agust 04] [cited 2010 Jan 24]
<http://adln.lib.unair.ac.id>
5. Pertamina. Selamat tinggal Pb. [online]. No date [cited 2010 Jan 24]
http://www.pertamina.com/index.php?option=com_content&task=view&id=3004&Itemid=748
6. Anggraini, Dwi. Gambaran Makroskopis dan Mikroskopis Hepar dan Ginjal Mencit Akibat Pemberian Plumbum Asetat [Tesis]. Jogjakarta: Universitas Gajah Mada; 2008.
7. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, *et al.* Biokimia Harper. Ed.15. Jakarta: EGC; 2003. (3): 741-748.