

TESIS

**PENGARUH PEMBERIAN TIMBAL ASETAT PER ORAL TERHADAP
AMBARAN HISTOLOGIS EPITEL JEJUNUM MENCIT (*Mus musculus*)**

TKD 12/06
Nug
P



Hary Nugroho

**PROGRAM PASCA SARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

2005



TESIS

**PENGARUH PEMBERIAN TIMBAL ASETAT PER ORAL TERHADAP
GAMBARAN HISTOLOGIS EPITEL JEJUNUM MENCIT (*Mus musculus*)**

Hary Nugroho

090315267-M

PROGRAM PASCA SARJANA

UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURABAYA

2005

**PENGARUH PEMBERIAN TIMBAL ASETAT PER ORAL TERHADAP
GAMBARAN HISTOLOGIS EPITEL JEJUNUM MENCIT (*Mus musculus*)**

TESIS

Untuk memperoleh Gelar Magister
dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar
pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga

Oleh:

Hary Nugroho

090315267-M

PROGRAM PASCA SARJANA

UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURABAYA

29 Agustus 2005

Lembar Pengesahan

Tesis berjudul

**“Pengaruh Pemberian Timbal Asetat Terhadap Gambaran Histologis
Epitel Jejunum Mencit (*Mus musculus*)”**

telah disetujui

tanggal 15 Agustus 2005

Oleh

Pembimbing Ketua:



H. Abdoel Kamid Iskandar, dr., M.S.

NIP. 130 541 811



Prof. H. Ari Gunawan, dr., M.S., Ph.D.

NIP. 130 531 759

Mengetahui

Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar



Prof. Retno Handajani, dr., M.S., Ph.D.

NIP. 130 541 984

Telah diuji pada

Tanggal 29 Agustus 2005

PANITIA PENGUJI TESIS

Ketua : Soebagjo, dr., M.S.

Anggota :

1. H. Abdoel Kamid Iskandar, dr., M.S.
2. Prof. H. Ari Gunawan, dr., M.S., Ph.D.
3. H. Soedibjo, dr., M.S.
4. Hj. Iskantijah B.R., dr., M.S.

UCAPAN TERIMA KASIH

Dengan mengucapkan syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulisan tesis berjudul “Pengaruh Pemberian Timbal Asetat Per Oral Terhadap Gambaran Histologis Epitel Jejunum Mencit” ini dapat diselesaikan. Adapun penulisan tesis ini merupakan salah satu persyaratan dalam menempuh pendidikan Program Pascasarjana Universitas Airlangga Surabaya.

Pada kesempatan ini saya menyampaikan rasa terima kasih dan penghargaan yang tak terhingga kepada para pembimbing yaitu Abdul Kamid Iskandar, dr, MS, sebagai pembimbing ketua I dan Prof Ari Gunawan, dr, MS, Ph.D sebagai pembimbing ketua II, dan para penguji lainnya yaitu Soebagjo, dr., M.S., H. Soedibjo, dr., M.S., dan Ny. Hj. Iskantijah B.R. dr., M.S. yang dengan penuh perhatian dan kesabaran telah memberikan dorongan, bimbingan dan saran selama penulisan tesis ini maupun selama menempuh pendidikan di bagian Anatomi-Histologi Universitas Airlangga.

Saya menyampaikan rasa terima kasih yang tak terhingga kepada Universitas Mulawarman Samarinda yang telah memberikan bantuan dana selama mengikuti pendidikan di Program Pascasarjana; Prof Dr Med Puruhito, dr, SpB.TKV. sebagai Rektor Universitas Airlangga dan Prof Dr Muhammad Amin, dr, Sp.P. sebagai Direktur Program Pascasarjana Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas untuk mengikuti dan menyelesaikan Program Pascasarjana; Prof. Dr. H.M.S. Wiyadi, dr, SpTHT sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas untuk mengikuti dan menyelesaikan Program

Pascasarjana; Prof Retno Handajani, dr, MS, PhD. sebagai Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar yang telah memberikan bimbingan dan dorongan selama mengikuti Program Pascasarjana; seluruh staf pengajar Anatomi-Histologi yang telah memberikan bimbingan dan dorongan selama mengikuti pendidikan di bagian Anatomi-Histologi; seluruh staf pegawai Laboratorium Anatomi-Histologi dan laboratorium Biokimia yang telah memberikan bantuan selama mengikuti pendidikan dan selama proses penelitian.

Teman-teman dari Universitas Mulawarman, Danial, dr. sekeluarga, yang telah memberikan bantuan dan dorongan selama pendidikan dan penulisan tesis ini.

Istri, anak, orangtua, mertua dan sanak famili yang senantiasa mendoakan dan memberikan dorongan semangat selama mengikuti Program Pascasarjana.

Semua pihak yang tidak dapat saya cantumkan, yang telah membantu selama mengikuti Program Pascasarjana.

Akhirnya, dengan segenap kerendahan hati saya sebagai manusia biasa mohon maaf atas segala kekurangan.

SUMMARY

The Influence of Lead Acetate Per Oral Feeding Toward Histological Appearance of Jejunum Epithelium Of Mice (*Mus musculus*)

Hary Nugroho

Lead is a toxic heavy metal that can affect all organs of living beings. We need this metal to manufacture goods, but it is too bad that we have couldn't substituted this metal with another element yet. Lead can expose our body through respiratory tract, gastro-intestinal tract, or skin.

In this study, we investigated the effect of lead on epithel of the jejunum by feeding lead to male mice to prove that oral lead feeding may reduce the thickness of villi jejunalis epithelium in mice (BalbC strain *Mus musculus*).

This was a laboratory true experimental study using post-test only control group design and these data were analyzed statistically using Anova with significance level of less than 0.05. Treatment was given to 30 male mice, divided into 5 groups in random, and each group had been provided with four mices as replacement if there were dead mices during the treatment for 14 days. Lead was given based on lead LD₁₀₀ for male mice, 145 mgs/kg body weight/per oral. The doses of lead given to treatment groups were 25 mgs/kg body weight/day per oral, 50 mgs/kg body weigh/day per oral, 75 mgs/kg body weight/day per oral, and 100 mgs/kg body weight/day per oral, compared to control group that received aquadest as much as 0,2 ml/day per oral.

After treatment period, the animals were sacrificed to remove the jejunum. Afterwards, histological preparations were made using paraffin method with HE staining. The results were observed using light microscope in 10 x 40 magnification and graticulae was used to measure the diameter and thickness of villi jejunalis epithelium.

Data showed that the average of thickness of villi jejunalis epithelium in control group was higher than those in treatment groups receiving lead. The higher the dose given, the lower the average of the thickness of villi jejunalis epithelium. Other data show that lead can increase the number of necrotic epithelium. All data had been analyzed using Anova, then it was found that the thickness of villi jejunalis epithelium had $p = 0.000$ and the number of necrotic epithelium had $p = 0.000$. These indicated significant difference in both of them, as the p value were less than 0.05. To identify which group had significant difference in each variable, the analysis must be continued with LSD test.

In conclusion, oral lead feeding can reduce the thickness of villi jejunalis epithelium, but also increase the number of necrotic epithelium in mice.

RINGKASAN

Pengaruh Pemberian Timbal Asetat Per Oral Terhadap Gambaran Histologis Epitel Jejunum Mencit (*Mus musculus*)

Hary Nugroho

Timbal merupakan logam berat yang bersifat toksik bagi organ tubuh mahluk hidup. Kita butuh logam ini untuk proses memproduksi barang, akan tetapi masih belum menemukan penggantinya yang aman. Timbal dapat masuk ke tubuh melalui saluran napas, saluran pencernaan, maupun kulit.

Oleh karena itu, dalam penelitian ini akan dikaji pengaruh pemberian timbal asetat terhadap gambaran histologis epitel jejunum dengan cara memberikan secara per oral terhadap mencit jantan untuk membuktikan adanya penurunan ketinggian epitel villi jejunum dan peningkatan jumlah nekrosis sel epitel jejunum.

Penelitian ini merupakan true experimen menggunakan post-test only control group design, dan data yang dihasilkan akan diproses dengan uji anova dengan toleransi kesalahan sebesar 5%. Perlakuan diberikan kepada 30 ekor mencit jantan yang terbagi dalam kelompok secara random dan masing-masing kelompok mendapatkan 4 mencit cadangan jika ada mencit yang mati sebelum 14 hari perlakuan berakhir. Lima kelompok yang dimaksudkan adalah sesuai dengan dosis timbal asetat per oral ($LD_{100} = 145 \text{ mg/kg}$

BB) yang diberikan, yaitu: 25 mg/kg BB, 50 mg/kg BB, 75 mg/kg BB, 100 mg/kg BB, yang dibandingkan dengan kelompok kontrol yang mendapatkan aquadest 0,2 ml.

Setelah perlakuan, mencit dikorbankan untuk diambil jejunumnya. Setelah itu difiksasi dan dibuat blok paraffin, lalu dicat dengan HE. Sediaan diobservasi menggunakan mikroskop sinar dengan pembesaran 10x40, dan gratikuler dipakai saat mengukur ketinggian epitel villi jejunum.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa timbal secara statistika memberikan pengaruh terhadap gambaran histologis epitel jejunum, dimana jumlah nekrosis sel spitel meningkat secara signifikan ($p=0,000$), sedangkan ketinggian epitel vili jejunum akan berkurang ($p=0,000$).

ABSTRACT

This research investigate the effect of lead acetate on epithel of the jejunum by feeding lead acetate to male mice to prove that oral lead feeding may reduce the thickness of villi jejunalis epithelium in mice (BalbC strain *Mus musculus*). Due to this research, 30 mices were divided randomly into 5 groups: control group, got lead acetate as much as 25 mgs/kg body weight, got lead acetate as much as 50 mgs/kg body weight, got lead acetate as much as 75 mgs/kg body weight, got lead acetate as much as 100 mgs/kg body weight. And so the experiment has been scheduled on 14 days, then it supported by Hematoxylin-Eosin staining in order to be observed under light microscope.

By using Anova with significance level less than 0.05, it showed that oral lead feeding not only can reduce the thickness of villi jejunalis epithelium ($p= 0,000$), but also increase the number of necrotting epithelium in mice ($p= 0,000$).

Keywords: mice, jejunum, lead acetate, the thickness of villi jejunalis ephitelium, necrotting epithelium

DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Sampul Depan	
Halaman Sampul Dalam	i
Halaman Prasyarat Gelar	ii
Halaman Persetujuan	iii
Halaman Penetapan Panitia Penguji	iv
Halaman Ucapan Terima Kasih	v
Halaman Summary	vii
Halaman Ringkasan	ix
Halaman Abstrak	xi
Halaman Daftar Isi	xii
Halaman Daftar Tabel	xvi
Halaman Daftar Gambar	xvii
Halaman Daftar Lampiran	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang Permasalahan	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian	5
1.4. Manfaat Penelitian	5

BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. Tinjauan Tentang Timbal	6
2.1.1. Persenyawaan Timbal	6
2.1.2. Sifat-Sifat Timbal	7
2.1.3. Sumber Timbal	8
2.1.4. Penyebaran Timbal di Lingkungan	10
2.1.5. Penyerapan Timbal	13
2.1.6. Distribusi Timbal Dalam Tubuh	14
2.1.7. Pemberian Timbal Per Oral	15
2.1.8. Pengaruh Timbal Bagi Kesehatan	16
2.1.9. Pengaruh Timbal Terhadap Jejunum	17
2.2. Tinjauan Tentang Jejunum	19
2.2.1. Anatomi Jejunum	19
2.2.2. Histologi Jejunum	21
2.2.3. Pemeriksaan Jejunum	24
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS	26
3.1. Kerangka Konseptual	26
3.2. Hipotesis Penelitian	27
BAB IV METODE PENELITIAN	28
4.1. Rancangan Penelitian	28
4.2. Populasi, Sampel, dan Besar Sampel	30

4.3. Variabel Penelitian	30
4.3.1. Klasifikasi Variabel	30
4.3.2. Definisi Operasional Variabel	31
4.4. Bahan Penelitian	32
4.5. Alat/Instrumen Penelitian	33
4.6. Lokasi dan Waktu Penelitian	33
4.7. Persyaratan Etik	33
4.8. Prosedur Pengumpulan Data	33
4.8.1. Prosedur Pelaksanaan Penelitian	33
4.8.2. Cara Pembedahan Mencit	35
4.8.3. Pembuatan Preparat Histologis	37
4.8.4. Teknik Pengumpulan Data	39
4.9. Teknik Analisa Data	40
BAB V ANALISIS HASIL PENELITIAN	41
5.1. Data Penelitian	41
5.2. Analisis Hasil Penelitian	44
BAB VI PEMBAHASAN	51
6.1. Nekrosis Epitel Vili Jejunum	51
6.2. Ketinggian Epitel Vili Jejunum	53
6.3. Korelasi Antar Variabel	55

BAB VII PENUTUP	57
7.1. Kesimpulan	57
7.2. Saran	57
DAFTAR PUSTAKA	59

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Tipe Kerusakan Mukosa Jejunum	18
Tabel 4.1. Skema Perlakuan	29
Tabel 4.2. Ketebalan epitel jejunum	39
Tabel 4.3. Banyaknya nekrosis pada epitel jejunum per lapangan pandang	39
Tabel 5.1. Data ketinggian epitel jejunum. (dalam μm)	43
Tabel 5.2. Data banyaknya nekrosis pada epitel jejunum per lapangan pandang.	43
Tabel 5.3. Hasil uji statistik deskriptif	46
Tabel 5.4. Hasil Test of Homogeneity of Variances	47
Tabel 5.5. Hasil Uji Anova	47
Tabel 5.6. Hasil Multiple Comparisons menggunakan LSD	48
Tabel 5.7. Hasil uji korelasi Pearson	50

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Gambaran Histologis Jejunum	23
Gambar 2.2. Gambaran Normal Jejunum	25
Gambar 2.3. Desquamasi Epitel Jejunum	25
Gambar 2.4. Regenerasi Epitel Jejunum	25
Gambar 4.1. Cara Pembedahan Mencit (a)	35
Gambar 4.2. Cara Pembedahan Mencit (b)	35
Gambar 4.3. Cara Pembedahan Mencit (c)	35
Gambar 4.4. Cara Pembedahan Mencit (d)	35

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	66
Lampiran 2	67
Lampiran 3	68
Lampiran 4	69
Lampiran 5	70
Lampiran 6	71
Lampiran 7	72

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Permasalahan

Perkembangan teknologi industri membawa dua sisi kepentingan yang bertolak belakang seperti halnya dua sisi mata uang logam yang tak mungkin terpisahkan. Sisi pertama membawa hasil positif berupa produk industri yang berguna bagi kehidupan manusia, sedangkan sisi lainnya yang berkonotasi negatif adalah munculnya pencemaran lingkungan.

Pengolahan sumber daya alam secara maksimal memerlukan banyak pabrik berskala besar. Adanya eksploitasi ini tentu saja akan menimbulkan perubahan pada lingkungan baik tanah, air, maupun udara. Limbah yang terproduksi pada saat proses pengolahan sumber daya alam pada dasarnya merupakan bahan yang tidak terpakai lagi sehingga harus dibuang atau dihancurkan. Jika limbah yang dihasilkan untuk dibuang jumlahnya relatif sedikit dan masih dapat ditolerir oleh lingkungan, maka dapat dikatakan belum sampai pada taraf membahayakan. Akan tetapi jika limbah yang dihasilkan sudah melampaui nilai ambang batas yang diperbolehkan maka tentu saja akan muncul dampak yang merugikan dan membahayakan lingkungan sekitarnya.

Fakta menunjukkan bahwa pencemaran logam berat terutama berasal dari limbah industri. Hal ini dikarenakan senyawa ataupun logam berat memang sangat berguna bagi proses produksi di industri besar. Dengan demikian semakin banyak limbah industri yang mengandung logam berat maka akan mengakibatkan perubahan

lingkungan yang sudah jelas akan sangat berbahaya jika sampai mengenai mahluk hidup yang tidak dapat memetabolisme limbah tersebut.

Timah hitam atau yang sering disebut dengan timbal (Pb) merupakan salah satu logam berat yang perlu mendapat perhatian ekstra dalam bidang kesehatan apabila sampai mencemari lingkungan, karena akan memberikan dampak yang cenderung merugikan pada mahluk hidup yang terpapar oleh limbah timbal tersebut. Perlu digarisbawahi bahwa limbah timbal sangat toksik pada manusia!

Sejak kira-kira 2000 tahun yang lalu, timbal dipergunakan sebagai bahan baku pembuatan pipa air dan peralatan masak karena karakteristiknya yang memang mudah dibentuk sesuai keinginan produsen. Akan tetapi saat ini di Indonesia sudah mulai menggunakan tembaga ataupun plastik untuk memproduksi pipa air, dan untuk peralatan masak menggunakan bahan baku logam lain sebagai pengganti timbal. Meski demikian kita masih dapat menemukan timbal pada produk lain seperti yang disebutkan di bawah ini.

Timbal juga masih didapatkan pada produk makanan yang disimpan di dalam kaleng berlapis timbal. Pada produk lain, susu hasil olahan juga dapat mengandung kadar timbal yang lebih besar jika dibandingkan dengan susu sapi segar maupun ASI. Timbal masih dimanfaatkan sebagai campuran logam lain seperti besi dan tembaga yang dapat dipakai untuk memproduksi solder, huruf percetakan, pembungkus kabel, pelapis batere, dan sebagainya (Adiwisastro, 1987).

Pencemaran lingkungan dapat terjadi pada proses peleburan dan pemurnian timbal. Belum lagi ditambah pembakaran timbal aditif pada bahan bakar kendaraan bermotor yang dianggap sebagai sumber utama penyebaran timbal organik. Bahkan di

dalam rumah pun juga dapat ditemukan timbal, tentu saja jika rumah tersebut dicat dengan cat yang mengandung timbal (WHO, 1989).

Timbal dapat masuk ke dalam tubuh manusia melalui saluran nafas, saluran pencernaan, maupun kulit. Tentu saja apabila ada timbal yang masuk ke dalam tubuh manusia akan menimbulkan dampak negatif karena timbal dalam segala bentuk selalu bersifat toksik. Akumulasi timbal di dalam tubuh manusia ini akan memberikan pengaruh buruk kepada organ tubuh manusia. Organ tubuh yang sangat terkena dampak akumulasi timbal ini antara lain: sistem pencernaan, ginjal, jantung, sistem saraf, sistem reproduksi, dan sistem endokrin (Palar, 1994).

Jejunum merupakan organ vital yang dilewati oleh makanan. Andaikata makanan kita tercemar oleh timbal, maka otomatis akan ada timbal yang terabsorpsi yang masuk ke dalam sirkulasi darah yang nantinya akan disuplai ke jaringan tubuh. Hal ini tentu saja sangat merugikan individu yang terpapar, karena timbal tidak hanya sebagai logam berat semata, akan tetapi sebagai zat toksik yang tentunya akan menimbulkan keluhan mulai dari yang paling ringan sampai dengan yang paling berat, sehingga disertai dengan kerusakan struktur tubuh yang terpapar oleh timbal tersebut (Thurau, 1979).

Untuk mengetahui dampak negatif yang mungkin dapat ditimbulkan akibat terpapar timbal maka perlu ada suatu penelitian yang terencana dan bertahap. Karena terlalu beresiko jika menggunakan manusia sebagai subyek percobaan, maka perlu ada hewan uji sebagai pengganti manusia untuk mengetahui efek timbal terhadap jejunum. Hasil penelitian pada hewan uji diharapkan dapat dipakai sebagai dasar untuk memperkirakan pengaruh timbal terhadap jejunum manusia.

Hewan uji yang dipakai dalam penelitian ini adalah mencit (*Mus musculus*), karena:

1. Mudah didapat
2. Harga relatif murah
3. Pemeliharaan tidak terlalu sulit
4. Biaya perawatan relatif murah
5. Pemeriksaan relatif mudah.

Berdasarkan pertimbangan yang telah disebutkan di atas maka akan dilakukan penelitian dengan judul “Pengaruh Pemberian Timbal Asetat Per Oral Terhadap Gambaran Histologis Epitel Jejunum Mencit (*Mus musculus*)”. Dengan mengetahui pengaruh pemberian timbal asetat per oral terhadap gambaran histologis epitel jejunum mencit ini nantinya diharapkan dapat dipergunakan sebagai bahan informasi kepada masyarakat agar lebih waspada terhadap timbal.

1.2. Rumusan Masalah

1. Apakah pemberian timbal asetat per oral berpengaruh terhadap gambaran histologis epitel jejunum mencit?
2. Berapakah dosis timbal asetat per oral dalam penelitian ini yang minimal dapat memberikan perbedaan gambaran histologis epitel jejunum mencit?
3. Apakah ada perbedaan pengaruh antara pemberian timbal asetat per oral dengan dosis 25 mg/kg berat badan, 50 mg/kg berat badan, 75 mg/kg berat badan, dan 100 mg/kg berat badan terhadap gambaran histologis epitel jejunum mencit?

1.3. Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui ada tidaknya pengaruh pemberian timbal asetat per oral terhadap gambaran histologis epitel jejunum mencit.
2. Untuk mengetahui dosis timbal asetat per oral dalam penelitian ini yang minimal dapat memberikan perbedaan gambaran histologis epitel jejunum mencit.
3. Untuk mengetahui perbedaan pengaruh antara pemberian timbal asetat per oral dengan dosis 25 mg/kg berat badan, 50 mg/kg berat badan, 75 mg/kg berat badan, dan 100 mg/kg berat badan terhadap gambaran histologis epitel jejunum mencit.

1.4. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat dipergunakan sebagai:

1. Bahan acuan untuk memperkirakan dosis timbal asetat per oral minimal yang diberikan dalam suatu penelitian, yang telah menunjukkan adanya perbedaan gambaran histologis epitel jejunum.
2. Memberi informasi kepada masyarakat dan pengusaha industri agar lebih bijaksana dalam menangani limbah timbal karena efek toksiknya terhadap jejunum.

BAB II**TINJAUAN PUSTAKA****2.1. Tinjauan Tentang Timbal**

Timbal telah dikenal sejak jaman dahulu karena kemudahan untuk memperolehnya dari bebatuan. Timbal dikenal juga dengan nama timah hitam atau lead, yang dalam bahasa ilmiahnya disebut sebagai plumbum. Logam ini disimbolkan dengan huruf Pb.

Di alam terdapat 4 macam isotop timbal, yaitu:

- Pb 204 1,48 %
- Pb 206 23,60 %
- Pb 207 22,60 %
- Pb 208 52,32 %

2.1.1. Persenyawaan Timbal

Timbal nyaris tidak pernah ditemukan dalam bentuk logam murninya (Palar, 1994). Persenyawaan timbal terutama terdapat sebagai Galena atau Pb S (Cotton, 1989), selain itu juga dalam bentuk $PbSO_4$ dan Pb_3O_4 . (Palar, 1994)

Persenyawaan timbal lainnya:

- Timbal Nitrat $Pb(NO_3)_2$
- Timbal Clorat $Pb(ClO_3)_2$
- Timbal Carbonat $PbCO_3$
- Timbal Asetat $Pb(C_2H_3O_2)_2$

- Timbal Tetraethyl [(C₂H₅)₄ Pb]
- Timbal Tetramethyl [(CH₃)₄ Pb]

Bentuk persenyawaan timbal dengan unsur kimia lain dan penggunaannya antara lain adalah: (Palar, 1994)

- Timbal dan Sb (Stibium) untuk kabel telpon
- Timbal dan As (Arsen), Sn (Stannum), dan Bi (Bismuth) untuk kabel listrik
- Timbal dan Ni (Nikel) untuk bahan peledak
- Timbal asetat untuk pengkilap keramik dan bahan tahan api
- Timbal dengan Cr (Cromium), Mo (Molibdenum), dan Cl (Chlor) untuk pewarna cat
- Timbal dengan Te (Telurium) untuk pembangkit listrik tenaga panas

2.1.2. Sifat-Sifat Timbal

Timbal merupakan logam lunak yang mudah dibentuk, tahan terhadap karat, mempunyai kerapatan yang besar, merupakan penghantar listrik yang baik, mudah diekstraksi dari tambang dan jumlahnya pun cukup melimpah. (Palar, 1994)

Timbal berwarna kebiruan atau perak abu-abu, dengan berat atom 207,19; berat jenis 11,34; titik lebur 327,5 °C; titik didih pada tekanan 1 atmosfer 1740 °C (Cotton, 1989; Patocka J et al, 2003).

Timbal merupakan logam yang tidak dipengaruhi oleh udara, walaupun dalam keadaan lembab. Maka timbal banyak digunakan untuk melapisi tembaga atau besi supaya kedua logam tersebut tidak dapat dioksidasi oleh udara (Adiwisastro, 1987; Patocka J et al, 2003).

Alkil Pb yang memiliki ikatan kurang jenuh adalah cairan non polar yang sangat beracun. Tetramethyl Pb mengalami dekomposisi pada suhu sekitar 200 °C, sedangkan tetraethyl Pb mengalami dekomposisi pada suhu sekitar 110 °C. Di antara kedua senyawa tersebut, ternyata tetraethyl Pb lebih bersifat toksik. (Cotton, 1989; Walker EM Jr, 1992)

Ion plumbo terhidrolisis sebagian dalam air dan dalam larutan perklorat. Dalam larutan pekat dengan penambahan basa maka ion-ion polimer yang mengandung 3, 4, dan 6 atom timbal akan membentuk garam kristal bersifat basa yang larut dalam air, dan jika sifat basanya berlebihan maka menghasilkan ion plumbat yang sangat toksik. (Walker EM Jr, 1992)

Kebanyakan garam timbal hanya larut sebagian dalam air. Timbal sulfat, dan timbal kromat tidak larut dalam air. Sedangkan garam yang larut air antara lain adalah timbal nitrat dan timbal asetat (Cotton,1989; Patocka J et al, 2003).

2.1.3. Sumber Timbal

Timbal yang ada di alam dapat diperoleh dari berbagai sumber:

1. Sumber alami

Timbal secara alami dapat ditemukan pada:

a) Batu

Lapisan kerak bumi dengan konsentrasi sekitar 13 mg/kg batu yang mengandung timbal karbonat 10-70 mg/kg. Sedangkan pada endapan laut dalam kadarnya dapat mencapai 100-200 mg/kg. (Gabriel M. F et al, 2005)

b) Tanah

Tanah yang bersifat asam umumnya mengandung timbal lebih sedikit daripada tanah yang bersifat alkali. Konsentrasi timbal di tanah yang jauh dari aktivitas manusia adalah antara 5-25 mg/kg. (Cotton, 1989; Adiwisastra, 1987; Gabriel M. F et al, 2005).

c) Air

Analisa air bawah tanah yang telah disaring menunjukkan konsentrasi timbal yang bervariasi antara 1-60 µg/l. kandungan timbal pada air laut lebih rendah daripada air tawar. Pada air yang dalam, konsentrasinya juga jauh lebih kecil. (Cotton, 1989; Adiwisastra, 1987).

d) Udara

Konsentrasi timbal terukur di atmosfer yang jauh dari kegiatan manusia sekitar 0,0001-0,001 µg/m³. (Cotton, 1989; Adiwisastra, 1987).

e) Tanaman

Timbal secara alami terdapat pada semua tanaman, dimana konsentrasi normal pada buah dan gandum diperkirakan sekitar 0,1-1,0 mg/kg berat kering. (Cotton, 1989; Adiwisastra, 1987).

Pengaruh sumber timbal alami terhadap konsentrasi timbal di lingkungan sangat kecil, oleh karena itu dampaknya bagi manusia dari sumber alami dapat diabaikan.

2. Sumber dari pabrik

Selain dari sumber alami, timbal terdapat di lingkungan dan merupakan hasil dari kegiatan berikut:

a) Tambang

Timbal dihasilkan dari tambang, terdapat pada berbagai mineral seperti galena (PbS), cerrusite ($PbCO_3$), dan anglesite ($PbSO_4$). Galena merupakan sumber utama timbal, terdapat sebagai endapan yang bergabung dengan mineral lain, terutama mengandung zinc (Zn).

b) Peleburan dan pemurnian

Peleburan dan pemurnian untuk menghasilkan timbal kepingan, diproses dari kepingan baru yang diperoleh dari hasil tambang, atau mendaur ulang kepingan timbal yang sudah tidak digunakan. Peleburan bijih timbal menghasilkan polusi di sekitarnya. Pengaruhnya pada udara dan tanah sekitar sangat bergantung pada besar dan tinggi cerobong, topografi, dan kondisi permukaan tanah sekitarnya. Pengeluaran asap akan menutupi daerah yang cukup luas. Zona pencemaran udara sebuah pabrik peleburan besar di Amerika dapat meluas sejauh 5 km, sedangkan kontaminasi pada tanah dapat mencapai 10 km. Pencemaran yang berat juga terjadi pada aliran air sepanjang anak sungai (WHO, 1977; Gabriel M. F et al, 2005).

2.1.4. Penyebaran Timbal di Lingkungan

Timbal lebih tersebar luas daripada kebanyakan logam toksik lainnya. Kadar dalam lingkungan semakin meningkat karena proses penambangan, peleburan, pemurnian, dan berbagai penggunaan dalam industri. Penggunaan Tetraethyl Pb dan Tetramethyl Pb dipakai secara luas sebagai additif bahan bakar kendaraan bermotor, dimana zat tersebut merupakan cairan yang tidak berwarna. (WHO, 1977; Palar, 1994; Walker EM Jr, 1992).

Tetraethyl Pb dan Tetramethyl Pb dibuat dalam jumlah yang sangat besar untuk dipakai sebagai zat *anti knocking* dalam bahan bakar yang menyebabkan nilai oktan menjadi lebih tinggi. Jadi kenaikan konsentrasi timbal di lingkungan sangat berhubungan erat dengan pembakaran bahan bakar yang mengandung timbal, sehingga penggunaan timbal sebagai zat campuran bahan bakar kendaraan saat ini mulai ditinggalkan (Cotton, 1989; E. Habermann et al, 1983).

Biasanya kadar timbal dalam tanah berkisar antara 5-25 mg/kg, dalam air tanah 1-60 µg/l dan kadarnya agak lebih rendah pada air permukaan di alam. Kadar di udara < 1 µg/m³, tetapi dapat jauh lebih tinggi di daerah industri dan di daerah yang lalulintasnya padat. (Lu, 1995; E. Habermann et al, 1983).

Derajat pencemaran berbeda di setiap kota, tergantung pada kepadatan lalu lintasnya. Sebagian besar timbal mengkontaminasi daerah dekat jalan raya. Hewan dan tumbuhan yang hidup di sekitar tempat pencemaran akan mengandung kadar timbal lebih tinggi di dalam darahnya sebagai hasil paparan terhadap sumber pencemaran.

Pada tahun 1975 diperkirakan sekitar 300.000 ton dari pembakaran timbal additif pada bahan bakar kendaraan bermotor. Dari sini yang masuk ke lingkungan sekitar 70% setelah pembakaran, sisanya terperangkap di knalpot kendaraan.

Pencemaran lingkungan juga dapat ditemui pada debu dan tanah di sekitar rumah yang dicat yang mengandung timbal. Diperkirakan 50% cat mengelupas dari permukaannya dalam periode sekitar 7 tahun sebelum pengecatan berikutnya.

Penggunaan utama timbal dalam industri, misalnya sebagai tambahan bahan bakar dan pigmen cat walaupun sudah mulai dikurangi penggunaannya, akan tetapi sebagai bahan produksi kabel dan aki mobil masih tetap dipakai sampai saat ini.

Disamping itu air minum dapat tercemar oleh timbal karena penggunaan pipa berlapis timbal dan pipa PVC. Sumber utama asupan timbal adalah makanan yang biasa menyumbang 100-300 $\mu\text{g}/\text{hari}$. Bayi dan anak kecil lebih mungkin terpapar daripada orang dewasa, karena kebiasannya menjilat, mengunyah, atau memakan benda di sekitarnya (Lu, 1995; Baltrop D, 1969; David C. Belinger. 2004).

Timbal juga dapat ditemukan pada peluru dan senapan berburu, juga ada dalam pestisida, khususnya timbal arsenat. Pada pekerja yang berhubungan dengan timbal selama penambangan, peleburan, dan bermacam-macam proses pabrik yang menggunakan timbal terungkap paling tinggi melalui inhalasi. Konsentrasi timbal di udara pada lingkungan kerja peleburan dan pabrik aki sering melebihi 1000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Pencemaran timbal yang ditimbulkan manusia mempengaruhi kandungan timbal pada lingkungan sekitar. Konsentrasi timbal di udara di kota besar dengan lalu lintas padat berkisar antara 2-4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, di luar kota kurang dari 0,2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, dan di pedesaan kadarnya sangat kecil (WHO, 1977).

Pencemaran timbal pada air minum umumnya kurang dari 10 $\mu\text{g}/\text{l}$, namun di beberapa tempat yang menggunakan pipa mengandung timbal konsentrasinya dapat mencapai 2000-3000 $\mu\text{g}/\text{l}$. Konsentrasi timbal lingkungan yang tinggi tercermin dari tingginya kadar timbal darah di tubuh organisme daerah tersebut.

Pengangkutan dan penyebaran timbal baik dari sebaran yang diam atau bergerak ke media lingkungan terutama melalui atmosfer, dimana pelepasan yang besar terjadi ke dalam air dan tanah. Proses mekanisme perpindahan timbal dari udara ke media lain dengan pengendapan. Perpindahan timbal dari udara ke biota dapat secara langsung maupun tak langsung. Pada tanaman perpindahan yang secara



langsung lewat permukaan atas, sedangkan yang tak langsung melalui tanah (WHO, 1977; Gabriel M. F, 2005).

Timbal berpindah dengan cepat dari air ke tanah bila air dapat menembus tanah dan lumpur. Akan tetapi materi organik memiliki kemampuan besar untuk mengikat timbal, sehingga konsentrasi timbal di dalam air biasa dan pada air minum pada umumnya rendah. (Gabriel M. F, 2005)

2.1.5. Penyerapan Timbal

Penyerapan timbal dari lingkungan tidak hanya bergantung kepada banyaknya timbal yang ada, akan tetapi juga bergantung pada keadaan fisika dan kimia logam tersebut, dan dipengaruhi pula oleh faktor host seperti umur dan keadaan fisiologinya.

Ada beberapa cara penyerapan timbal:

1. Melalui pernafasan

Sebagian besar yang terhirup melalui pernapasan masuk ke pembuluh darah paru. Tingkat penyerapan dipengaruhi ukuran partikel dan volume udara yang dihirup. Timbal yang berbentuk uap, gas dan partikel timbal yang berukuran 0,001-10 μm akan diserap melalui saluran nafas (Lu, 1995). Partikel berukuran 0,1-1,0 μm akan mengendap terutama di alveoli, sedangkan partikel yang lebih besar mengendap di nasopharynx. Lebih dari 90% timbal yang diserap akan berikatan dengan darah dari paru-paru, kemudian diedarkan ke seluruh jaringan dan organ tubuh (WHO, 1977; Palar, 1994; Sri Wahyuni, 1994).

2. Melalui makanan

Rata-rata timbal yang masuk melalui makanan sebanyak 300 $\mu\text{g}/\text{hari}$ (Goyer, 1996). Pada penderita defisiensi zat besi, kalsium dan vitamin D akan terjadi peningkatan penyerapan timbal (WHO, 1977; Sri Wahyuni, 1994). Kandungan timbal alami pada makanan diperkirakan 0,01 $\mu\text{g}/\text{g}$ (Casarett & Doull's, 1980). Ekskresi timbal melalui urine setiap harinya berkurang 10% dari jumlah yang terabsorpsi melalui makanan dan minuman. Fraksi ini menggambarkan banyaknya penyerapan melalui saluran cerna, sementara yang dapat diekskresi hanya sebagian kecil saja (Israhmanto, 1996).

3. Melalui kulit

Senyawa timbal organik selain diserap melalui saluran napas juga dapat diserap oleh kulit, sebagai contoh tetraethyl Pb dan tetramethyl Pb. Hal ini disebabkan karena kedua senyawa tersebut larut di dalam minyak dan lemak (Palar, 1994).

2.1.6. Distribusi Timbal di Dalam Tubuh

Bentuk kimia senyawa timbal mempengaruhi dinamika timbal di dalam tubuh. Senyawa timbal organik lebih mudah untuk diserap tubuh melalui lapisan kulit maupun mukosa jika dibandingkan dengan senyawa timbal anorganik. Namun hal itu bukan berarti semua senyawa timbal dapat diserap oleh tubuh, melainkan hanya sekitar 5-10% dari jumlah timbal yang masuk lewat makanan, dan sebesar 30% yang melalui udara. Dari jumlah itu ternyata 15% mengendap pada jaringan tubuh, sedangkan sisanya dibuang bersama faeces dan urine (Palar, 1994).

Pergerakan distribusi timbal dan akumulasinya tidak dapat diketahui secara langsung, akan tetapi dari data otopsi, timbal cenderung terlokalisasi dan terakumulasi

pada tulang. Bahkan akumulasi timbal pada manusia sudah dimulai sejak fetus (Baltrop, 1969).

Timbal dengan segera ditransfer melintasi plasenta, dan konsentrasi timbal dalam darah bayi sama dengan ibunya. Distribusi timbal pada jaringan fetus serupa dengan distribusi pada orang dewasa (Baltrop, 1969).

2.1.7. Pemberian Timbal Per Oral

Senyawa timbal yang diberikan melalui oral akan dapat memberikan efek sistemik setelah terjadi absorpsi melalui saluran cerna. Dalam lambung, timbal akan bersentuhan dengan isi lambung yang sebelumnya telah ada partikel makanan dan musin lambung dan sekresi enzim (pepsin, resin, lipase) disamping asam klorida. Produk reaksi yang terbentuk di dalam lambung mungkin menjadi lebih atau pun kurang toksik jika dibandingkan dengan senyawa induknya. Dalam lambung senyawa tersebut dibawa ke usus dimana terjadi titrasi pH yang semula bersifat asam menjadi netral, kemudian bercampur dengan sisa makanan, empedu, dan berbagai enzim yang ada dalam getah pankreas. (Tomczok J et al, 1988)

Toksisitas timbal yang diberikan melalui oral mungkin berubah karena frekuensi pemberian dan kondisi pada saat pemberian per oral, apakah saat itu bercampur dengan makanan atau diberikan pada saat lambung dalam keadaan kosong. (Israhmanto, 1996; Kevin C. S, 2005).

Harper (1983) dan Loomis (1978) menyebutkan bahwa toksisitas suatu zat yang diberikan melalui pipa lambung mungkin akan sangat berbeda dengan obat yang sama jika diberikan bercampur dengan adonan pakannya.

Sejumlah besar senyawa asing yang sering muncul dalam darah setelah diabsorpsi usus, telah diketahui akan diekskresikan oleh hati ke empedu. Berarti akan terjadi daur yang melibatkan translokasi zat toksik dari usus ke hati dan selanjutnya ke empedu serta kembali lagi ke usus yang disebut daur enterohepatik. Pemberian timbal per oral secara cepat akan diabsorpsi dari saluran cerna dan akan meracuni hepar, selanjutnya meracuni ginjal. Melalui siklus yang berulang-ulang inilah suatu zat toksik akan menjadi lebih toksik karena akumulasi zat yang semakin lama semakin toksik tersebut terutama pada hepar dan ginjal. (Lu, 1995)

2.1.8. Pengaruh Timbal Bagi Kesehatan

Kurang lebih 95% timbal dalam darah diikat oleh eritrosit, sehingga jumlah timbal yang diserap juga tergantung pada konsentrasi timbal dalam darah. Berbagai penelitian menunjukkan konsentrasi timbal dalam darah normal maksimum 40 $\mu\text{g}/100$ cc darah, dan masih dapat ditoleransi sampai dengan konsentrasi 80 $\mu\text{g}/100$ cc darah. Jika melebihi dari angka itu akan sangat berbahaya bagi individu tersebut (Sri Wahyuni, 1994).

Keracunan disebabkan oleh masuknya senyawa timbal yang larut dalam asam atau inhalasi uap timbal. Keadaan ini menyebabkan syok yang disebabkan karena kehilangan cairan melalui saluran cerna. Keracunan kronis dapat menyebabkan gangguan pada berbagai sistem tubuh. Pada sistem hematopoetik, timbal mengganggu pembentukan heme melalui penghambatan pembentukan enzim yaitu *ALAD* (= *Amino Levulinic Acid Dehidratase*) dan *Ferrokhelatase* (WHO,1980; Kelada et al. 2001). Enzim ALAD beraksi aktif pada tahap awal sintesa Hb dan selama sirkulasi sel darah merah berlangsung. Sedangkan enzim Ferrokhelatase berperan pada akhir sintesa Hb

dengan mengkatalisa pembentukan khelat-Hb. Penghambatan ini jelas terlihat pada kadar timbal darah sekitar 20-25 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (Lu, 1995). Pada kadar timbal darah sekitar 50 $\mu\text{g}/\text{dl}$ tampak gejala anemia.

Timbal dalam sistem sirkulasi akan mempengaruhi sel darah merah yang mengangkut O_2 ke seluruh tubuh. Hal ini menunjukkan bahwa timbal berpotensi memperpendek umur sel. Dengan berkurangnya kemampuan darah mengangkut O_2 , maka suplai oksigen ke jaringan menurun. Oleh karena itu hewan yang keracunan timbal terlihat lemah dan loyo (Ganiswarna, 1995).

2.1.9. Pengaruh Timbal Terhadap Jejunum

Jejunum merupakan organ yang dilewati oleh makanan sebelum sari makanan disuplai melalui pembuluh darah menuju jaringan. Apabila di dalam makanan terkandung zat toksik yang tidak mampu didetoksifikasi oleh tubuh maka tentu saja akan ada pula zat toksik yang masuk ke pembuluh darah untuk selanjutnya diedarkan ke seluruh jaringan tubuh. Andaikata jumlah zat toksik tersebut telah melampaui nilai ambang batas tubuh manusia untuk menahan zat toksik tersebut, maka akan muncul gejala-gejala sesuai organ/jaringan tubuh yang terpapar.

Kontak antara timbal dengan epitel jejunum dapat menyebabkan degenerasi pada epitel jejunum. Timbal tidak seperti sari makanan yang lain yang relatif mudah untuk diabsorpsi oleh epitel jejunum. Akibatnya timbul sindroma abdominal yang dimulai dengan mual, malaise, dan nyeri kepala. Biasanya disertai dengan konstipasi, akan tetapi kadangkala juga disertai diare. Kecurigaan mengarah kepada adanya intoksikasi timbal jika ada rasa logam yang menetap. (Ganiswarna, 1995; Tomczok J et al, 1988)

Pada gejala yang semakin parah, anoreksia dan konstipasi makin hebat. Spasme intestinal menyebabkan nyeri abdomen atau kolik yang sangat mengganggu. Serangannya bersifat paroksismal berupa kaku otot perut dan nyeri tekan daerah pusat. Kalsium glukonas intravena lebih dianjurkan diberikan untuk mengurangi nyeri abdominal, dan ini biasanya lebih efektif daripada morfin. (Ganiswarna, 1995).

Proses terjadinya nekrosis epitel jejunum ini dimulai sejak 3 jam setelah pemberian timbal asetat per oral (Chun Hua Hang et al. 2003) seperti yang tertera pada tabel 2.1. berikut ini:

Tabel 2.1. Tipe Kerusakan Mukosa Jejunum

Tipe kerusakan mukosa jejunum	Waktu kejadian setelah pemberian timbal asetat per oral
1. Pengelupasan epitel vili yang "terujung"	3-12 jam
2. Nekrosis vili jejunum	24-72 jam
3. Reaksi radang submukosa	72 jam
4. Fusi antar epitel vili jejunum	72 jam – 7 hari
5. Dilatasi sisterna kili	72 jam – 7 hari
6. Infiltrasi <i>inflammatory cell</i> pada dinding jejunum	72 jam – 7 hari
7. Atrofi mukosa jejunum	7 hari
8. Dilatasi vaskular, kongesti, dan oedema <i>interstitial space</i> vili jejunum dan lamina propria	3 jam – 7 hari

Nekrosis epitel vili jejunum terjadi melalui 2 tahap, yaitu: (Tomczok J et al, 1988; Chun-Hua Hang et al, 2003)

- Saat proses absorpsi jejunum, dimana kontak antara timbal dengan epitel jejunum akan merusak dinding sel, yang kemudian diikuti dengan kerusakan inti dan organela.
- Setelah diabsorpsi jejunum, dimana timbal yang berada di dalam sirkulasi darah akan didistribusikan ke target organ, dimana salah satu target organ tersebut adalah jejunum.

2.2. Tinjauan Tentang Jejunum

2.2.1. Anatomi Jejunum

Intestinum tenue terdiri atas duodenum, jejunum, dan ileum dengan batas di antaranya yang kurang jelas. Bagian paling oral dari intestinum adalah duodenum, sedangkan yang paling distal adalah ileum. Panjang intestinum bervariasi antara 3-4 m, sesuai dengan derajat kontraksi lapisan otot longitudinalnya. Pada umumnya panjang duodenum hanya sekitar 20 cm saja, sedangkan sisanya 40% adalah area jejunum dan 60% adalah area ileum.

Duodenum berbentuk seperti huruf C dan melingkari caput pankreas, sebagian besar terletak di sebelah kanan collumna vertebralis. Duodenum terletak sebagian besar retroperitoneal, terdiri atas 4 bagian yaitu: pars cranialis (\pm setinggi collumna vertebralis Thoracalis XII, letaknya masih intra peritoneal), pars descendens, pars horisontalis (\pm setinggi collumna vertebralis Lumbalis III), dan pars ascendens (yang menyilang garis tengah menuju fleksura duodenojejunalis pada ketinggian setara dengan collumna vertebralis Lumbalis I).

Jejunum menempati 2/5 oral dari sisa intestinum tenue (setelah duodenum), sedangkan 3/5 caudal ditempati oleh ileum. Kedua struktur ini menjadi satu tanpa batas yang jelas, dan letaknya 100% intra peritoneal. Karena tidak menempel langsung ke dinding dorsal abdomen maka ada struktur lain yang menghubungkan bagian intestinum ini dengan dinding abdomen, yang disebut dengan mesenterium. Panjang radiks mesenterium ini sekitar 15 sampai 18 cm saja, tetapi panjang keseluruhan perlekatan mesenterium ke intestinum tenue dapat melebihi 4 m. Pada saat terjadi kontraksi jejunum dan ileum, mesenterium juga ikut bergerak.

Intestinum tenue mendapatkan vaskularisasi dari beberapa arteri, yang sumbernya bukan hanya dari satu arteri besar saja. Hal ini dapat dimaklumi karena secara embryologis asal mereka adalah berbeda. Sebagian besar duodenum (terutama sisi oral) berasal dari foregut, sedangkan sisa duodenum bersama dengan jejunum dan ileum adalah berasal dari midgut. Yang berasal dari foregut akan mendapat aliran darah dari cabang truncus coeliacus, sedangkan yang berasal dari midgut mendapatkan aliran darah dari cabang a. mesenterica superior.

Dalam hal ini jejunum mendapatkan suplai darah dari aa. Jejunalis yang merupakan cabang dari a. mesenterica superior. Arteria jejunalis ini masing-masing saling berhubungan satu dengan lainnya dan membentuk jala-jala vaskular yang disebut sebagai arkade. Arkade ini semakin jelas terutama pada bagian anal jika dibandingkan dengan bagian yang lebih oral.

Aliran vena dari daerah yang dipasok oleh cabang a. mesenterica superior ini akan memberikan aliran darahnya menuju vena porta.

Sementara itu aliran limfe dari intestinum tenue dialirkan melalui pembuluh limfe yang berjalan bersama a. mesenterica superior, dan selanjutnya menuju sisterna kili.

2.2.2. Histologi Jejunum

Jejunum merupakan organ tubuh manusia yang berfungsi untuk mencerna makanan dan mengabsorpsi zat yang terkandung di dalam makanan. Terkait dengan kedua fungsi tersebut, maka jejunum memiliki struktur yang berfungsi untuk memperluas permukaan absorpsi, antara lain: plika semisirkularis Kerkringi, vili intestinalis, dan mikrovili. Di samping itu terdapat pula struktur yang membantu fungsi mencerna pada jejunum, yaitu: sel goblet dan kelenjar.

Jejunum memiliki lapisan-lapisan:

1. Tunika mukosa, terdiri atas: lapisan epitel selapis silindris berstriated border, lamina propria, dan muskularis mukosa. Muskularis mukosa terdiri atas 2 lapis otot polos.
2. Tunika sub mukosa, yang berisi jaringan ikat kendur yang memiliki banyak sabut elastis dan juga terdapat jaringan lemak. Pada lapisan ini dapat ditemui: kelenjar Brunner (di duodenum), pleksus sub mukosa Meissner, dan pleksus Heller.
3. Tunika muskularis eksterna, terdiri dari 2 lapis otot polos, yang di antaranya dapat ditemui ganglion otonom yang bernama pleksus Auerbach. Kedua lapisan otot ini adalah lapisan otot sirkuler dan lapisan otot longitudinal.
4. Tunika adventitia, terdiri atas jaringan ikat kendur yang tertutup mesothelium.

Jejunum memiliki plika Kerkringi yang banyak dan panjang. Struktur ini merupakan lipatan permanen yang berjalan melingkar, yang terbentuk dari lapisan

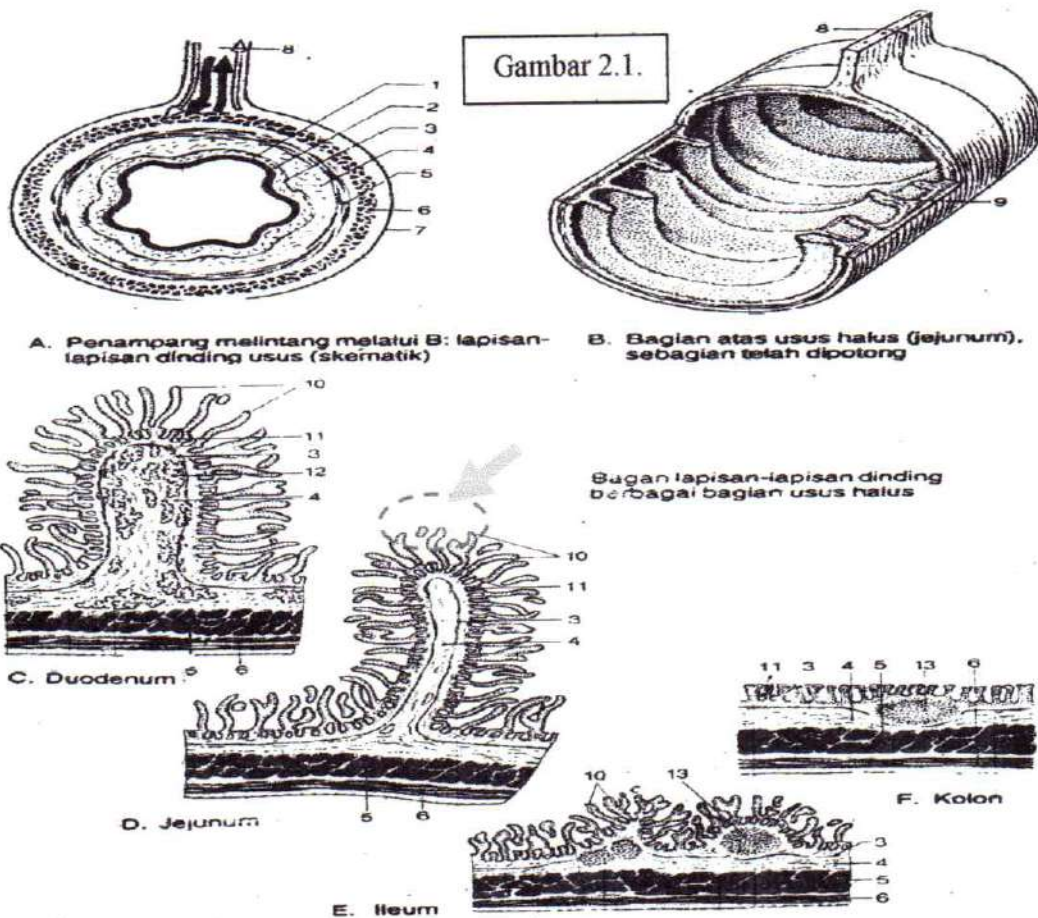
tunika mukosa dan tunika submukosa. Setiap lipatan dapat melingkari lebih dari $2/3$ lumen intestinum tenue, tetapi sangat jarang melingkari seluruh lumen.

Vili merupakan tonjolan kecil mirip jari atau daun pada tunika mukosa. Pada manusia tebalnya hanya 0,5 sampai 1,5 mm dan hanya terdapat pada intestinum tenue. Setiap vili dilapisi oleh epitel selapis silindris dengan striated border, dan bagian tengahnya terdiri atas lamina propria yang mengandung banyak sel, terutama yang berasal dari sistem imun. Vili yang dimiliki oleh jejunum berbeda dengan milik duodenum maupun ileum. Pada duodenum, vili berbentuk lebar mirip spatula, sedangkan ileum memiliki vili yang mirip jari. Sementara itu vili pada jejunum lebih tinggi dan ramping. Adanya otot polos di tengah vili menyebabkan vili dapat ikut mengerut dan memendek pada saat terjadi gerakan peristaltik usus.

Kripta Lieberkühn merupakan bangunan berbentuk pipa (tabung) yang bermuara di antara dasar vili. Dalamnya sekitar 0,3 sampai dengan 0,5 mm pada manusia dan masuk jauh ke dalam daerah muskularis mukosa. Epitel pelapis kripta akan melanjutkan diri sebagai epitel yang melapisi vili.

Mikrovili merupakan struktur yang ikut memperluas permukaan absorpsi pada intestinum tenue. Masing-masing mikrovillus diliputi oleh membran plasma yang lapisan luarnya dilengkapi dengan jala filamen halus yang memberikan gambaran "kabur". Selubung filamen ini mengisi ruang antar mikrovili sehingga membentuk suatu lapisan permukaan yang tidak terputus-putus, yang mengandung glikoprotein yang tahan terhadap bahan bersifat proteolitik dan mukolitik. Panjang mikrovili sekitar $1,5 \mu\text{m}$, dan bisa lebih pendek lagi pada sel-sel di dasar vili.

Gambaran histologis jejunum dapat dilihat pada gambar 2.1 (Werner Kahle et al, 1998) berikut ini.



Keterangan gambar:

- | | |
|--|-------------------------|
| 1. Lapisan epitel selapis silindris berstriated border | 9. Plika semisirkularis |
| 2. Lamina propria | 10. Vili intestinalis |
| 3. Muskularis mukosa | 11. Kripta Lieberkühn |
| 4. Tunika submukosa | 12. Kelenjar Brunner |
| 5. Lapisan sirkularis tunika muskularis | 13. Peyer patch |
| 6. Lapisan longitudinal tunika muskularis | |
| 7. Tunika adventitia | |



2.2.3. Pemeriksaan Jejunum

a) Makroskopis

Pemeriksaan secara makroskopis dapat dilakukan secara inspeksi terhadap apa yang tampak pada jejunum, mulai dari warna, permukaan, ada/tidaknya lesi. Bahkan kalau perlu dapat dilakukan penimbangan berat intestinum dan dibandingkan dengan kontrol.

b) Mikroskopis

Pemeriksaan mikroskopis tentu saja harus menggunakan alat bantu, minimal mikroskop sinar. Pengamatan dapat dilakukan dengan melihat perubahan yang terjadi pada tingkat seluler pada jejunum.

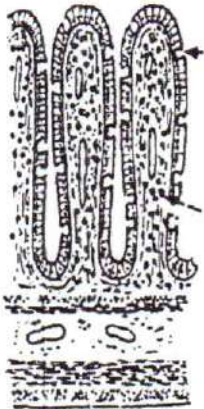
Kerusakan tingkat seluler dapat berupa adanya proses degenerasi sampai dengan nekrosis. Degenerasi ini dapat berupa cloudy swelling, degenerasi hidropik, degenerasi droplet hialin, maupun degenerasi perlemakan. Oleh karena proses degenerasi tersebut cukup sulit untuk dibedakan, sehingga diputuskan untuk mengamati perubahan yang terjadi pada vili intestinalis, terutama gambaran histologis epitelnya.

Gambaran histologis yang kemungkinan dapat ditemukan pada jejunum yang terpapar timbal asetat antara lain: (Tomczok J et al, 1988; Kussell M et al, 1978)

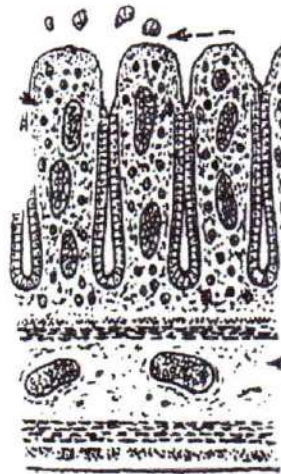
- Gambaran normal: (lihat gambar 2.2)
 - ⇒ Banyak dijumpai limfosit di dalam lamina propria.
 - ⇒ Vili tinggi dan ramping.
 - ⇒ Epitelnya sangat jelas berbentuk selapis silindris berstriated border.

- Desquamasi epitel: (lihat gambar 2.3)
 - ⇒ Banyak dijumpai leukosit di dalam lamina propria yang tampak oedema.
 - ⇒ Di antara epitel masih terdapat sel goblet walaupun lebih jarang.
 - ⇒ Terjadi pengelupasan progresif pada epitel.
- Regenerasi epitel: (lihat gambar 2.4)
 - ⇒ Vili lebih “atrofi”, walaupun hanya secara temporer.
 - ⇒ Vili dilapisi oleh epitelium yang datar dan tidak terdiferensiasi.

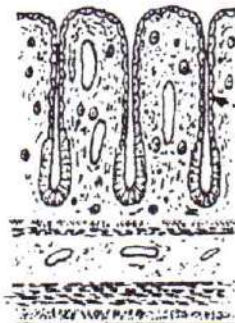
Gambar 2.2



Gambar 2.3



Gambar 2.4

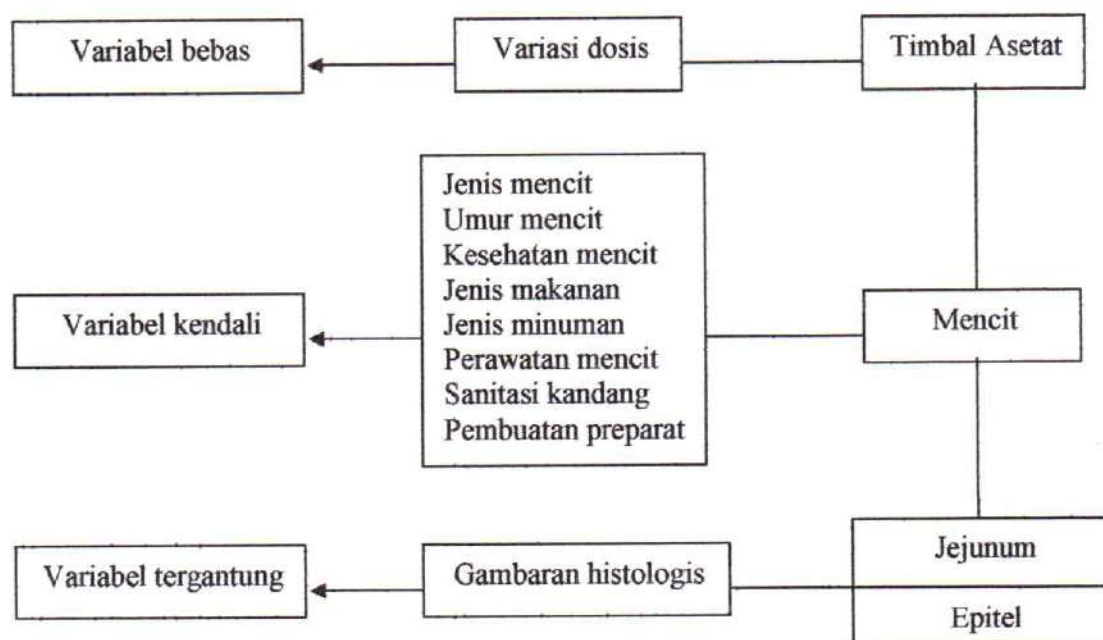


BAB III

KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1. Kerangka Konseptual

Jejunum merupakan organ yang selalu dilewati oleh makanan, dan tentu saja karena merupakan jembatan penyuplai sumber energi ke jaringan maka jejunum juga rawan terpapar oleh senyawa toksik yang masuk secara per oral. Zat toksik yang masuk secara per oral nyaris semuanya memberikan efek yang bervariasi mulai dari mual, muntah, konstipasi, atau mungkin diare. Adanya gejala tersebut bisa jadi diikuti oleh kerusakan struktur sel jejunum, sedangkan tingkat kerusakan dapat mulai degenerasi yang ringan saja atau malah sampai pada tingkat terberat yaitu nekrosis.



3.2. Hipotesis Penelitian

Dari kerangka konseptual di atas, maka dapat dirumuskan hipotesis penelitian sebagai berikut:

1. Pemberian timbal asetat per oral berpengaruh terhadap gambaran histologis epitel jejunum mencit.
2. Pemberian timbal asetat per oral dengan dosis 25 mg/kg dalam penelitian ini sudah dapat memberikan pengaruh terhadap gambaran histologis epitel jejunum mencit.
3. Ada perbedaan pengaruh antara pemberian timbal asetat per oral dengan dosis 25 mg/kg berat badan, 50 mg/kg berat badan, 75 mg/kg berat badan, dan 100 mg/kg berat badan terhadap gambaran histologis epitel jejunum mencit.

BAB IV

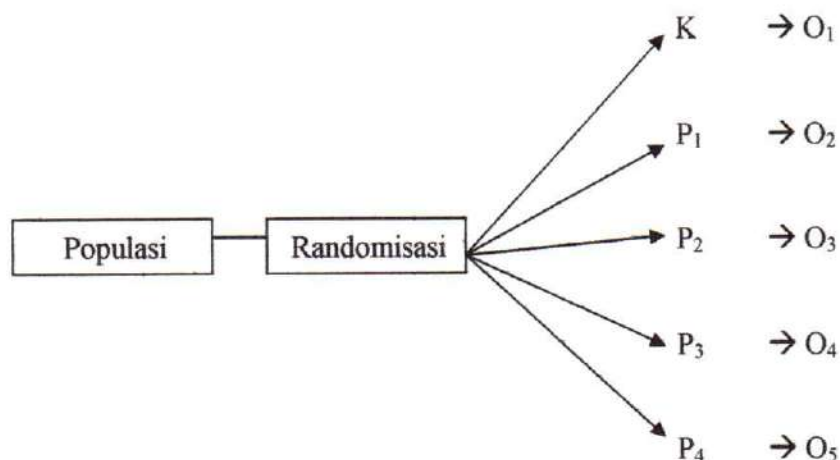
METODE PENELITIAN

4.1. Rancangan Penelitian

Penelitian ini bersifat eksperimental karena unit eksperimen (selain unit kontrol) mendapatkan perlakuan yaitu timbal asetat dalam bentuk larutan.

Rancangan yang dipergunakan adalah *Post Test Only Control Group Design* (Zainudin, 1998), sehingga pengukuran variabel hanya dilakukan pada akhir penelitian. Pada awal penelitian dilakukan *Control by Design* dengan menghomogenkan sampel penelitian.

Skema rancangan penelitian yang dipakai:



K = kelompok kontrol = kelompok I

Hanya diberikan aquadest sebagai kontrol

P₁ = kelompok II

Diberikan timbal asetat per oral dengan dosis 25 mg/kg BB

P₂ = kelompok III

Diberikan timbal asetat per oral dengan dosis 50 mg/kg BB

P₃ = kelompok IV

Diberikan timbal asetat per oral dengan dosis 75 mg/kg BB

P₄ = kelompok V

Diberikan timbal asetat per oral dengan dosis 100 mg/kg BB

Rancangan percobaan adalah *Completely Randomized Design*, dengan 5 kali perlakuan dan 6 kali ulangan.

Tabel 4.1. Skema Perlakuan

U/P	K	P ₁	P ₂	P ₃	P ₄
U ₁					
U ₂					
U ₃					
U ₄					
U ₅					
U ₆					

U = Ulangan

P = Perlakuan

Jumlah unit percobaan = $P \times U = 5 \times 6 = 30$

Nilai-nilai untuk percobaan diberi simbol Y_{ij} , dimana:

i = ulangan ke- i ($i=1,2,3,\dots,U$)

j = perlakuan ke- j ($j=0,1,2,\dots,P$) (Kemas,1991)

4.2. Populasi, Sampel, dan Besar Sampel

Populasi penelitian ini adalah mencit jantan, umur 4 minggu, berat sekitar 20 gram. Dari populasi tersebut dipilih beberapa ekor secara random sebagai sampel penelitian. Besar sampel minimal untuk pengujian hipotesis penelitian ditentukan berdasarkan rumus Kemas (1991).

$$(t-1)(r-1) \geq 15$$

$$(5-1)(r-1) \geq 15$$

$$r \geq (15/4) + 1$$

$$r \geq 4,75$$

$$r \geq 5 \text{ (pembulatan)}$$

t = treatment, perlakuan

r = replikasi, ulangan

Jadi jumlah minimal adalah 5.

Dalam penelitian ini digunakan 6.

4.3. Variabel Penelitian

4.3.1. Klasifikasi Variabel

1. Variabel bebas : larutan timbal asetat
2. Variabel tergantung : gambaran histologis epitel jejunum

3. Variabel kendali : jenis mencit, umur mencit, kesehatan mencit, jenis makanan dan minuman, perawatan dan sanitasi kandang, dan pembuatan preparat histologis.

4.3.2. Definisi Operasional Variabel

1. Timbal Asetat

Timbal Asetat yang dipergunakan adalah Timbal Asetat Trihidrat dengan rumus kimia $Pb [(C_2H_3O_2)_2 \cdot 3H_2O]$ GR ACS buatan Merck & Co, Inc. Jerman yang diperoleh dari toko kimia. Senyawa ini memiliki BM = 379,34 g/mol.

2. Gambaran histologis epitel jejunum

Pada eksperimen nanti yang dipakai untuk mewakili intestinum tenue adalah jejunum, karena memiliki banyak plika Kerkringi yang cukup jelas untuk diamati di bawah mikroskop sinar. Untuk mendapatkan jejunum, intestinum tenue dibagi 4 sama panjang, lalu diambil plika Kerkringi pada bagian paling anal potongan pertama.

Gambaran histologis epitel jejunum yang akan diamati adalah:

- Ketinggian epitel jejunum, yang diukur mulai dari lapisan basal sampai ke arah lumen (dicari yang terpanjang).
- Banyaknya nekrosis sel pada epitel jejunum, dihitung per lapangan pandang (dicari pada vili yang makin jauh dari kriptia Lieberkühn). Lapangan pandang yang dimaksud adalah arah jam 5 sampai jam 7 (sudut sebesar 60°) dari lapangan pandang mikroskop sinar. Nekrosis yang dihitung adalah sel yang mengalami

piknotis ditambah ruangan kosong diantara dua epitel, yang dianggap berisi sel yang mengalami karyoreksis maupun karyolisis.

3. Jenis mencit: strain BalbC, jenis kelamin jantan

Umur mencit: 4 minggu

Kesehatan mencit dapat diamati dari morfologi dan berat badannya:

- Morfologi: gerakan cukup lincah, tidak lesu, kulit bersih & tanpa luka, mata terang & tidak sayu.
- Berat badan kurang lebih 20 gram

Jenis makanan: pellet CP 511

Jenis minuman: aqua

Perawatan mencit:

- Pemberian pellet 1 g/ekor/hari
- Pemberian minum secara ad libitum 1 liter / 3 hari untuk 10 ekor
- Penggantian sekam untuk alas tidur 2 hari sekali

Sanitasi kandang:

- Dibersihkan tiap hari
- Suhu sesuai suhu ruang
- Cukup ventilasi dan sinar matahari
- Tidak lembab

Pembuatan preparat: menggunakan teknik pewarnaan H-E

4.4. Bahan Penelitian

1. Timbal Asetat Trihidrat dilarutkan dalam air suling dengan dosis harian masing-masing perlakuan 25 mg/kg BB, 50 mg/kg BB, 75 mg/kg BB, 100 mg/kg BB, dan aquades untuk pemberian kontrol.
2. Pellet CP 511 dan aqua, serta sekam untuk alas tidur.
3. Untuk pembuatan preparat: PZ, buffer formalin 10%, alkohol, xylol, parafin, asam cuka, albumin, aquadest, hematoxylin, eosin, kertas label.
4. Untuk pengamatan: tissue lens, label.

4.5. Alat/Instrumen Penelitian

1. Kandang plastik ukuran 20 cm x 15 cm x 15 cm, terbuat dari kawat ayakan dengan ukuran lubang 6 mm, dilengkapi tempat makan dan botol minum.
2. Timbangan miligram, gunting bedah, skalpel, bak lilin, spuit, sonde.
3. Object glass, cover glass, mikrotom, mikroskop sinar, eyepiece mikrometer, alat photograph & film, gratikulae.

4.6. Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Biokimia, sedangkan pembuatan sediaan histologis dan pengambilan gambar dilakukan di Laboratorium Anatomi dan Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya. Waktu penelitian direncanakan pada bulan April sampai Juli 2005.

4.7. Persyaratan Etik

Implikasi etik pada mencit sebagai subyek percobaan mengikuti *Animal Ethic*. Hal yang perlu dilaksanakan sesuai dengan etik antara lain: perawatan mencit dalam kandang, pemberian makanan dan minuman, aliran udara dalam ruang kandang, perlakuan saat penelitian, pengambilan unit analisis penelitian, dan saat pengorbanan.

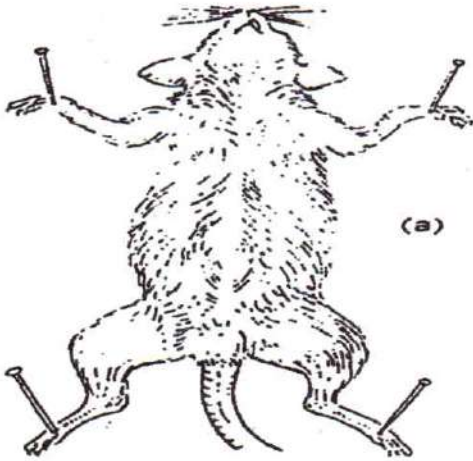
4.8. Prosedur Pengumpulan Data

4.8.1. Prosedur Pelaksanaan Penelitian

1. Mencit strain BalbC berusia 4 minggu sebanyak 30 ekor diadaptasikan dahulu selama 1 minggu.
2. Kemudian dipilih secara random menjadi 5 kelompok, masing-masing kelompok beranggotakan 6 ekor.
3. Makanan berupa pellet CP 511 diberikan sebanyak 1 g / ekor / hari.
4. Minuman mencit adalah aqua yang diberikan secara ad libitum.
5. Perlakuan berupa pemberian larutan timbal asetat kepada mencit mulai saat berusia 5 minggu. Larutan yang diberikan sebanyak 0,2 cc / hari (setiap pagi selama 14 hari) melalui kerongkongan dengan menggunakan sonde sesuai dosis masing-masing perlakuan sebagai berikut:
 - Kelompok I: diberi aquadest saja sebagai kontrol
 - Kelompok II: diberi timbal asetat 25 mg/kg BB
 - Kelompok III: diberi timbal asetat 50 mg/kg BB
 - Kelompok IV: diberi timbal asetat 75 mg/kg BB
 - Kelompok V: diberi timbal asetat 100 mg/kg BB
6. Pada hari ke-14 (usia 7 minggu), mencit dibius dan dikorbankan.

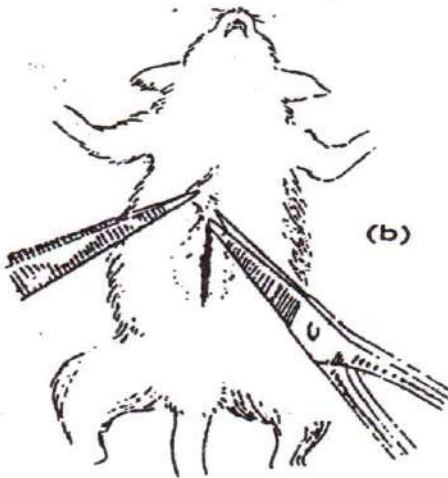
7. Mencit yang telah mati diambil jejunumnya. Jaringan segar dapat disimpan di dalam larutan fiksasi untuk dibuat sediaan histologis.

Cara Pembedahan Mencit



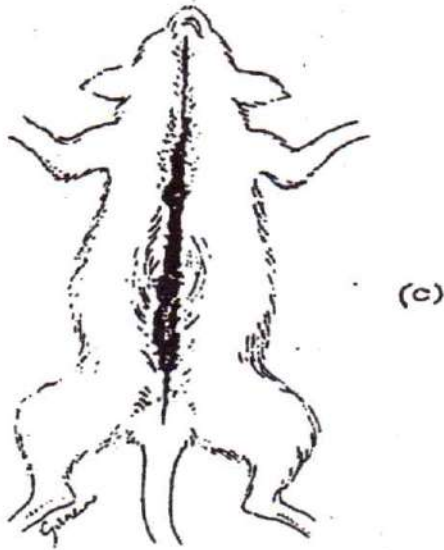
Gambar 4.1.

Mencit yang telah dikorbankan diletakkan pada papan, lalu keempat kakinya difiksir dengan jarum pentul. (Elaine, 1983)

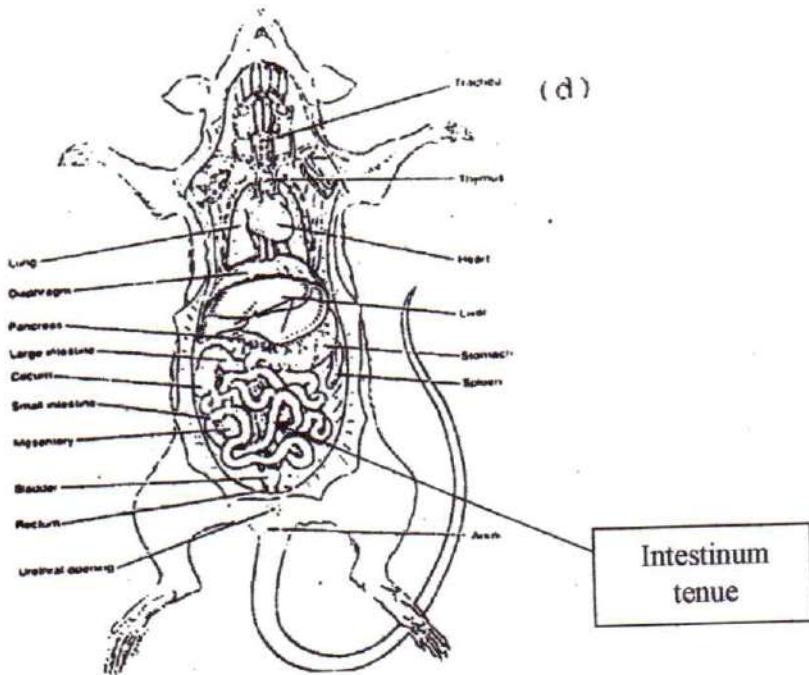


Gambar 4.2.

Pembedahan mencit dimulai dari garis sagital. (Elaine, 1983)



Gambar 4.3.
Pembedahan dilanjutkan ke arah dada dan pelvis.
(Elaine, 1983)



Gambar 4.4.
Organ superficial menciit. (Elaine, 1983)

4.8.2. Pembuatan Preparat Histologis

Metode yang dipergunakan dalam pembuatan preparat jejunum ini adalah dengan metode parafin dan teknik pengecatannya dengan pewarnaan H-E (Hematoxylin-Eosin). Dengan menggunakan pewarnaan H-E diharapkan sudah cukup baik untuk menampilkan secara jelas struktur-struktur jaringan, karena secara teoritis Hematoxylin dapat mewarnai inti sel dan memperlihatkan bagian dalam inti sel, sedangkan Eosin dapat mewarnai sitoplasma.

Tahapan-tahapan yang harus dilakukan antara lain:

1. Fiksasi dengan buffer formalin 10%.
2. Dehidrasi dengan alkohol 70%, alkohol 80%, alkohol 95%, alkohol absolut, lalu alkohol absolut lagi. Masing-masing dilakukan selama 30 menit.
3. Clearing menggunakan alkohol : xylol = 1:1 selama 30 menit, diclearing lagi dengan xylol saja selama 30 menit sebanyak 3 kali.
4. Infiltrasi menggunakan campuran parafin cair (pada suhu 65⁰ C) : xylol = 1:1 selama 30 menit.
5. Embeding menggunakan parafin cair yang kemudian dituangkan ke dalam cetakan besi, kemudian irisan jejunum dimasukkan dengan posisi yang telah diatur sedemikian rupa, kemudian didinginkan hingga parafin membeku.
6. Trimming: cetakan parafin dipotong yang rapi sehingga nanti dapat diiris dengan mikrotom.
7. Pemotongan cetakan parafin dengan mikrotom dengan ukuran kira-kira 8 μ m.
8. Mounting I, yaitu meletakkan sayatan pada kaca dengan perekat campuran asam cuka, albumin dan air.

9. Deparafinisasi di dalam xylol selama 1 menit sebanyak 2 kali, kemudian dipindahkan ke dalam alkohol secara berurutan dari alkohol absolut selama 1 menit sebanyak 2 kali, lalu masuk ke dalam alkohol 95% 1 menit, alkohol 80% 1 menit sebanyak 2 kali, lalu terakhir ke dalam alkohol 70% selama 1 menit.
10. Hidrasi dengan aquadest selama 10 menit
11. Pewarnaan dengan H-E, berarti harus dimasukkan ke dalam Hematoxylin selama 5 menit, kemudian dicuci di bawah air mengalir selama 5-10 menit, lalu dimasukkan ke dalam Eosin selama 1 menit, kemudian dicuci lagi di bawah air mengalir selama beberapa detik.
12. Dehidrasi kembali dengan merendam sediaan secara berturut-turut masing-masing ke dalam larutan alkohol 70% beberapa detik, alkohol 80% beberapa detik, alkohol 95% selama 1 menit sebanyak 2 kali, lalu alkohol absolut selama 1 menit juga sebanyak 2 kali.
13. Clearing dengan merendam di dalam larutan xylol selama 1 menit sebanyak 2 kali sambil dibersihkan.
14. Mounting II: melekatkan kaca penutup dengan entellan.
15. Labelling supaya tidak tertukar dengan preparat lainnya.

4.8.3. Teknik Pengumpulan Data

Sampel jejunum diperoleh dari intestinum tenue dengan cara membagi 4 sama panjang, kemudian bagian paling anal dari potongan paling oral diproses menjadi sediaan histologi untuk selanjutnya diamati perubahan yang terjadi pada epitel jejunum, baik itu meliputi ketinggian epitel vili jejunum maupun banyaknya nekrosis per lapangan pandang.

Tabel 4.2. Ketinggian epitel vili jejunum.

Perlakuan \ Unit	K	P ₁	P ₂	P ₃	P ₄
U ₁					
U ₂					
U ₃					
U ₄					
U ₅					
U ₆					

Tabel 4.3. Banyaknya nekrosis pada epitel jejunum per lapangan pandang.

Perlakuan \ Unit	K	P ₁	P ₂	P ₃	P ₄
U ₁					
U ₂					
U ₃					
U ₄					
U ₅					
U ₆					

Keterangan:

- K : kelompok yang mendapatkan aquadest sebagai kontrol.
- P₁ : kelompok yang mendapatkan dosis timbal asetat per oral 25 mg/kg BB.
- P₂ : kelompok yang mendapatkan dosis timbal asetat per oral 50 mg/kg BB.
- P₃ : kelompok yang mendapatkan dosis timbal asetat per oral 75 mg/kg BB.
- P₄ : kelompok yang mendapatkan dosis timbal asetat per oral 100 mg/kg BB.
- U₁ – U₆ : Unit replikasi ke-1 sampai dengan ke-6.

4.9. Teknik Analisa Data

Teknik analisa data yang dipakai menggunakan Anova (dengan asumsi data homogen dan terdistribusi normal) dengan tingkat kesalahan sebesar 5 %. Selanjutnya jika terdapat perbedaan yang bermakna maka akan dilakukan uji LSD (Least Significant Difference) atau uji Beda Nyata Terkecil (Steel & Torrie, 1991).

Selain itu di antara kedua variabel yang dipakai akan diuji dengan uji korelasi Pearson dengan tingkat kesalahan sebesar 1%.

BAB V**ANALISIS HASIL PENELITIAN****5.1. Data Penelitian**

Pada penelitian ini dilakukan perlakuan terhadap 30 ekor mencit (*Mus musculus strain BalbC*) jantan yang dibagi menjadi 5 kelompok secara random dan setiap kelompok sudah terdapat 4 ekor mencit (*Mus musculus strain BalbC*) jantan sebagai cadangan jika ada yang mati selama masa perlakuan. Adapun pemberian dosis timbal asetat berdasarkan LD₁₀₀. Timbal asetat untuk mencit jantan yaitu 145 mg/kg BB/hari per oral. Pemberian dosis timbal asetat per kelompok yaitu 25 mg/kg BB/hari per oral, 50 mg/kg BB/hari per oral, 75 mg/kg BB/hari per oral dan 100 mg/kg BB/hari peroral dibandingkan dengan kelompok kontrol yang diberikan bahan pelarut timbal asetat berupa larutan aquadest 0,2 mL/hari per oral.

Setelah diberikan perlakuan pada ke-lima kelompok, maka 30 ekor mencit (*Mus musculus strain BalbC*) jantan dikorbankan lalu diambil jejunumnya untuk selanjutnya dibuat menjadi sediaan histologis. Dari sediaan histologis jejunum dilakukan pengamatan terhadap ketinggian epitel vili jejunum dan penghitungan terhadap banyaknya nekrosis per lapangan pandang, menggunakan mikroskop cahaya dengan pembesaran okuler 10x dan pembesaran objektif 40x. Pengukuran dilakukan dengan menggunakan gratikulae garis yang memiliki 2 macam garis yaitu gratikulae garis okuler yang tidak memiliki satuan ukuran dan gratikulae garis objektif yang memiliki satuan ukuran 0,01 mm untuk jarak antara 2 garis strip.

Pengukuran ketinggian epitel vili jejunum mencit (*Mus musculus strain BalbC*) ini nantinya hanya menggunakan gratikulae garis okuler. Untuk mengetahui nilai satuan antara 2 garis strip pada gratikulae garis okuler maka dilakukan kalibrasi dengan gratikulae garis objektif. Dari hasil kalibrasi didapatkan 50 garis strip pada gratikulae garis okuler sama dengan 90 garis strip pada gratikulae garis objektif dan jarak antara 2 garis strip pada gratikulae garis objektif nilainya 0,01 mm. Secara matematik untuk mendapatkan nilai satuan untuk jarak 2 garis strip pada gratikulae garis okuler yaitu :

$$50 \text{ okuler} = 90 \text{ objektif} \times 0,01 \text{ mm}$$

$$1 \text{ okuler} = 90 \times 0,01 \times 1/50 \text{ mm}$$

$$1 \text{ okuler} = 0,018 \text{ mm}$$

Jadi hasil dari setiap pengukuran dengan gratikulae garis okuler dikalikan 0,018 mm dan hasil dari perkalian tersebut dikalikan lagi dengan 1000 untuk memperoleh satuan micrometer (micron).

Setelah mendapat perlakuan selama 14 hari, maka jejunum mencit yang telah dikorbankan dan dibuat sediaan histologis kemudian diamati di bawah mikroskop sinar dengan pembesaran 10 x 40. Variabel yang diamati adalah ketinggian epitel vili jejunum dan banyak jumlah nekrosis epitel vili jejunum per lapangan pandang. Berikut ini adalah hasil dari pengamatan yang telah dilakukan. (lihat tabel 5.1. dan 5.2.)

Tabel 5.1. Data ketinggian epitel vili jejunum. (dalam μm)

Perlakuan Unit	K	P ₁	P ₂	P ₃	P ₄
U ₁	93,42	88,90	81,04	42,34	21,16
U ₂	92,38	87,46	82,14	45,86	26,32
U ₃	93,20	89,38	86,58	43,48	27,12
U ₄	93,78	86,24	83,08	47,28	20,24
U ₅	93,06	88,66	82,62	36,44	27,24
U ₆	92,22	90,66	81,18	45,68	26,48

Tabel 5.2. Data banyaknya nekrosis pada epitel jejunum per lapangan pandang.

Perlakuan Unit	K	P ₁	P ₂	P ₃	P ₄
U ₁	0	2	7	12	16
U ₂	1	3	5	15	14
U ₃	0	4	6	13	16
U ₄	1	2	6	14	14
U ₅	1	3	8	15	15
U ₆	1	3	5	14	14

Keterangan:

K : kontrol.

P₁ : kelompok mencit yang mendapat dosis timbal asetat per oral 25 mg/kg BB.

P₂ : kelompok mencit yang mendapat dosis timbal asetat per oral 50 mg/kg BB.

P₃ : kelompok mencit yang mendapat dosis timbal asetat per oral 75 mg/kg BB.

P₄ : kelompok mencit yang mendapat dosis timbal asetat per oral 100 mg/kg BB.

U₁ – U₆ : Unit replikasi ke-1 sampai dengan ke-6.

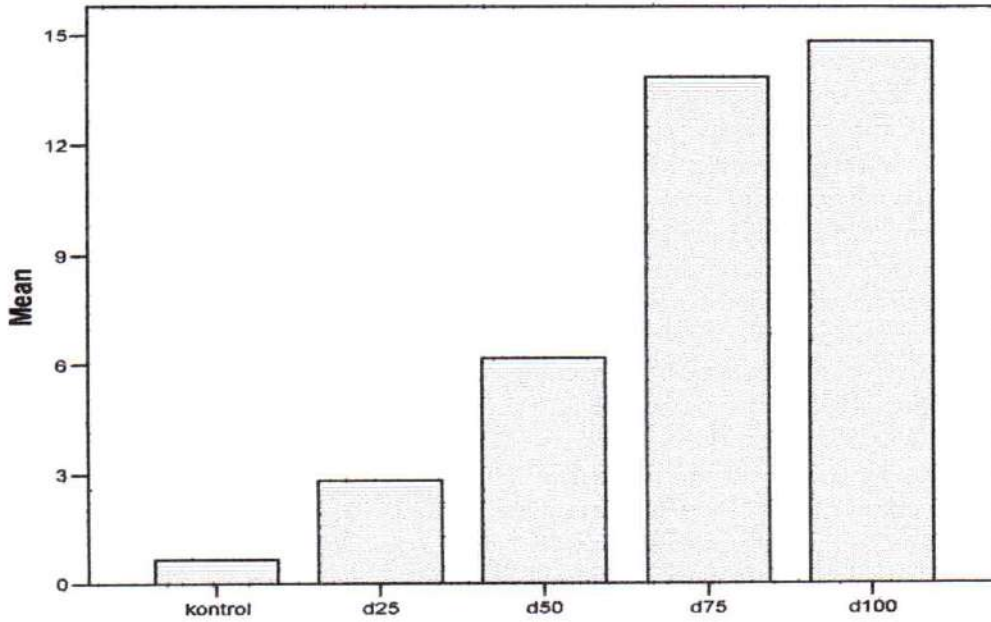
Ketinggian epitel vili jejunum nantinya diukur di bawah mikroskop sinar merk Leitz Wetzlar pada pembesaran lensa okuler 10x dan lensa objektif 40x yang dibantu dengan gratikulae. Pengukuran dilakukan dengan menggunakan gratikulae garis yang memiliki 2 macam garis yaitu gratikulae garis okuler yang tidak memiliki satuan ukuran dan gratikulae garis objektif yang memiliki satuan ukuran 0,01 mm untuk jarak antara 2 garis strip. Pengukuran ketinggian epitel vili jejunum mencit (*Mus musculus strain BalbC*) ini nantinya hanya menggunakan gratikulae garis okuler. Sesuai hasil penghitungan sebelumnya, maka 1 strip pada lensa okuler sebanding dengan 0,018 mm atau 18 micron atau 18 μ m.

Sementara itu untuk penghitungan jumlah nekrosis epitel vili jejunum per lapangan pandang juga masih dilakukan di bawah mikroskop sinar merk Leitz Wetzlar pada pembesaran lensa okuler 10x dan lensa objektif 40x, akan tetapi kali ini tidak perlu dibantu dengan gratikulae.

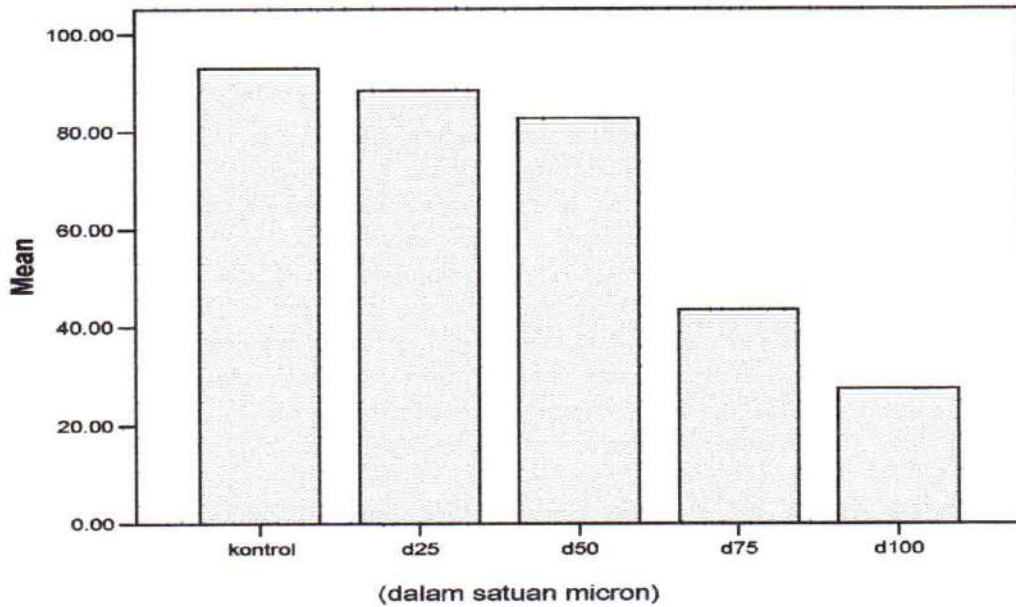
5.2. Analisis Hasil Penelitian

Setelah memasukkan data-data tersebut ke dalam komputer, maka setelah diproses dengan software S.P.S.S. 12.0, diperoleh hasil sebagai berikut:

Banyaknya nekrosis per lapangan pandang



Ketinggian epitel villi jejunum



Tabel 5.3. Hasil uji statistik deskriptif

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean	
						Lower Bound	Upper Bound
						Nekrosis	kontrol
	25mg/kg BB	6	2,83	,753	,307	2,04	3,62
	50mg/kg BB	6	6,17	1,169	,477	4,94	7,39
	75mg/kg BB	6	13,83	1,169	,477	12,61	15,06
	100mg/kg BB	6	14,83	,983	,401	13,80	15,87
	Total	30	7,67	5,892	1,076	5,47	9,87
Tinggi Epitel	kontrol	6	93,0100	,60342	,24635	92,3767	93,6433
	25mg/kg BB	6	88,5500	1,53622	,62716	86,9378	90,1622
	50mg/kg BB	6	82,7733	2,02744	,82770	80,6457	84,9010
	75mg/kg BB	6	43,5133	3,89356	1,58954	39,4273	47,5994
	100mg/kg BB	6	27,5233	,81274	,33180	26,6704	28,3763
	Total	30	67,0740	26,98123	4,92608	56,9990	77,1490

Keseluruhan data baik itu ketinggian epitel vili jejunum maupun banyaknya nekrosis per lapangan pandang dianalisa secara statistika dengan menggunakan analisis varian (Anova) satu arah untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan pengaruh

antara kelompok perlakuan yang diberikan timbal asetat dengan dosis 25 mg/kg BB/ hari per oral, 50 mg/kg BB/ hari per oral, 75 mg/kg BB/hari per oral dan 100 mg/kg BB/hari per oral dibandingkan dengan kelompok kontrol yang diberikan bahan pelarut Timbal Asetat berupa larutan aquadest 0,2 mL/hr per oral.

Sebelum dilakukan analisis varian, dilakukan uji homogenitas menggunakan *test of homogeneity of variances* untuk menentukan apakah varian kelompok tersebut homogen atau tidak. Jika hasil *test of homogeneity of variances* memiliki nilai *significance level* atau derajat kemaknaan $> 0,05$ ($p > 0,05$) maka varian kelompok tersebut homogen sehingga dapat dilanjutkan dengan analisis varian (Anova).

Tabel 5.4. Hasil Test of Homogeneity of Variances

	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Nekrosis	1,084	4	25	,386
Tinggi Epitel	2,745	4	25	,051

Tabel 5.5. Hasil Uji Anova

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Nekrosis	Between Groups	984,000	4	246,000	271,324	,000
	Within Groups	22,667	25	,907		
	Total	1006,667	29			
Tinggi Epitel	Between Groups	20998,344	4	5249,586	1158,597	,000
	Within Groups	113,275	25	4,531		
	Total	21111,619	29			

Tabel 5.6. Hasil Multiple Comparisons menggunakan LSD

Dependent Variabel	(I) Group	(J) Group	Mean Difference (I-J)	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Nekrosis	kontrol	25mg/kgBB	-2,167(*)	,001	-3,30	-1,03
		50mg/kgBB	-5,500(*)	,000	-6,63	-4,37
		75mg/kgBB	-13,167(*)	,000	-14,30	-12,03
		100mg/kgBB	-14,167(*)	,000	-15,30	-13,03
	25mg/kg BB	kontrol	2,167(*)	,001	1,03	3,30
		50mg/kgBB	-3,333(*)	,000	-4,47	-2,20
		75mg/kgBB	-11,000(*)	,000	-12,13	-9,87
		100mg/kgBB	-12,000(*)	,000	-13,13	-10,87
	50mg/kg BB	kontrol	5,500(*)	,000	4,37	6,63
		25mg/kgBB	3,333(*)	,000	2,20	4,47
		75mg/kgBB	-7,667(*)	,000	-8,80	-6,53
		100mg/kgBB	-8,667(*)	,000	-9,80	-7,53
	75mg/kg BB	kontrol	13,167(*)	,000	12,03	14,30
		25mg/kgBB	11,000(*)	,000	9,87	12,13
		50mg/kgBB	7,667(*)	,000	6,53	8,80
		100mg/kgBB	-1,000	,081	-2,13	,13
	100mg/kg BB	kontrol	14,167(*)	,000	13,03	15,30
		25mg/kgBB	12,000(*)	,000	10,87	13,13
		50mg/kgBB	8,667(*)	,000	7,53	9,80
		75mg/kgBB	1,000	,081	-,13	2,13
Tinggi Epitel	kontrol	25mg/kgBB	4,46000(*)	,001	1,9289	6,9911
		50mg/kgBB	10,23667(*)	,000	7,7056	12,7677
		75mg/kgBB	49,49667(*)	,000	46,9656	52,0277
		100mg/kgBB	65,48667(*)	,000	62,9556	68,0177
	25mg/kg BB	kontrol	-4,46000(*)	,001	-6,9911	-1,9289
		50mg/kgBB	5,77667(*)	,000	3,2456	8,3077
		75mg/kgBB	45,03667(*)	,000	42,5056	47,5677
		100mg/kgBB	61,02667(*)	,000	58,4956	63,5577
	50mg/kg BB	kontrol	-10,23667(*)	,000	-12,7677	-7,7056
		25mg/kgBB	-5,77667(*)	,000	-8,3077	-3,2456
		75mg/kgBB	39,26000(*)	,000	36,7289	41,7911
		100mg/kgBB	55,25000(*)	,000	52,7189	57,7811
	75mg/kg BB	kontrol	-49,49667(*)	,000	-52,0277	-46,9656
		25mg/kgBB	-45,03667(*)	,000	-47,5677	-42,5056
		50mg/kgBB	-39,26000(*)	,000	-41,7911	-36,7289
		100mg/kgBB	15,99000(*)	,000	13,4589	18,5211
	100mg/kg BB	kontrol	-65,48667(*)	,000	-68,0177	-62,9556
		25mg/kgBB	-61,02667(*)	,000	-63,5577	-58,4956
		50mg/kgBB	-55,25000(*)	,000	-57,7811	-52,7189
		75mg/kgBB	-15,99000(*)	,000	-18,5211	-13,4589

* The mean difference is significant at the .05 level.

Karena hasil uji homogenitas varians pada ketinggian epitel vili menunjukkan nilai 0,051 dan banyaknya nekrosis per lapangan pandang bernilai 0,386, maka kedua nilai tersebut ternyata masih di atas nilai ambang batas toleransi kesalahan sebesar 0,05. hal ini berarti data pada kedua kelompok variabel tersebut dapat dilanjutkan dengan uji anova. (lihat tabel 5.4.)

Selanjutnya hasil uji Anova baik pada variabel ketinggian epitel vili jejunum maupun pada banyaknya nekrosis epitel per lapangan pandang ternyata menunjukkan bahwa angka signifikansi keduanya (0,000 dan 0,000) masih lebih kecil daripada nilai toleransi kesalahan ($p=0,05$), sehingga hipotesis penelitian untuk sementara masih diterima. Langkah berikutnya yang harus dilakukan adalah menindaklanjuti hasil uji Anova dengan Post Hoc Test berupa uji LSD (Least Significant Difference) untuk mengetahui pasangan dari kelompok dosis yang mana yang memberikan perbedaan bermakna. (lihat tabel 5.5.)

Pada tabel 5.6. didapatkan hasil sebagai berikut:

- Pada variabel ketinggian epitel vili jejunum ternyata terdapat perbedaan yang bermakna pada semua pasangan kelompok.
- Pada variabel nekrosis epitel vili jejunum per lapangan pandang didapatkan perbedaan yang bermakna pada semua pasangan kelompok, kecuali pada pasangan antara kelompok yang mendapat perlakuan timbal asetat per oral dengan dosis 75 mg/kg BB dan 100 mg/kg BB.

Selanjutnya untuk melihat apakah kedua variabel di atas (ketinggian epitel vili jejunum dan nekrosis epitel vili jejunum per lapangan pandang), maka dapat dipergunakan uji korelasi Pearson. Hasil dari uji korelasi Pearson menyatakan bahwa

di antara kedua variabel yang dipakai dalam penelitian kali ini ternyata keduanya memiliki hubungan, karena nilai signifikansinya lebih kecil daripada nilai toleransi kesalahan pada program S.P.S.S. 12.0 yang dipergunakan ($p=0,01$).

Tabel 5.7. Hasil uji korelasi Pearson

		Nekrosis	TinggiEpitel
Nekrosis	Pearson Correlation	1	-,960(**)
	Sig. (2-tailed)	.	,000
	Sum of Squares and Cross-products	1006,667	-4427,020
	Covariance	34,713	-152,656
	N	30	30
Tinggi Epitel	Pearson Correlation	-,960(**)	1
	Sig. (2-tailed)	,000	.
	Sum of Squares and Cross-products	-4427,020	21111,619
	Covariance	-152,656	727,987
	N	30	30

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

BAB VI

PEMBAHASAN

Thurau (1979) menyatakan bahwa timbal bukan hanya semata logam berat biasa, akan tetapi juga merupakan bahan toksik yang jika sampai terpapar dengan jaringan maka akan dapat menimbulkan kerusakan pada jaringan tersebut. Pada penelitian kali ini yang mencoba untuk mengetahui ada atau tidak adanya pengaruh timbal asetat terhadap gambaran histologis epitel jejunum, maka kami mencoba menggunakan ketinggian epitel vili jejunum dan banyaknya nekrosis epitel vili jejunum per lapangan pandang sebagai variabel yang dapat mencerminkan adanya pengaruh tersebut.

6.1. Nekrosis Epitel Vili Jejunum

Timbal merupakan logam berat yang bersifat toksik terhadap jaringan tubuh mahluk hidup. Salah satu cara masuk timbal ke dalam tubuh mahluk hidup adalah melalui saluran cerna. Pada saluran cerna, penyerapan timbal terjadi di intestinum tenue, dimana salah satu bagian dari intestinum tenue adalah jejunum. Pada saat berada di jejunum, terjadi kontak antara timbal dengan epitel vili jejunum pada saat terjadi proses absorpsi timbal ke dalam tubuh mahluk hidup. Kontak antara timbal dengan epitel vili jejunum ini akan menyebabkan terjadinya nekrosis epitel vili jejunum. (Tomczok J, 1988)

Hasil penghitungan jumlah nekrosis epitel vili jejunum menunjukkan adanya peningkatan yang bermakna mulai dari pemberian timbal asetat per oral dengan dosis 25 mg/kg BB, 50 mg/kg BB, 75 mg/kg BB, dan 100 mg/kg BB jika dibandingkan

dengan kontrol yang hanya mendapatkan aquadest saja. Sekali lagi kita lihat tabel 5.3. yang menunjukkan bahwa kelompok kontrol memiliki nilai rata-rata sebesar $0,67 \pm 0,516$ per lapangan pandang, sedangkan pada pemberian dosis per oral 25 mg/kg BB memiliki rata-rata $2,83 \pm 0,753$ per lapangan pandang, pada kelompok dosis per oral 50 mg/kg BB memiliki rata-rata $6,17 \pm 1,169$ per lapangan pandang, lalu pada kelompok dosis per oral 75 mg/kg BB memiliki rata-rata $13,83 \pm 1,169$ per lapangan pandang, dan terakhir pada kelompok dosis per oral 100 mg/kg BB memiliki rata-rata sebesar $14,83 \pm 0,983$ per lapangan pandang.

Hal ini menunjukkan bahwa semakin besar dosis timbal asetat yang diberikan, maka semakin banyak pula nekrosis yang terjadi pada epitel vili jejunum, dan pernyataan ini diperkuat oleh hasil dari uji anova seperti yang tertera pada tabel 5.5. Akan tetapi peningkatan tersebut hanya terjadi sampai pada dosis per oral 75 mg/kg BB saja karena menurut post-hoc test yang menggunakan uji LSD (lihat tabel 5.6.) ternyata di antara kelompok dosis per oral 75 mg/kg BB dan per oral 100 mg/kg BB ternyata menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan karena nilai signifikan sebesar 0,081 melebihi nilai toleransi kesalahan yang menggunakan $p= 0,05$. Hal ini mungkin saja terjadi karena pada pemberian dosis per oral 75 mg/kg BB sudah terjadi nekrosis yang luas, sehingga pada saat terjadi penambahan dosis menjadi sebesar per oral 100 mg/kg BB sudah tidak ada lagi sel yang dapat dirusak dan menjadi nekrosis. (lihat lampiran 6 dan 7 yang menampilkan gambaran histologis epitel jejunum mencit yang mendapatkan timbal asetat dengan dosis per oral 75 mg/kg BB dan 100 mg/kg BB).

Nekrosis epitel vili jejunum terjadi melalui 2 tahap, yaitu: (Tomczok J et al, 1988; Chun-Hua Hang et al, 2003)

- Saat proses absorpsi jejunum, dimana kontak antara timbal dengan epitel jejunum akan merusak dinding sel, yang kemudian diikuti dengan kerusakan inti dan organela.
- Setelah diabsorpsi jejunum, dimana timbal yang berada di dalam sirkulasi darah akan didistribusikan ke target organ, dimana salah satu target organ tersebut adalah jejunum.

6.2. Ketinggian Epitel Vili Jejunum

Selain terjadinya nekrosis yang disebabkan kontak antara timbal dengan epitel vili jejunum, maka variabel lain yang dapat diamati yaitu ketinggian epitel vili jejunum.

Pada kelompok kontrol didapatkan nilai rata-rata ketinggian epitel jejunum $93,0100 \pm 0,060342 \mu\text{m}$, yang ternyata pada pemberian timbal asetat dengan dosis berapa pun juga akan menyebabkan penurunan ketinggian epitel vili jejunum. (lihat tabel 5.3.)

Pada kelompok yang mendapatkan perlakuan dengan dosis per oral 25 mg/kg BB memiliki ketinggian epitel vili jejunum senilai $88,5500 \pm 1,53622 \mu\text{m}$, lalu pada pemberian dosis per oral 50 mg/kg BB terjadi perubahan ketinggian dengan rata-rata $82,7733 \pm 2,02744 \mu\text{m}$, sedangkan pada kelompok dosis per oral 75 mg/kg BB memiliki rata-rata senilai $43,5133 \pm 3,89356 \mu\text{m}$, dan pada kelompok yang mendapatkan perlakuan dengan dosis per oral 100 mg/ kg BB memiliki ketinggian epitel yang paling pendek sebesar $27,5233 \pm 0,81274 \mu\text{m}$. (lihat tabel 5.3.)

Untuk menentukan apakah perbedaan ketinggian tersebut bermakna, maka kita lihat lagi tabel 5.5. tentang hasil uji anova yang membahas perbedaan ketinggian

epitel vili jejunum ini. Ternyata hasil uji anova yang telah dilakukan memiliki angka signifikansi sebesar 0,000 yang berarti masih di bawah nilai toleransi kesalahan sebesar 0,05. Hal ini berarti bahwa ada perbedaan bermakna di antara kelompok yang mendapat perlakuan, baik itu dosis per oral 25 mg/kg BB, 50 mg/kg BB, 75 mg/kg BB, maupun 100 mg/kg BB jika dibandingkan dengan kelompok kontrol yang hanya mendapatkan aquadest saja. Atau dapat dikatakan bahwa pemberian timbal asetat per oral ini memang dapat menyebabkan penurunan ketinggian epitel vili jejunum mencit.

Karena ada perbedaan yang bermakna, maka langkah selanjutnya yang harus dilalui adalah melakukan post-hoc test berupa uji LSD untuk melihat apakah di antara masing-masing pasangan kelompok juga memberikan pengaruh yang signifikan secara statistik. Jika melihat tabel 5.6. maka dapat dinyatakan bahwa semua pasangan kelompok yang terlibat di penelitian ini jika diuji dengan LSD ternyata semuanya menunjukkan angka signifikansi sebesar 0,000 yang berarti lebih kecil daripada nilai toleransi kesalahan yang diperbolehkan ($p=0,05$). Berarti semua pasangan kelompok memberikan pengaruh yang signifikan, atau dengan kata lain: semakin besar dosis timbal asetat yang diberikan kepada mencit, maka semakin berkurang pula ketinggian epitel vili jejunumnya.

Jika melihat pada tabel 2.1. tentang tipe kerusakan mukosa jejunum, maka sebenarnya penurunan ketinggian epitel vili jejunum baru terjadi 72 jam setelah terjadinya kontak antara timbal dengan epitel vili jejunum, yang ditandai dengan adanya fusi atau penggabungan antara epitel vili jejunum yang berdekatan. Andaikata area yang mengalami nekrosis terlalu luas (lihat lampiran 6 tentang foto penampang melintang jejunum yang mendapatkan timbal asetat dengan dosis per oral 75 mg/kg BB) maka epitel kript Lieberkühn yang tidak setinggi epitel vili jejunum akan

menempati lokasi kosong yang ditinggal oleh epitel vili jejunum yang mengalami nekrosis. hal ini mengakibatkan ketinggian epitel vili jejunum yang mendapatkan timbal asetat tidak setinggi epitel vili jejunum pada kontrol.

6.3. Korelasi Antar Variabel

Setelah melakukan uji yang menggambarkan ada atau tidak adanya pengaruh timbal asetat terhadap gambaran histologis epitel jejunum, yang digambarkan melalui variabel berupa banyaknya nekrosis epitel vili jejunum per lapangan pandang dan ketinggian epitel vili jejunum, maka perlu juga kita melakukan pengujian di antara kedua variabel yang terlibat dalam penelitian ini.

Pengujian terhadap variabel yang terkait dalam penelitian ini ditujukan untuk mengetahui apakah timbal asetat yang diberikan kepada mencit akan memberikan gambaran analog pada kedua variabel yang dipakai dalam penelitian ini. Dengan kata lain, jika timbal asetat memberikan pengaruh terhadap ketinggian epitel jejunum mencit, maka pada dosis yang sama tentunya timbal asetat ini juga akan memberikan pengaruh yang signifikan pula terhadap meningkatnya jumlah nekrosis epitel, dan sebaliknya.

Kali ini uji yang dipakai adalah uji korelasi Pearson seperti yang tampak pada tabel 5.7., yang ternyata jika kita menggunakan nilai toleransi kesalahan sebesar 0,01 saja maka itu pun masih menunjukkan bahwa di antara kedua variabel tersebut ternyata memiliki hubungan dua arah. Hal ini tercermin dari nilai signifikansi yang sebesar 0,000 untuk masing-masing variabel yang ternyata juga masih lebih kecil daripada nilai toleransi kesalahan yang diperbolehkan ($p= 0,01$).

Dari uji statistik Pearson ini, maka dapat dinyatakan bahwa timbal asetat memberikan pengaruh yang analog pada kedua variabel yang dipakai pada penelitian ini. Berarti peningkatan jumlah nekrosis epitel vili jejunum akibat pemberian timbal asetat akan diikuti dengan penurunan ketinggian epitel vili jejunum, dan sebaliknya; penurunan ketinggian epitel vili jejunum akibat pemberian timbal asetat akan diikuti dengan peningkatan jumlah nekrosis epitel vili jejunum.

BAB VII

PENUTUP

7.1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian saat ini, maka hipotesis penelitian yang telah terbukti sampai saat ini antara lain sebagai berikut:

1. Pemberian timbal asetat per oral berpengaruh terhadap gambaran histologis epitel jejunum mencit.
2. Dosis minimal timbal asetat per oral dalam penelitian ini yang sudah dapat memberikan pengaruh terhadap perbedaan gambaran histologis epitel jejunum mencit adalah 25 mg/kg BB.
3. Terdapat perbedaan bermakna di antara pemberian timbal asetat per oral dengan dosis 25 mg/kg BB, 50 mg/kg BB, 75 mg/kg BB, dan 100 mg/kg BB terhadap gambaran histologis epitel jejunum mencit.

7.2. Saran

Hasil penelitian berjudul "Pengaruh Pemberian Timbal Asetat Per Oral Terhadap Gambaran Histologis Epitel Jejunum Mencit (*Mus musculus*)" telah membuktikan adanya efek toksik yang dapat menimbulkan kerusakan pada epitel jejunum, dimana ditandai dengan peningkatan jumlah nekrosis epitel vili jejunum per lapangan pandang dan penurunan ketinggian epitel vili jejunum.

Kondisi seperti ini sangat tidak menguntungkan bagi mahluk hidup yang terpapar oleh timbal, baik itu secara sengaja maupun tidak disengaja, yang melalui saluran napas, saluran cerna, maupun melalui kulit. Semakin lama proses pemaparan

timbal terhadap jaringan dan semakin besar dosis yang mengenai jaringan tubuh, maka gejala yang ditimbulkan juga akan semakin berat.

Timbal memang masih dibutuhkan dalam proses produksi berbagai macam barang dan masih belum sepenuhnya dapat dicari penggantinya. Karena itu selama teknologi yang dipakai belum dapat menemukan pengganti timbal maka perlu sekali adanya kewaspadaan terhadap barang dan lingkungan sekitar, agar kemungkinan untuk terpapar dengan logam berat dapat diperkecil.

DAFTAR PUSTAKA

Adiwisastra A, 1985. Keracunan Sumber Bahaya Serta penanggulangan. Penerbit Angkasa Bandung. hal. 73-75

Anonimous, 1995. Pedoman Penulisan Tesis dan Disertasi. Program Pasca Sarjana Universitas Airlangga Surabaya.

Ariens EJ, Mutschler E, Simonis AM, 1986. Toksikologi Umum. Gajahmada University Press. hal. 1-6.

Arrey HB, 1986. Human Histology. WB Saunders Co. Philadelphia. London. pp. 252-261

Baltrop D, 1969. Transfer of Lead to the Human Fetus. In Baltrop D & Burland. WL ed Mineral Metabolisme in Pediatrics. Philadelphia, Davis Co. pp. 135-151

Bloom and Fawcett, 2002. Buku Ajar Histologi. Edisi ke-12. Alih bahasa: Jan Tambayong, Jakarta: EGC, hal. 687-730.

Cassarett LJ & Doulls, 1980. Toxicology. The Basic Science of Poisons. Macmillan Publishing Co. Inc. New York. pp. 454-471

Cherian M.G., Nordberg M. 1983. Cellular Adaption In Metal Toxicology And Metallothionein. Toxicology Vol. 28 (1-2). pp. 1-15

Chun-Hua Hang, Ji-Xin Shi, Jie-Shou Li, Wei Wu, Hong-Xia Yin. December 2003.
Alterations of intestinal mucosa structure and barrier function following lead poisoning in rats. World J. Gastroenterol. vol. 9(12): pp. 2776-2781

Cotton FA, Wilkinsons G, 1989. Kimia Anorganik Dasar. Diterjemahkan oleh Sahati Suharto, Penerbit Universitas Indonesia, UI Press. hal. 311-318

David C. Belinger. 2004. Lead. Pediatrics Vol. 113. pp. 1016-1022.

E. Habermann, K. Crowell, P. Janicki. 1983. Archives of Toxicology (Historical Archives): Original Investigations. Springer-Verlag GmbH. Vol. 54 (1). pp. 61-70

Elaine Nickpon, Marieb RN, 1983. Human Anatomy and Physiology. The Benjamin Cumning Publishing Company, Inc Menlopark California. pp. 7-19, 244-254

Fox JG, Cohen BJ, Loew FM, 1984. Laboratory Animal Medicine. San Diego: Academic Press Inc, pp. 31-44.

Gabriel M. Fillipelli., Mark A.S. Laidlaw, Jennifer C. Latimer, Robyn Raftis. 2005. Urban Lead Poisoning and Medical Geology: An Unfinished Story. Indiana University. W.Michigan, Indiana 46202-5132

Ganiswarna, 1995. Farmakologi dan Terapi. Bagian Farmakologi FKUI Jakarta. Hal 781-799

Govan, Macfarlane, Callander, 1991. Pathology Illustrated. Churchill Livingstone. London. pp. 395-408

Goyer RA, 1996. Toxic Effect of Metal in Cassarets & Doulls Toxicology. The Basic Company. pp 245-385

Gray H, 2002. Gray's Anatomy: Descriptive and Surgical. London: Constabel and Robinson Ltd, pp 686-696.

Gridley MF, 1960. Manual of Histologic and Special Staining Technics. Mc Graw Hill Book Company, Inc. America. pp.60

Halim J, 1995. Atlas Praktikum Histologi. Cetakan ke-4. Jakarta: EGC, hal 40-50.

Harper HA, 1983. Review of Biochemistry. Edisi 19. Diterjemahkan oleh Adji Dharma. pp 312-313

H.E Hutchinson, J.M.Stark. 1961. The Anemia and Lead Poisoning. @
http://www.gordonresearch.com/elevated_lead_burden_in.htm

Israhmanto I, 1996. Pengaruh Pemberian Timbal Asetat Terhadap Berat Badan dan Fungsi Reproduksi Mencit (*Mus musculus*) Jantan. PPS Unair

Kelada et al. 2001. Aminolevulinic Acid Dehydratase Genotype And Lead Toxicity. *Am.J.Epidemiol.*2001.154; pp. 1-13

Kussell M, O'Cheskey S, Gerschenson LE. 1978. Cellular And Mollecular Toxicology of Lead: Effect of Lead on Cultured Cell Proliferation. *J.Toxicol. Envirn. Health.* Vol. 4 (4). pp. 501-513

Kemas Ali Sanafiah, 1991. Rancangan Percobaan. Universitas Sriwijaya Palembang. Rajawali Press. Jakarta. hal. 19-58

Kevin C. Strudinger, Victor S. Roth. 2005. Occupational Lead Poisoning. *American Family Physician.*

Kusumawati D, 2003. Buku Ajar tentang Hewan Coba. Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga, Surabaya.

Leeson CR, Leeson TS dan Paparo AA, 1996. Buku Ajar Histologi. Edisi ke-5. Alih bahasa: S. Koesparto Siswojo. Jakarta: EGC.

Liben P, 1992. Pengetahuan Teknik Laboratorium. Program Pascasarjana Universitas Airlangga, Surabaya.

Loomis TA, 1978. Essential of Toxicology. Henry Kimpton Publisher. London. pp. 225-256

Lu FC, 1995. Toksikologi Dasar, Azas, Organ Sasaran dan Penilaian Resiko. Edisi Kedua. Penerbit UI Jakarta, hal. 224-235

Palar H, 1994. Toksikologi Logam Berat. PT Rineka Cipta Jakarta. hal. 9-59, 74-93

Patocka J, Cerny K. 2003. Inorganic Lead Toxicology. Acta Medica; 46 (2); pp. 65-72

Smith JB, Mangkoewidjojo S, 1988. Pemeliharaan, Pembiakan dan Penggunaan Hewan Percobaan di Daerah Tropis. Jakarta : UI-Press, hal. 37-57.

Soeparto P, 2002. Etik Penelitian. Universitas Airlangga, Surabaya.

Sri Wahyuni, 1998. Tesis: Pengaruh Timbal Asetat Terhadap Gambaran Histologis Tubulus Kontortus Proksimalis, Tubulus Kontortus Distalis dan Glomerulus Ginjal Mencit.

Steel RGD, Torrie JH, 1991. Prinsip dan Prosedur Statistik. PT Gramedia Pustaka Utama. Jakarta. hal. 209-220, 168-205

Tomczok J, Grzybek H, Sliwa W, Panz B. 1988. Ultrastructural Aspect of The Small Intestinal Lead Toxicology: Surface Ultrastructure of The Small Intestine Mucosa in Rats With Lead Acetate Poisoning. Department of Electron Microscopy, Silesian Academy of Medicine, Katowice, Poland. Exp.Pathol. Vol. 35 (1). pp. 49-55

Thompson M, 20 Juli 1993, 08:13:30 GMT. LD100's for Various Substances. Marsthom@qedbbs.com

Unknown: Jejunum. @ www.gicare.com/pated/eidunmjm.htm

Unknown: Jejunum Microscopic Structure. @ www.science.nhmccd.edu/biol/digestive/jejunum.htm

Unknown: Lead Poisoning. 2005. Wikipedia, the free encyclopedia

Unknown: Vili and Crypt in The Jejunum. @ courseweb.edteched.uottawa.ca/medicine-histology/English/Gastrointestinal/Stomach30.htm

Unknown: The Jejunum and Ileum. @ www.geocities.com/medinotes/jejunum_and_ileum.htm

Unknown: Lead Poisoning. Medline Plus. US National Library. @
www.nlm.nih.gov/medlineplus/leadpoisoning.html

Unknown: Lead Contamination in The Home. @ ohioline.osu.edu/hyg-fact/5000/5008.html

Unknown: Lead (Timbal) – Chemical Properties, Health and Environmental Effect. @
www.lenntech.com/Periodic-chart-elements/Timbal-en.htm

Walker EM Jr, Stone A, Milligan LB, Gale GR, Atkins LM, Smith AB, Jones MM, Singh PK, Basinger MA. 1992. Mobilization of Lead in Mice By Administration of Monoalkyl Esters of Meso 2,3-Dimercaptosuccinic Acid. *Toxicol.* Vol. 76 (1). pp. 79-87

Werner Kahle, Helmuht Leonhardt, Werner Platzer. 1998. *Alat-Alat Dalam*. Penerbit Hipokrates. Jilid 2. hal. 218-225

Zainudin M, 1998. *Metodologi Penelitian*. Universitas Airlangga Surabaya. hal. 56-80

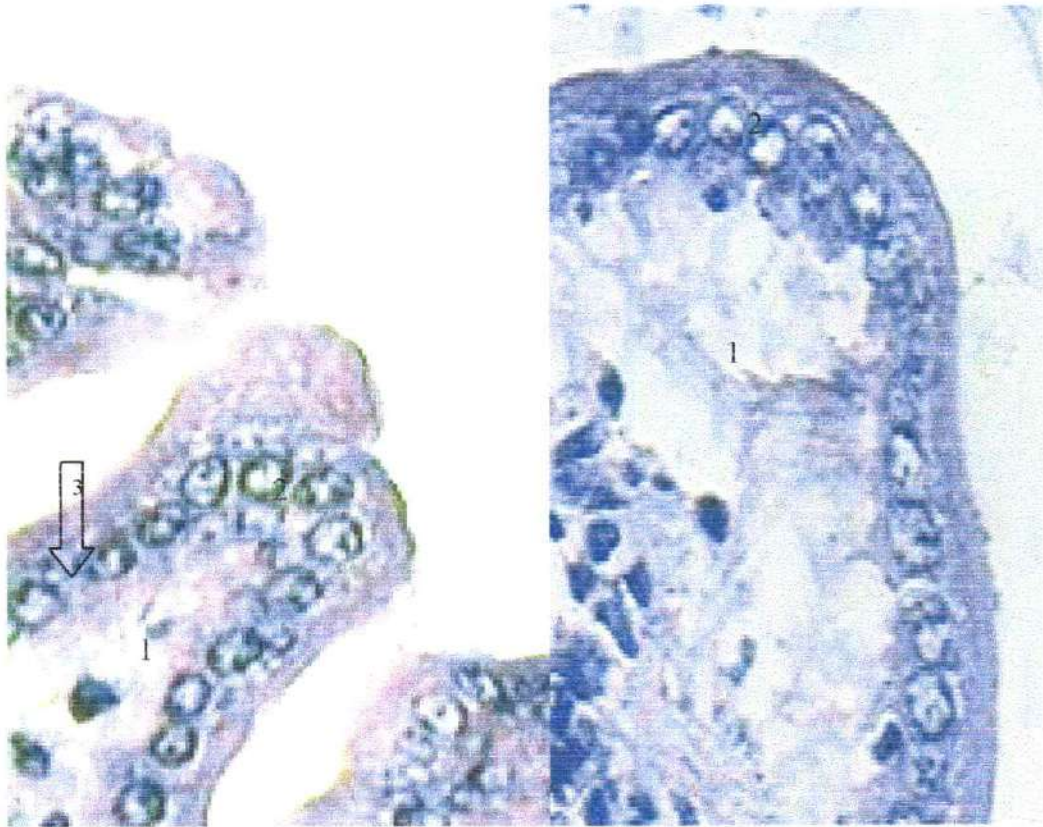
Lampiran 1. Jadwal Kegiatan

Kegiatan	BULAN (2004/2005)											
	Okt	Nop	Des	Jan	Pebr	Maret	April	Mei	Juni	Juli		
1. Studi Kepustakaan	x	x	x									
2. Pembuatan Proposal			x	x								
3. Konsultasi Proposal			x	x								
4. Persiapan Ujian Proposal				x	x							
5. Ujian Proposal						x						
6. Persiapan Penelitian						x						
7. Pelaksanaan Penelitian							x					
8. Pembuatan Laporan Penelitian								x				
9. Pembahasan Hasil dan Konsultasi									x			
10. Persiapan Ujian Tesis										x		
11. Ujian Tesis											x	
12. Perbaikan dan Penyerahan Hasil Tesis												x

Lampiran 2. Biaya Penelitian

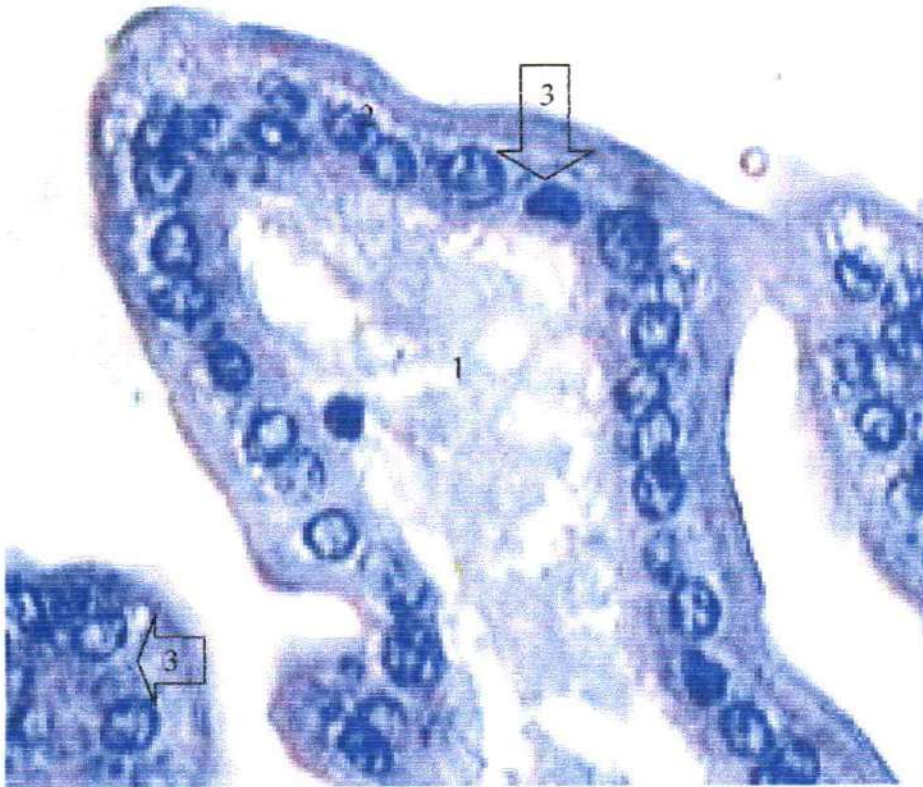
1. Mencit, perawatan, makanan dan kandang	Rp. 2.000.000,00
2. Pembuatan sediaan histologi dan pewarnaan	Rp. 1.500.000,00
3. Penyusunan laporan	<u>Rp. 2.500.000,00</u>
Jumlah	Rp. 6.000.000,00

Lampiran 3. Gambaran Histologis Epitel Jejunum Mencit, kontrol, 400x, HE



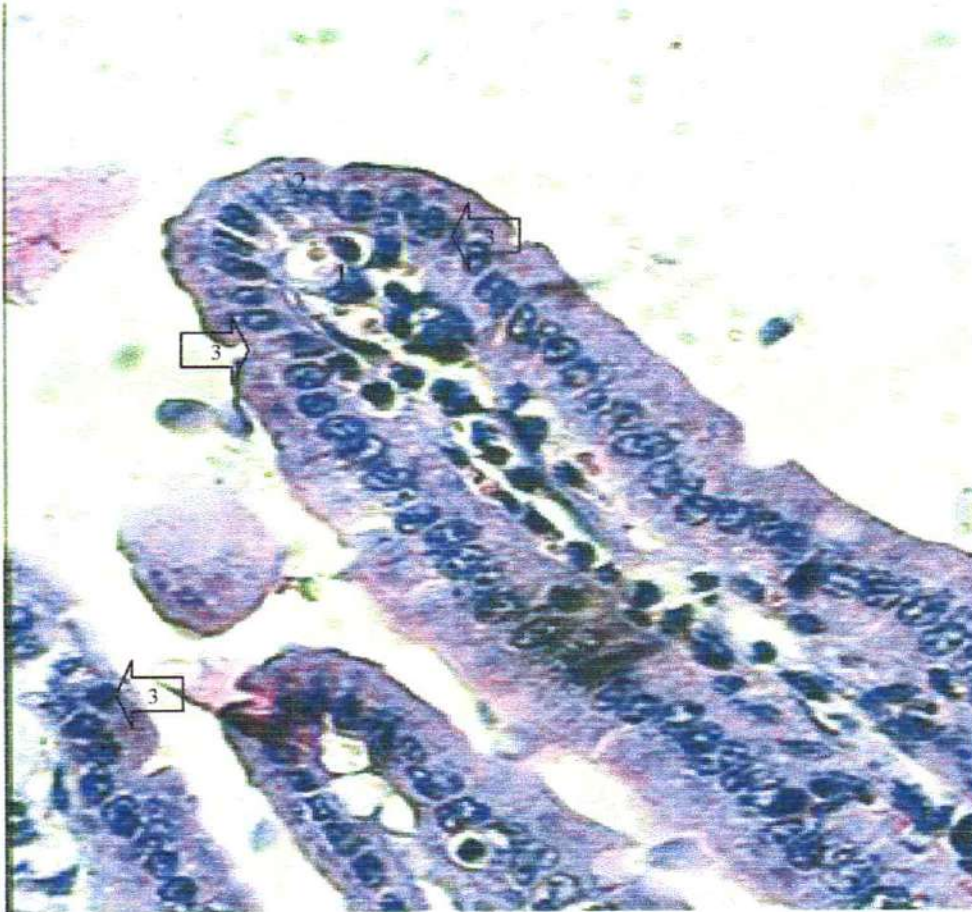
1. Lamina Propria
2. Epitel Selapis Silindris Berstriated Border
3. Nekrosis Epitel

**Lampiran 4. Gambaran Histologis Epitel Jejunum Mencit, 25 mg/kg BB, 400x,
HE**



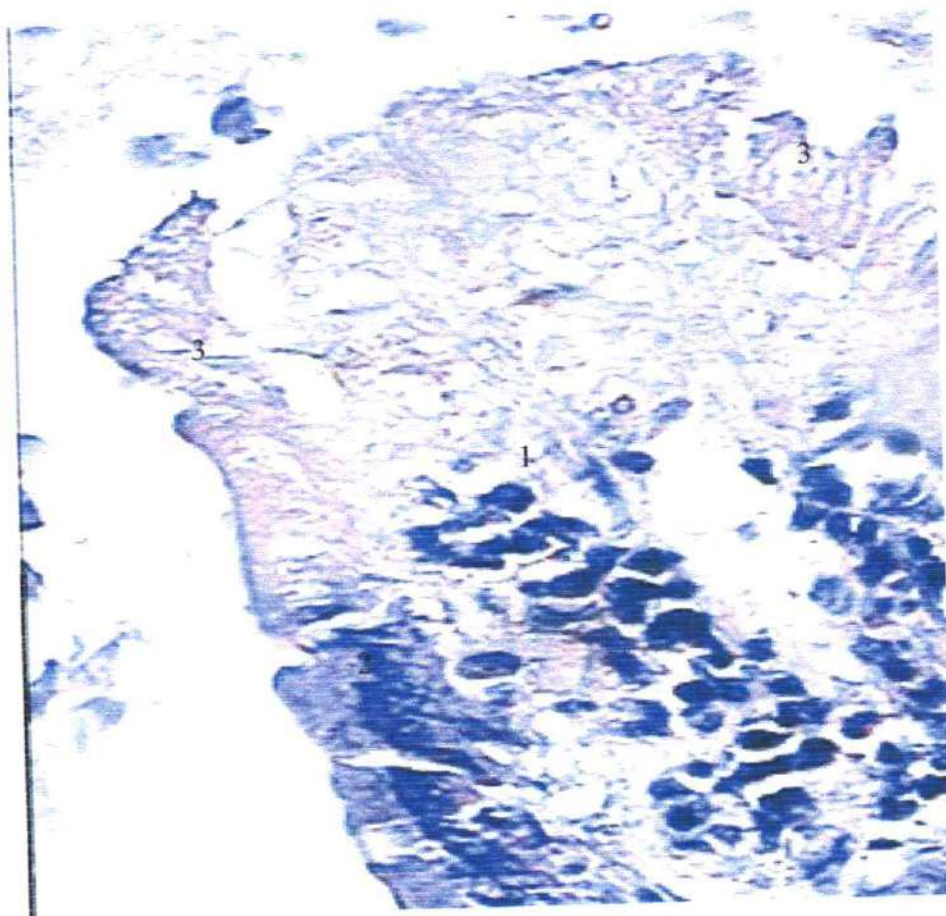
- 1. Lamina Propria**
- 2. Epitel Selapis Silindris Berstriated Border**
- 3. Nekrosis Epitel**

**Lampiran 5. Gambaran Histologis Epitel Jejunum Mencit, 50 mg/kg BB, 400x,
HE**



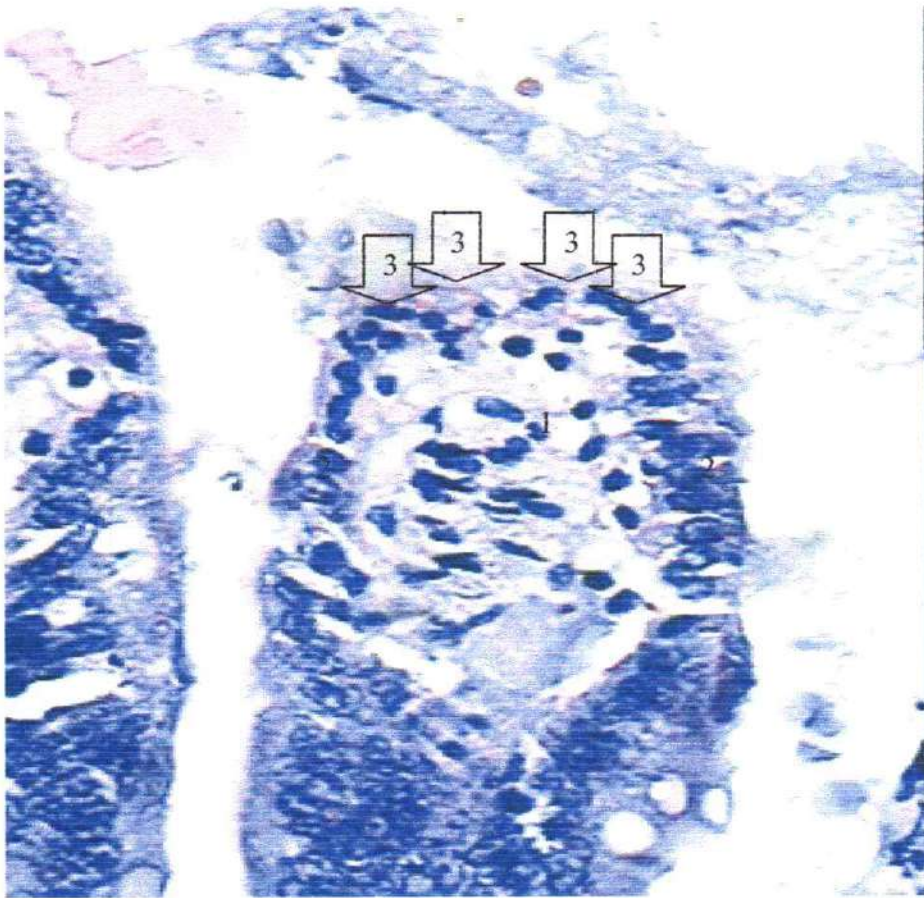
- 1. Lamina Propria
- 2. Epitel Selapis Silindris Berstriated Border
- 3. Nekrosis Epitel

**Lampiran 6. Gambaran Histologis Epitel Jejunum Mencit, 75 mg/kg BB, 400x,
HE**



- 1. Lamina Propria
- 2. Epitel Selapis Silindris Berstriated Border
- 3. Nekrosis Epitel

**Lampiran 7. Gambaran Histologis Epitel Jejunum Mencit, 100 mg/kg BB, 400x,
HE**



1. Lamina Propria
2. Epitel Selapis Silindris Berstriated Border
3. Nekrosis Epitel