

## Efek Pemberian Vitamin C terhadap Gambaran Histopatologi Hati Tikus Wistar yang Terpapar Timbal Asetat

Arifuddin<sup>1</sup>, Aswiyanti Asri<sup>2</sup>, Elmatris<sup>3</sup>

### Abstrak

Paparan timbal asetat dapat menyebabkan kerusakan sel hati dan menurunkan aktivitas enzim yang bekerja sebagai antioksidan esensial dalam tubuh. Vitamin C merupakan senyawa alami yang bersifat antioksidan kuat dan pengikat radikal bebas. Tujuan penelitian ini adalah menentukan efek pemberian vitamin C terhadap gambaran histopatologi hati tikus wistar yang terpapar plumbum asetat dan dilakukan di laboratorium Fakultas Farmasi dan laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Penelitian ini dilakukan pada 28 ekor tikus wistar jantan, berumur 3 bulan, berat badan  $\pm$  200 gr. Didapatkan bahwa pada pemaparan timbal 50 mg/kgBB/hari selama 4 minggu meningkatkan skor Manja Roenigk hati tikus wistar. Penambahan vitamin C 50 mg/kgBB/hari dan 75 mg/kgBB/hari pada tikus yang terpapar timbal asetat menunjukkan penurunan skor Manja Roenigk pada hati tikus wistar. Berdasarkan uji t berpasangan ternyata tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara skor Manja Roenigk yang tidak terpapar dan terpapar timbal asetat ( $p = 0,501$ ). Berdasarkan uji one way Anova terdapat pengaruh yang signifikan vitamin C terhadap gambaran histopatologi hati tikus wistar ( $p = 0,000$ ). Secara statistik pemberian kedua dosis vitamin C ini tidak memberikan perbedaan yang bermakna ( $p = 0,379$ ). Kesimpulan penelitian ini adalah terdapat pengaruh proteksi vitamin C terhadap mikroskopis hati tikus wistar yang telah terpapar timbal asetat.

**Kata kunci:** Timbal Asetat, Gambaran Histopatologi Hati, Vitamin C, Plumbum Asetat, Manja Roenigk

### Abstract

*Exposure of lead acetate can caused cell injury in liver and decrease activity of enzyme which works as essential antioxidant in body. Vitamin C is a natural compound as potent antioxidant and free radical binding. The objective of this study was to determine the effect of vitamin C on liver histopathology in exposed lead acetate wistar rats. This research was conducted at Pharmacy Laboratory and Pathology laboratory, Faculty of Medicine, Andalas University. The study performed on 28 male Wistar rats, 3 months old, body weight 200 g. It was found that 50 mg/kgBW/day of lead exposure for 4 weeks increased Manja Roenigk's grading of wistar rat's liver. Administration of vitamin C 50 mg/kgBW/day and 75 mg/kgBB/day to rat which exposed to lead acetate showed decrease in score of Manja Roenigk on wistar rat's liver. Based on paired sample t test was not significant difference score of Manja Roenigk between unexposed and exposed lead acetate ( $p = 0.501$ ). Based on one way Anova test was found a significant effect of vitamin C to histopathology of wistar rat's liver ( $p = 0.000$ ). Statistically administration of both dose vitamin C did not give significant difference ( $p = 0.379$ ). The conclusion of this study show there is the effect of protection from administration of vitamin C to microscopic Wistar rat liver which exposed to lead acetate*

**Keywords:** lead acetate, histopathology of liver, vitamin C, plumbum acetate, Manja Roenigk

**Affiliasi penulis:** 1. Pendidikan Dokter FK UNAND (Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas Padang), 2. Bagian Patologi Anatomi FK UNAND, 3. Bagian Kimia FK UNAND.

**Korespondensi:** Arifuddin, Email : arifuddinr@yahoo.com, Telp: 0852-7271-1002

### PENDAHULUAN

Salah satu logam berat berbahaya yang sering kita temui adalah timbal. Timbal (Plumbum /Pb) merupakan salah satu logam berat yang tersebar luas dibanding kebanyakan logam toksik lainnya. Jenis

logam ini mencemari lingkungan terutama berasal dari gas buangan kendaraan bermotor. Timbal adalah bahan aditif pada bensin dalam bentuk timbal organik. (contoh: Tetra Etil-Pb dan Tetra Metil Pb). Penambahan ini bertujuan untuk menghasilkan pembakaran yang baik dan meningkatkan efisiensi bahan bakar motor.<sup>1</sup>

Hasil tes darah yang dilakukan Badan Pengendalian Dampak Lingkungan Daerah (Bapedalda) provinsi Jawa Timur dan Balai Laboratorium Kesehatan (BLK) Surabaya pada bulan Juni 2001 menunjukkan bahwa dari 85 orang yang dites darahnya, sebanyak 45 orang atau 50% lebih mempunyai kadar timbal yang tinggi di dalam darahnya. Angka pencemaran paling tinggi adalah pada anak jalanan, yaitu 600 µg/l darah hingga 680 µg/l darah. Batas normal timbal dalam darah adalah 400 µg/l darah.<sup>2</sup>

Banyak logam berat, termasuk timbal (Pb) yang diketahui dapat menginduksi produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang berlebihan dan mengakibatkan stress oksidatif di tingkat sel. ROS adalah produk sampingan dari reaksi degeneratif di berbagai jaringan, yang akan mempengaruhi metabolisme regular melalui merusak komponen selular yaitu membrane sel, protein dan DNA. Hal inilah yang diperkirakan menjadi faktor yang paling dominan untuk menyebabkan cedera dan menyebabkan kerusakan ditingkat selular.<sup>3</sup>

Paparan timbal juga telah terbukti berhubungan dengan kerusakan DNA. Ada korelasi yang signifikan antara kerusakan DNA dan peningkatan produksi ROS serta penurunan tingkat *glutathione* dalam limfosit, mengarah pada stres oksidatif sebagai penyebab terhadap respon tertentu. Kerusakan DNA juga diamati dalam model tikus percobaan inhalasi timbal. Paparan timbal asetat 6,8 g/m<sup>3</sup> selama 60 menit menyebabkan kerusakan DNA pada hati dan paru. Pada induksi selanjutnya menyebabkan kerusakan DNA pada epitel hidung, seluruh darah, ginjal, sumsum tulang dan otak. Secara umum, kerusakan DNA dalam paru-paru, hati dan ginjal berkorelasi dengan panjang paparan dan konsentrasi timbal dalam jaringan.<sup>4</sup>

Sifat timbal yang toksik dan akumulatif ini dapat menyebabkan gangguan di organ tubuh. Timbal dapat mengendap di jaringan organ dan menimbulkan

gangguan di organ tersebut. Salah satunya adalah hati yang merupakan organ dengan laju metabolisme yang tinggi pada tubuh manusia, saling memberikan substrat dan energi dari satu sistem metabolisme ke sistem yang lain, mengolah dan menyintesis berbagai zat yang diangkut ke daerah tubuh lainnya.<sup>5</sup>

Timbal organik dapat menyebabkan efek toksik pada hati dan ginjal tikus. Pada penelitian tersebut didapatkan gambaran makroskopis hati dan ginjal tampak pucat dan sedikit kekuningan pada tikus kelompok perlakuan yang diberikan trietil plumbum asetat dengan dosis 0,5 mg/kgBB/oral/hari sejak minggu ke-6 sampai minggu ke-10. Jaringan tubuh yang lain termasuk sumsum tulang terlihat normal.<sup>6</sup>

Patogenesis toksisitas plumbum asetat merupakan multifaktor yaitu plumbum secara langsung mempengaruhi aktifitas enzim, menghambat absorpsi mineral runtuhan, mengikat sintesa struktur protein, merubah homeostatis kalsium dan menurunkan zat antioksidan tubuh.<sup>7</sup>

Akibat penurunan zat antioksidan dalam tubuh tersebut, diperlukan asupan antioksidan yang dapat meningkatkan kadar antioksidan dalam tubuh. Vitamin C (*L-Ascorbic Acid*) merupakan senyawa alami yang bersifat antioksidan kuat dan pengikat radikal bebas namun bukan bersifat enzimatis. Senyawa ini umumnya hanya dapat disintesis oleh tanaman. Manusia tidak mampu menyintesis senyawa ini. Ketidakmampuan ini menyebabkan manusia umumnya dapat menderita penyakit yang disebut hipoaskorbemia dan dalam keadaan parah akan menimbulkan skorbut yang fatal. Kepentingan senyawa ini bagi manusia salah satunya ternyata berdasarkan kemampuannya mengikat zat-zat radikal superoksida dan radikal hidroksil juga bereaksi langsung pada hidrogen peroksida, oleh karena itu vitamin C dapat mencegah radikal bebas bersifat toksik yang menyebabkan polusi. Banyak penelitian yang telah menunjukkan bahwa vitamin C sangat bermanfaat bagi pencegahan dan pengobatan penyakit antara lain : menurunkan tekanan darah dan kolesterol, mencegah terjadinya resiko serangan jantung, bekerja sebagai antioksidan dalam pengobatan asma, melindungi sistem imun dalam melawan virus dan berbagai macam manfaat lainnya yang masih perlu diteliti kembali.<sup>1</sup>

## METODE

Jenis penelitian yang dilakukan adalah penelitian eksperimental (*true experimental research*) dengan pendekatan *posttest only control group design* untuk mengetahui efek vitamin C terhadap gambaran mikroskopis hati tikus Wistar yang terpapar ion plumbum. Subjek penelitian adalah tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) berjenis kelamin jantan berjumlah sebanyak 28 ekor berdasarkan kriteria inklusi (sampel penelitian) dan kriteria eksklusi (tikus sakit atau mati).

Hewan percobaan diberikan perlakuan sesuai kelompok masing masing. Plumbum asetat diberikan dalam bentuk serbuk yang dilarutkan dalam aquadest, kemudian diberikan secara oral menggunakan spuit 1 cc. Vitamin C diberikan dalam bentuk serbuk yang dimasukkan langsung ke dalam lambung tikus melalui oral menggunakan jarum *gavage*.

Setelah 5 minggu perlakuan, maka dilakukan pembedahan laparotomi untuk mengambil hati pada masing-masing kelompok hewan percobaan dan jaringan difiksasi di kaca preparat. Setiap preparat diamati menggunakan mikroskop dengan perbesaran 400x dalam lima lapangan pandang dan dilakukan penghitungan jumlah sel normal, jumlah sel yang mengalami degenerasi parenkimatosia, jumlah sel yang mengalami degenerasi hidropik dan jumlah sel yang mengalami nekrosis. Jumlah masing masing kelompok sel tersebut dicari reratanya untuk dikalikan dengan skor *Manja Roenigk*. Hasil skor tersebut dijumlahkan dan didapatkan skor kerusakan *Manja Roenigk* untuk satu ekor tikus.

Analisis data dilakukan secara komputerisasi melalui uji parametrik, yaitu uji t dan uji *one-way ANOVA*.

## HASIL

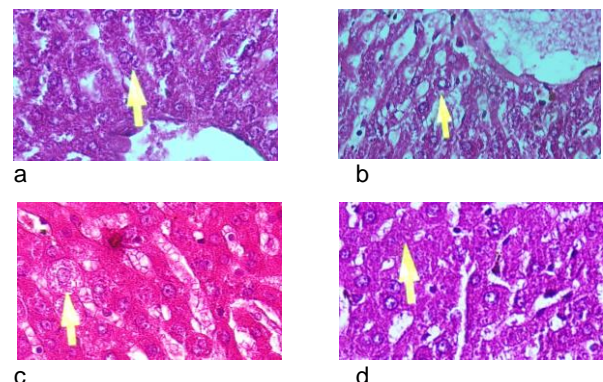
**Tabel 1.** Kriteria penilaian *Manja Roenigk*

| Tingkat Kerusakan         | Skor<br><i>Manja Roenigk</i> |
|---------------------------|------------------------------|
| Normal                    | 1                            |
| Degenerasi Parenkimatosia | 2                            |
| Degenerasi Hidropik       | 3                            |
| Nekrosis                  | 4                            |

Pada penelitian ini, hewan coba dibagi menjadi empat kelompok, yaitu kontrol negatif (K-), kontrol positif (K+), perlakuan satu (P1) dan Perlakuan dua

(P2). Pada setiap kelompok, jumlah tikus percobaan (n) adalah enam ekor tikus. Kelompok K- adalah kelompok tikus percobaan tanpa pemberian plumbum asetat dan vitamin C. Kelompok K+ adalah kelompok tikus percobaan dengan pemberian plumbum asetat dengan dosis 50mg/kgbb/hari tanpa intervensi pemberian vitamin C. Kelompok P1 merupakan kelompok tikus percobaan dengan pemberian plumbum asetat dengan dosis yang sama dan intervensi pemberian vitamin C dengan dosis 50mg/kgbb/hari. Kelompok P2 merupakan kelompok tikus percobaan yang diberikan plumbum asetat dengan dosis sama dan intervensi pemberian vitamin C dengan dosis 75 mg/kgbb/hari.

Setelah perlakuan selama empat minggu tikus percobaan dibedah dan diambil hatinya untuk pemeriksaan mikroskopis. Pada penelitian ini dinilai seberapa besar efektivitas vitamin C terhadap kerusakan sel hati dengan mengelompokkan sel pada setiap jaringan tersebut ke dalam 4 kelompok yaitu sel normal, degenerasi parenkimatosia, degenerasi hidropik, dan nekrosis.



**Gambar 1.** Gambaran Histopatologi sel hati tikus wistar, gambaran normal (a), gambaran degenerasi parenkimatosia (b), gambaran degenerasi hidropik (c) dan gambaran nekrosis (d)

Didapatkan hasil bahwa pada preparat jaringan hati hewan coba K-1 dan P1.6 tidak dapat dinilai diakibatkan rusaknya jaringan hati. Uji normalitas data menunjukkan data tidak normal karena terdapat data yang berbeda secara ekstrim yaitu pada K-3, K+1 dan K+5 ( $p < 0,05$ ) maka kelima data tersebut tidak diikutsertakan dalam uji analisis statistik.

Pada penelitian ini dilihat apakah sel hati normal atau abnormal, sedangkan rata-rata skor

kerusakan sel hati menurut *Manja Roenigk* pada kelompok yang tidak terpapar plumbum asetat (K-) dan kelompok yang terpapar plumbum asetat (K+) sebagai berikut.

**Tabel 2.** Gambaran mikroskopis hati tikus Wistar yang terpapar plumbum asetat dengan yang tidak terpapar plumbum asetat.

|    | 1 | 2   | 3   | 4   | 5   | 6   | Rata-rata |
|----|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----------|
| K- | - | 430 | -   | 535 | 620 | 675 | 565       |
| K+ | - | 755 | 596 | 645 | -   | 550 | 635.5     |

Berdasarkan Tabel 2, didapatkan bahwa terjadi rata-rata peningkatan skor kerusakan *Manja Roenigk* karena pemaparan plumbum asetat dengan dosis 50 mg/kgBB/hari.

Secara statistik dengan uji t sampel berpasangan memperlihatkan tidak terdapat perbedaan kerusakan secara struktural susunan hati tikus wistar tidak terpapar dengan yang terpapar dengan nilai signifikannya  $p = 0,501$  atau  $p > 0,05$ .

Preparat sampel dibandingkan antara kelompok yang diberikan plumbum asetat 50 mg/kgBB/hari (K+), kelompok yang diintervensi dengan vitamin C dengan dosis 50 mg/kgBB/hari (P1) dan kelompok yang diintervensi vitamin C dengan dosis 75 mg/kgBB/hari (P2). Derajat kerusakan dinilai berdasarkan kriteria *Manja Roenigk*.

**Tabel 3.** Efektivitas vitamin C dengan dosis 50 mg/kgbb/hari dan 75 mg/kgbb/hari sebagai antioksidan radikal bebas terhadap struktur mikroskopis hati tikus Wistar yang terpapar plumbum asetat.

|    | 1   | 2   | 3   | 4   | 5   | 6   | Rata-rata |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----------|
| K+ | -   | 755 | 596 | 645 | -   | 550 | 635.5     |
| P1 | 440 | 232 | 265 | 228 | 170 | -   | 267       |
| P2 | 189 | 214 | 228 | 216 | 262 | 221 | 221.7     |

Berdasarkan Tabel 3, terlihat bahwa terdapat penurunan skor kerusakan *Manja Roenigk*. Hal ini menunjukkan bahwa dengan pemberian vitamin C dapat memberikan perbaikan pada kerusakan jaringan hati yang terpapar plumbum asetat.

Pada analisis data dengan uji *one way Anova*, hasil pengukuran skor *Manja Roenigk* diperoleh nilai

signifikannya  $p = 0,000$  atau  $p < 0,05$ , sehingga dapat dikatakan bahwa terdapat efek pemberian vitamin C 50 mg/kgBB/hari dan 75 mg/kgBB/hari terhadap gambaran mikroskopis hati tikus wistar yang terpapar plumbum asetat 50 mg/kgBB/hari.

Analisis data dengan uji *post-hoc* didapatkan hasil bahwa terdapat efek vitamin C 50 mg/kgBB/hari dan 75 mg/kgBB/hari terhadap kelompok yang terpapar plumbum asetat 50 mg/kgBB/hari yang signifikan dengan nilai  $p = 0.000$  atau  $p < 0,05$

## PEMBAHASAN

Pada Tabel 2 dapat dilihat bahwa terdapat peningkatan skor *Manja Roenigk* yang mewakili derajat kerusakan jaringan hati pada kelompok yang terpapar plumbum asetat dengan dosis 50 mg/kgBB/hari. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pada pemaparan plumbum dengan dosis 10 mg/hari dengan durasi pemaparan 14 hari telah terjadi peningkatan degenerasi dan nekrosis sel hati tikus wistar.<sup>8</sup>

Hasil statistik menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna terhadap struktur mikroskopis hati tikus wistar yang terpapar ( $p = 0,501$ ). Pada semua preparat yang diteliti, hampir pada semua preparat ditemukan semua jenis sel yang terdapat pada skoring *Manja Roenigk*. Hal ini kemungkinan terjadi akibat dosis yang rendah dan waktu pemaparan plumbum pada hewan coba yang belum cukup memberikan dampak yang berarti.

Hal ini didukung pada penelitian terdahulu bahwa paparan plumbum asetat dengan dosis 2500 mg/kgBB menyebabkan keracunan pada manusia dalam waktu 3 tahun. Dosis keseimbangan manusia 600 mg/kgBB, namun dosis yang dapat menyebabkan efek toksik pada tikus yaitu sebanyak 100 mg/KgBB.<sup>9</sup>

Pada pemaparan plumbum asetat dapat meningkatkan kadar ROS dan menekan kadar antioksidan esensial dalam tubuh. Secara seluler, sel akan dilindungi dengan mekanisme pertahanan berbagai macam antioksidan dengan fungsi yang berbeda. Ketika terdapat ROS di tingkat seluler akan mengaktifkan mekanisme pertahanan tersebut dan timbullah stress oksidatif atau *cell injury*, yang apabila berkembang lebih lanjut akan menuju ke sebuah perjalanan penyakit.<sup>3</sup>

Penelitian sebelumnya telah menunjukkan kerusakan sel hati akibat paparan plumbum asetat. Dosis plumbum asetat yang lebih tinggi yakni sebesar 3g/l akan mengakibatkan akumulasi plumbum dalam darah dan jaringan hati. Kemudian memberikan dampak secara struktural yakni hilangnya struktur sel hati yang tersusun berbentuk untaian tali. Pada paparan plumbum juga mengakibatkan perubahan histologis pada jaringan hati termasuk sel yang nekrosis dengan vakuolisasi dan pembengkakan sel, inti piknotik dan dilatasi vena sentral dan sinusoid.<sup>3</sup>

Hasil analisis data pada penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat efek proteksi vitamin C secara signifikan ( $p < 0,05$ ) terhadap kerusakan sel hati akibat induksi plumbum asetat. Pemberian vitamin C secara signifikan ( $p < 0,05$ ) dapat menurunkan kadar enzim transaminase bila dibandingkan dengan kelompok yang hanya diberikan plumbum asetat.<sup>10</sup>

Pemberian vitamin C pada mencit dengan dosis 0,2 mg/g BB secara oral selama 36 hari sudah dapat berperan sebagai antioksidan untuk menetralkan atau melindungi efek senyawa radikal bebas yang dapat ditimbulkan oleh senyawa plumbum asetat 0,1% yang ditandai dengan penurunan kadar MDA di dalam sekresi epididimis.<sup>1</sup>

Pada uji post-hoc ditemukan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ) antara kelompok yang terpapar plumbum (K+) dan kelompok yang diintervensi dengan vitamin C (P1 dan P2). Vitamin C dapat memberikan dampak perbaikan terhadap struktur fungsional hepatosit yang telah terpapar radikal bebas, yaitu plumbum. Vitamin C juga diketahui dapat menurunkan akumulasi plumbum dalam jaringan hati.<sup>3</sup>

Pada uji *Post-Hoc* tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara kelompok P1 dan kelompok P2 ( $p > 0,05$ ). Pemberian dosis 50 mg/kgBB dan 75 mg/kgBB adalah sama efektifnya dalam memperbaiki kerusakan struktural jaringan hati. Hal ini dapat terjadi akibat durasi pemberian vitamin C yang belum memberikan perbaikan jaringan yang signifikan.

Dosis 500 mg/kgBB vitamin C, tikus yang terpapar plumbum asetat dominan menunjukkan adanya perbaikan histopatologi menuju struktur normal.<sup>3</sup>

Penelitian efek pemberian vitamin C terhadap gambaran histopatologi hati tikus wistar yang terpapar timbal asetat ini telah dilakukan sesuai dengan prosedur yang seharusnya, namun masih terdapat beberapa keterbatasan penelitian.

Keterbatasan tersebut adalah dosis dan waktu pemaparan plumbum yang masih belum memberikan perubahan yang berarti pada pengamatan mikroskopis. Meskipun penelitian ini memiliki keterbatasan, namun diharapkan penelitian ini dapat memberikan manfaat untuk mengetahui efektivitas proteksi vitamin c dan dampak radikal bebas plumbum asetat.

## KESIMPULAN

Pemaparan plumbum asetat dengan dosis 50 mg/kgBB/hari dapat menimbulkan kerusakan pada tingkat seluler yang dapat dilihat menggunakan kenaikan skor *Manja Roenigk*. Namun secara statistik dengan uji T sampel berpasangan menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna.

Pemberian vitamin C dengan dosis 50 mg/kgBB/hari sudah memberikan efek proteksi terhadap kerusakan akibat induksi radikal bebas berupa plumbum asetat dengan dosis 50 mg/kgBB/hari selama 4 minggu.

Pemberian vitamin C dengan dosis 50 mg/kgBB/hari dan pemberian vitamin C dengan dosis 75 mg/kgBB/hari belum memperlihatkan perbedaan yang bermakna.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Fauzi TM. Pengaruh pemberian timbal asetat dan vitamin C terhadap kadar malondialdehyde dan kualitas spermatozoa di dalam sekresi epididimis mencit albino (*Mus musculus L*) strain BALB/C.(tesis). Medan: Universitas Sumatra Utara. 2008.
2. Naria E. Mewaspada dampak bahan pencemar timbal (Pb) di lingkungan terhadap kesehatan. Bagian Kesehatan Lingkungan Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Sumatera Utara. 2005;17(4):66-71.



3. Hamadouche NA, Miloud S, Abdelkader A. Beneficial effect administration of vitamin C in amelioration of lead hepatotoxicity. *Departement of Biology University Essenia*. 2012;4(3):07-13.
4. Abadin H, Ashizawa A, Stevens YW, *et al*. Toxicology profile for lead. Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 2007 (diunduh 23 April 2014) .Tersedia dari: URL: HYPERLINK <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK158764/>
5. Guyton AC, Hall E. Buku ajar fisiologi kedokteran. Terjemahan. Jakarta: EGC, 2008.
6. Hariono B. Effect of organic lead administration in rats (*rattus norvegicus*). *J.SainVet*. 2006; 24(1): 125-34.
7. Doloksaribu B. Pengaruh proteksi vitamin C terhadap kadar ureum dan gambaran histopatologi ginjal mencit yang dipapar plumbum (tesis). Medan: Program Pascasarjana Universitas Sumatera Utara; 2008.
8. Suprijono A, Chodidjah, Shaher B. Pengaruh pemberian timbal (Pb) Per oral terhadap gambaran histopatologi hepar. *Majalah Ilmiah Sultan Agung*. 2011;49(123):1-12.
9. Putra ST, Musta'lina S, Soehadi K. The influence of Pb asetate toward the decrease of imunological mucosal system within mus musculus BALB/C intenstine. *Folia Medica Indonesiana*. 2000; 36: 12-8.
10. Syahrizal D. Pengaruh proteksi vitamin C terhadap enzim transaminase dan gambaran histopatologis hati mencit yang dipapar plumbum (tesis). Medan: Program Pascasarjana Universitas Sumatera Utara; 2008.