

## Dampak Plumbum Dosis Tunggal Terhadap Gambaran Sel Hati pada Mencit (*Mus musculus L.*)

Yanti Rosita

Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang

### Abstrak

Fungsi utama hati untuk metabolisme dan detoksikasi serta ekskresi beberapa obat dan senyawa toksik. Setelah paparan akut, toksikan dapat mengakibatkan berbagai jenis kerusakan hati seperti perlemakan hati dan nekrosis hati. Plumbum dilaporkan dapat menyebabkan nekrosis pada sel hati. Penelitian ini bertujuan untuk menilai dampak pemberian plumbum dosis tunggal terhadap struktur hati mencit (*Mus musculus L.*). Penelitian dilakukan terhadap 30 ekor mencit (*Mus musculus L.*) Albino Swiss Webster jantan usia 12-14 minggu, yang dibagi atas 5 kelompok, 1 kelompok kontrol dan 4 kelompok perlakuan. Kelompok perlakuan diberikan  $Pb(NO_3)_2$  dosis tunggal 60 mg/kgBB secara intraperitoneal, kemudian dilakukan pemeriksaan hati masing-masing pada hari ke 1, ke 5, ke 10 dan ke 15 setelah pemberian. Pemeriksaan hati dilakukan dengan membuat preparat histologik menggunakan pewarnaan HE. Hasil penelitian menunjukkan, terdapat perbedaan bermakna jumlah nekrosis sel hati kelompok kontrol dengan perlakuan hari ke 1, ke 5 ke 10 dan ke 15 setelah pemberian  $Pb(NO_3)_2$  ( $p < 0,01$ ). Disimpulkan bahwa pemberian  $Pb(NO_3)_2$  dosis tunggal 60 mg/kgBB menyebabkan nekrosis pada sel hati mulai pada hari ke 1 setelah pemberian, makin meningkat pada hari ke 5 sampai ke 10 dan tetap tinggi pada hari ke 15.

**Kata kunci:** Plumbum nitrat, nekrosis hati, toksikan

### Abstract

The main function of the liver are to metabolize, detoxification and excrete drug and toxic substances. Severely exposures to toxicants may be caused liver damage such as fatty liver and cell necrosis. Lead was reported to be responsible for liver cell necrosis. The purpose of this research is to asses the effect of a single dosage administration of lead to *Mus musculus L.*'s liver structure. The research was conducted on 30 males *Mus musculus L.* (Albino Swiss Webster) aged 12-14 weeks which are divided in to five groups, 1 group as control group and 4 groups as treatment groups. The treatment groups were administrated intraperitoneally with single dosage  $Pb(NO_3)_2$  60mg/kgBW, then each group was observed for liver necrosis cells on day 1, day 5, day 10 and day 15 after  $Pb(NO_3)_2$  administration. Assesment of liver structure was conducted. The result showed that there is a significant difference in the number of liver cell necrosis between control group and treatment groups on day 1, day 5, day 10 and day 15 after  $Pb(NO_3)_2$  administration ( $p < 0,01$ ). Can be summarized that the administration of the single dosage of  $Pb(NO_3)_2$  60mg/kgBW to *Mus musculus L.* may be caused liver cell necrosis starting from day 1 and the necrosis cells increase on day 5 and day 10 after administration.

**Keywords:** Plumbum nitrat, liver necrosis, toxican

Korespondensi= Departemen Anatomi & Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang, Jl. Jend. Ahmad Yani Talang Banten 13 Ulu Palembang  
Telp. 0711-520045 Fax. 0711-516899, e-mail: yantirst@yahoo.com

## Pendahuluan

Hati adalah kelenjar terbesar di dalam tubuh yang terdiri dari lobulus-lobulus, yang masing-masing dengan struktur serupa dan terdiri atas vena sentralis-vena hepatika, saluran sinusoid yang dilapisi oleh endotel vaskuler dan sel-sel kupffer yang merupakan bagian dari sistem limforetikuler. Fungsi hati banyak sekali terutama berhubungan dengan metabolisme tubuh khususnya mengenai pengaruhnya atas makanan dan darah. Hati juga mengubah zat buangan dan bahan beracun sehingga dapat diekskresi ke dalam empedu dan urin.<sup>1</sup>

Hati sering menjadi organ sasaran toksikan. Toksikan dapat menyebabkan berbagai jenis efek toksik pada berbagai organel dalam sel hati sehingga mengakibatkan berbagai jenis kerusakan hati seperti perlemakan hati, nekrosis hati dan sirosis. Nekrosis hati adalah kematian hepatosit, biasanya bersifat akut dan merupakan manifestasi toksik yang berbahaya tapi tidak selalu kritis, karena hati mempunyai kapasitas pertumbuhan kembali yang luar biasa. Kematian sel terjadi bersama dengan pecahnya membran plasma.

Perubahan awal berupa pembengkakan mitokondria progresif dengan kerusakan krista, pembengkakan terjadi pada sitoplasma, penghancuran organel dan inti, dan pecahnya membran plasma.<sup>2</sup> Toksikan yang dapat berpengaruh terhadap jaringan hati antara lain logam berat seperti plumbum, merkuri dan arsen.<sup>3</sup>

Plumbum (Pb) merupakan salah satu logam berat yang diketahui dapat mengumpul di dalam tubuh suatu organisme dan tetap tinggal di dalam tubuh dalam jangka waktu lama sebagai racun yang terakumulasi. Penggunaan Pb dalam keperluan sehari-hari secara langsung atau tidak langsung telah mencemari lingkungan, bahkan di beberapa tempat telah mencemari lingkungan melebihi batas berbahaya bagi kehidupan.<sup>4</sup>

Plumbum banyak digunakan dalam kehidupan sehari-hari antara lain sebagai bahan campuran untuk bensin, pewarna, amunisi, pengisi baterai, industri cat, tinta koran. Bahkan karena sifatnya yang lunak dan kerapatannya yang tinggi Pb digunakan untuk bahan pencampur logam-logam lain.<sup>5</sup>

Orang normal dengan asupan Pb 0.6 mg perhari dalam jangka sangat lama dapat menderita keracunan, sedangkan asupan 3.5 mg perhari keracunan dapat terjadi hanya dalam waktu beberapa bulan. Pada anak dan dewasa normal nilai Pb dalam darah berkisar 0,10 ppm-0,40 ppm. Gejala keracunan Pb jelas terlihat bila kadar dalam darah lebih besar dari 0.8 ppm. Organ-organ tubuh yang merupakan target utama keracunan Pb adalah sistem saraf, sistem reproduksi dan sistem hematopoietik, sedangkan organ-organ target lainnya adalah sistem ginjal, hati dan sistem pencernaan.<sup>6,7</sup>

Daya racun Pb di dalam tubuh diantaranya disebabkan oleh penghambatan enzim oleh ion Pb.

Penghambatan tersebut disebabkan oleh terbentuknya ikatan kuat (ikatan kovalen) antara Pb dengan grup Sulfur (-SH) yang terdapat di dalam, asam amino dari enzim tersebut. Pada toksisitas akut, organ yang menderita kerusakan terutama adalah hati.<sup>7</sup>

Sel hati berbentuk polihedral, dengan 6 permukaan atau lebih dan mempunyai garis tengah kira-kira 20  $\mu\text{m}$  sampai 30  $\mu\text{m}$ . Pada potongan yang diwarnai dengan hematoksilin dan eosin, sitoplasma hepatosit eosinofilik terutama karena adanya mitokondria dalam jumlah besar dan sedikit retikulum endoplasma halus.<sup>1</sup>

Fungsi dasar hati terdiri atas fungsi vaskuler untuk menyimpan dan menyaring darah. Sel Kupffer, makrofag fagositik yang membatasi sinus venosus hati dapat membersihkan darah dari kuman yang berasal dari usus dengan sangat efisien sewaktu darah melewati sinus. Fungsi hati sebagai tempat metabolisme karbohidrat, sehingga organ hati berfungsi mempertahankan kadar glukosa darah. Fungsi spesifik hati dalam metabolisme lemak adalah oksidasi beta asam lemak yang berlangsung cepat di hati, pembentukan sebagian besar lipoprotein, pembentukan kolesterol dan fosfolipid serta pengubahan sejumlah besar karbohidrat dan protein menjadi lemak. Fungsi hati dalam metabolisme protein adalah deaminasi asam amino, pembentukan ureum untuk mengeluarkan senyawa amonia, pembentukan protein plasma dan interkonversi diantara asam amino yang

berbeda. Fungsi metabolik hati yang lain adalah hati dapat menyimpan vitamin seperti vitamin A dan B12.<sup>8</sup>

Hati merupakan tempat pembentukan empedu yang berperan dalam pencernaan. Selain itu, banyak zat diekskresikan ke dalam empedu seperti bilirubin yang kemudian dikeluarkan ke dalam feses. Hati dikenal kemampuannya dalam detoksikasi atau ekskresi berbagai obat dan senyawa toksik dengan cara oksidasi, metilasi dan konjugasi.<sup>9</sup>

Sel hati mengalami pembaharuan yang lambat, tetapi hati mempunyai kemampuan regenerasi yang mengagumkan. Kehilangan jaringan hati akibat kerja zat-zat toksik memacu suatu mekanisme dimana sel-sel hati mulai membelah dan hal ini terus berlangsung sampai perbaikan massa jaringan semula tercapai. Pada tikus, hati dapat meregenerasi kehilangan 75% beratnya dalam 1 bulan. Pada manusia kemampuan ini dapat dikatakan sangat terbatas.<sup>3</sup>

Jaringan hati yang mengalami regenerasi biasanya sama seperti jaringan yang dibuang. Akan tetapi pada kasus kerusakan organ yang terus-menerus atau berulang, terjadi pembentukan jaringan penyambung yang berlebihan bersamaan dengan regenerasi sel hati. Pembentukan jaringan penyambung yang berlebihan ini dapat mengganggu regenerasi dan mengakibatkan keadaan yang dinamakan sirosis.<sup>10</sup>

Sebagai fungsi detoksifikasi, hati terlibat dalam metabolisme senyawa obat dan

toksikan. Beberapa zat biasanya mengalami detoksifikasi, tetapi banyak toksikan yang dapat dibioaktifkan dan menjadi lebih toksik. Toksikan dapat menyebabkan berbagai jenis efek toksik pada berbagai organel sel hati dan mengakibatkan berbagai jenis kerusakan hati. Kerusakan yang tampak tidak hanya tergantung pada bahan toksik tapi juga tergantung pada lamanya paparan. Setelah paparan akut dapat terjadi perlemakan hati (stetosis), nekrosis hati, atau gangguan hepatobilier, sedangkan pada paparan kronis dapat terjadi sirrosis atau perubahan keganasan atau karsinogenesis.<sup>2,3</sup>

Nekrosis hati meliputi kematian hepatosit, nekrosis dapat bersifat fokal (sentral, midzonal, peripheral) atau masif. Sejumlah toksikan dapat menimbulkan nekrosis hati. Perubahan secara biokimia nekrosis hati bersifat kompleks dan berbagai hepatotoksikan menyebabkan nekrosis melalui mekanisme kerja yang berbeda.<sup>11</sup> Hepatotoksikan Plumbum (Pb) menyebabkan nekrosis hati dengan mekanisme mungkin berkonjugasi dengan glutathion. Peran glutathion adalah berikatan dengan metabolik elektrofilik, sehingga dapat mencegah kerusakan sel. Bila dosis plumbum meningkat, kadar glutathion berkurang, akibatnya pengikatan kovalen zat toksik terhadap protein dan lipid meningkat sehingga dapat menyebabkan kerusakan membran sel dan terjadi nekrosis.<sup>5</sup>

Penelitian ini bertujuan untuk menilai dampak pemberian plumbum dosis tunggal

terhadap gambaran histologis jaringan hati pada awal dan beberapa hari pemberian. Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi tentang bahaya plumbum pada hewan, terkait dengan paparannya pada manusia.

## Metode Penelitian

### 1. Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian dilaksanakan selama 4 (empat) bulan di Laboratorium Bagian Biologi Kedokteran dan Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran UNSRI dan Rumah Sakit Mohamad Hoesin Palembang.

### 2. Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan *completed randomize design*. Objek Penelitian adalah ini adalah mencit (*Mus musculus L*) Albino Swiss Webster jantan, dengan umur antara 12-14 minggu dan dengan berat badan antara, 30 – 35 gram.

### 3. Sampel Penelitian

Cara menentukan besar sampel ( $n$ ) penelitian ini merujuk dari penelitian Patricia Pagliara *et al.* (2003),<sup>12</sup> yang menguji efek kerusakan dan kematian sel akibat  $Pb(NO_3)_2$ , dimana SD rata-rata 1,8 dan rata-rata varian 5,333. Berdasarkan perhitungan, jumlah sampel yang diperlukan dalam setiap kelompok dengan kepercayaan 95 % dan ( $\alpha = 0,05$ ) adalah sebanyak 6 ekor mencit.

### 4. Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah: timbangan analitik (Sartorius tipe

H 110), mikroskop (Olympus type CX21 FS2), jarum suntik tuberculine 1 ml (Terumo), jarum suntik 3 cc (Jungrim), sarung tangan, gunting, pinset, baki lilin, gelas ukur 25 cc (Pyrex), pipet tetes, kaca objek, tabung reaksi, mikropipet (Eppendorf), kuvet, alat sentrifuge (IEC USA), mikrotom putar, photometer (Hitachi tipe 4020).

Bahan-bahan yang digunakan adalah: Kristal  $Pb(NO_3)_2$  kemurnian 99,5% (Merck), Larutan NaCl 0.9% (Otsuka), Aquadest steril (Otsuka), Diethylether (KGaA. 64271 Darmstadt Germany), Larutan fiksasi Bouin, Larutan etanol 70%, 80%, 90%, 96% dan 100%, Paraffin, Pewarna Hematoksilin dan Eosin.

### 5. Variabel Penelitian

Variabel dependen: Jumlah nekrosis sel hati pada mencit.

Variabel independen: Senyawa  $Pb(NO_3)_2$  dosis 60 mg/kgBB.

### 6. Prosedur Kerja

#### a. Penyediaan Larutan $Pb(NO_3)_2$

$Pb(NO_3)_2$  yang digunakan berupa serbuk hablur putih yang larut dalam air. Senyawa tersebut dilarutkan dalam aquades. Larutan Plumbum nitrat dengan konsentrasi 100 mg/10 ml dibuat dengan cara melarutkan 159.95 mg  $Pb(NO_3)_2$  dalam 10 ml aquades steril, kemudian dilakukan penghitungan sehingga untuk didapatkan konsentrasi 60 mg/kg BB.

Penentuan dosis 60 mg/kgBB berdasarkan penelitian Zen F. (2003),<sup>13</sup> dimana pemberian dosis 30 mg/kg BB sudah menunjukkan pengaruh pada sistem

reproduksi mencit, sedangkan dosis lebih dari 60 mg/kgBB mencit akan mati dalam beberapa hari.

#### b. Pemberian perlakuan terhadap sampel Pembagian kelompok sampel:

Sebelum diberikan perlakuan mencit dipuaskan dahulu selama 6 jam, setelah itu berat badannya ditimbang. Mencit percobaan dibagi dalam 5 kelompok yang masing-masing terdiri dari 6 ekor mencit. Perlakuan terhadap sampel:

Kelompok 0 diinjeksi secara intraperitoneal dengan aquades steril sebanyak 0.1 ml/10grBB. Kelompok I, II, III dan IV masing-masing diinjeksi  $Pb(NO_3)_2$  secara intraperitoneal dengan dosis 60 mg/kgBB, Masing-masing kelompok mencit akan diperiksa hati setelah dibunuh dengan menggunakan eter.

Kelompok 0 diperiksa hatinya 24 jam setelah disuntik aquades. Kelompok I diperiksa hatinya 24 jam setelah disuntik  $Pb(NO_3)_2$  Kelompok II, III dan IV masing-masing diperiksa hatinya pada hari ke 5, ke 10 dan ke 15 setelah disuntik  $Pb(NO_3)_2$ , Penentuan hari perlakuan ini berdasarkan penelitian Patricia Pagliara *et al.* (2003),<sup>12</sup> dimana secara histologis, perubahan jaringan hati (nekrosis) mulai terjadi peningkatan pada hari pertama dan mulai menurun pada hari ketujuh.

#### Pembuatan Sediaan Histologik:

Hati yang sudah dibersihkan dengan larutan NaCl 0,9% difiksasi dalam larutan Bouin selama 3 hari. Setelah itu, organ didehidrasi dengan etanol konsentrasi 70%.

80%, 90%, 99%, 100%. Selanjutnya dilakukan infiltrasi dan penanaman organ dalam paraffin, kemudian hati disayat secara melintang dengan mikrotom putar dengan ketebalan 5 $\mu$ m. Sayatan diletakkan pada kaca objek yang telah diberi albumin Mayer, selanjutnya dilakukan pewarnaan dengan Hematoksilin dan Eosin (HE).<sup>14</sup>

Pemeriksaan Histopatologi Hati:

Pengamatan histologi hati menggunakan mikroskop dengan pembesaran 400 kali. Pengamatan dilakukan terhadap banyaknya jumlah sel yang nekrosis pada hati, yang dinyatakan dalam persen. Cara penghitungan jumlah sel yang nekrosis dilakukan terhadap 100 sel hati pada 10 lapangan pandangan. Pengamatan histologis ini berpedoman pada cara kerja yang dilakukan pada penelitian Patricia *et al.*, (2003).<sup>12</sup>

Analisa Data dilakukan dengan cara:

1. Deskriptif dengan memakai seluruh ukuran deskriptif statistik yang diperlukan disajikan dalam bentuk tabel dan grafik
2. Analisa inferensial, dengan memakai analisa varians (ANOVA) menggunakan program SPSS versi 11,5.

## Hasil dan Pembahasan

### a. Hasil

Hasil penelitian dampak plumbum terhadap struktur sel hati diamati dari gambaran umum pemeriksaan patologi anatomi hati. Hasil pemeriksaan patologi anatomi hati mencit dengan pembesaran 100 dan 400 kali, pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan penelitian ini menunjukkan hasil:

#### Pada kelompok kontrol:

Gambaran hepatosit yang tersusun radial tampak jelas. Tampak beberapa sel yang mengalami nekrosis dalam jumlah yang sangat sedikit (Gambar 1).

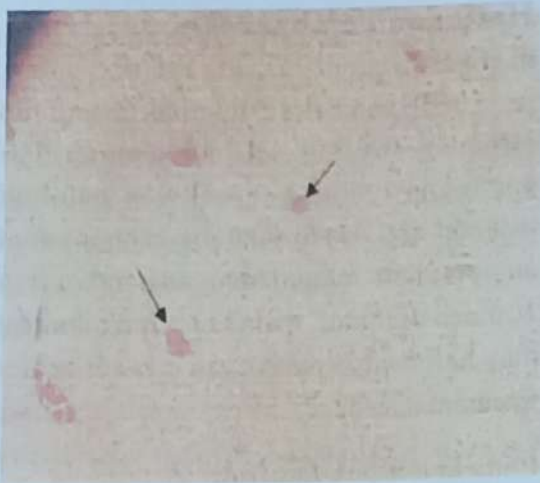
Kelompok hari pertama setelah pemberian  $Pb(NO_3)_2$ , pada beberapa sediaan mulai tampak fokal nekrosis, inti sel hati ada yang mulai piknotik (Gambar 2).

#### Pada kelompok hari ke-5 setelah pemberian $Pb(NO_3)_2$ :

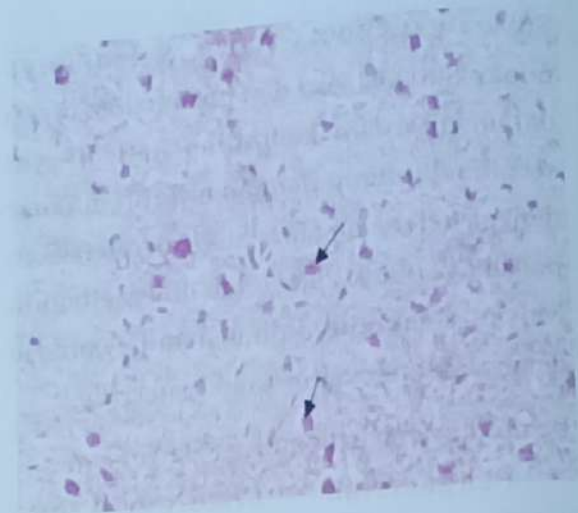
Tampak fokal nekrosis di beberapa tempat, inti sel yang piknotik tampak lebih jelas dan beberapa inti sel tampak kelihatan anak inti, sel-sel radang tampak di antara sel-sel hati (Gambar 3).

#### Pada kelompok hari ke-10 setelah pemberian $Pb(NO_3)_2$ :

Fokal nekrosis sangat banyak, hubungan antar sel tidak jelas. Inti piknotik lebih jelas dan beberapa tampak anak inti. Sel-sel radang makin padat (Gambar 4).



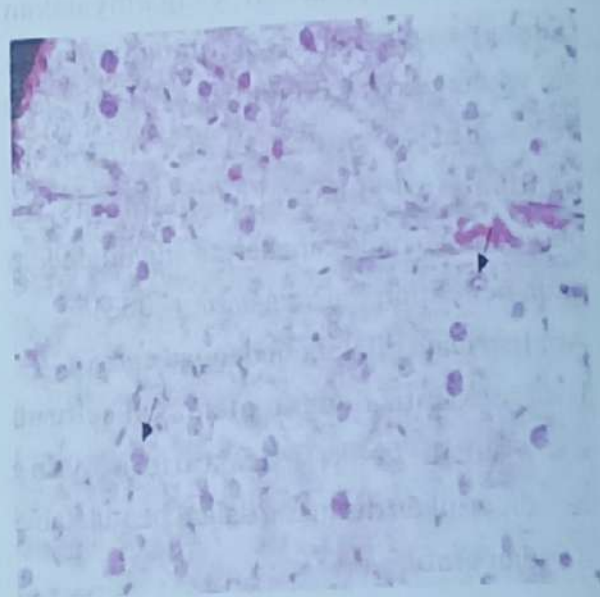
Gambar 1. Gambaran PA hati mencit kontrol, tampak vena sentralis dengan sel hati tersusun radier. (x 100)



Gambar 3. Gambaran PA hati mencit hari ke-5 setelah pemberian  $Pb(NO_3)_2$ , inti sel tampak piknotik. (x 400)



Gambar 2. Gambaran PA hati mencit hari pertama setelah pemberian  $Pb(NO_3)_2$  Tampak fokal nekrosis (x 100)



Gambar 4. Gambaran PA hati mencit hari ke-10 setelah pemberian  $Pb(NO_3)_2$  tampak anak inti pada hepatosit dan beberapa sel radang (x 400)

**Pada kelompok hari ke-15:**

Fokal nekrosis sangat banyak, inti piknotik

dan pada beberapa sel kelihatan anak inti, sel-sel radang padat (Gambar 5).



Gambar 5. Gambaran PA hati mencit hari ke 15 setelah pemberian Pbnitrat, inti sel piknotik, tampak sel radang (x 400)

b Perhitungan Jumlah Sel Hati yang Nekrosis

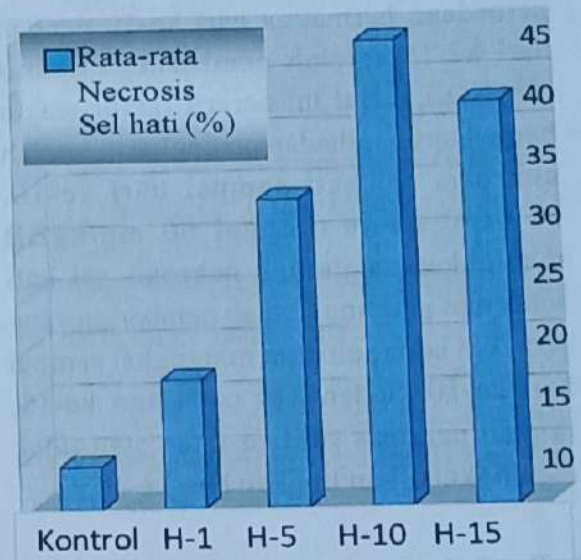
Pada penelitian ini dilakukan pemeriksaan jumlah rata-rata sel hati yang mengalami nekrosis dari 100 sel yang diperiksa dalam 10 lapangan pandang yang berbeda. Hasil jumlah nekrosis sel hati kelompok kontrol dan perlakuan dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Jumlah Nekrosis Sel Hati Kelompok Kontrol dan Perlakuan

No	Kontrol	Perlakuan Pb(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 60 mg/kg-bb			
		Hari-1	Hari-5	Hari-10	Hari 15
1	6	10	25	46	42
2	4	12	28	43	38
3	4	14	35	36	35
4	5	9	30	48	39
5	6	12	27	44	38
6	4	15	32	47	40
Rata2	4,8333	12	29,5	44	38,6667
SD	0,9832	2,2803	36,193	4,3359	2,3381

Keterangan tabel 1: Jumlah rata-rata sel nekrosis dari 100 sel hati dalam 10 lapangan pandangan

Dari Tabel 1. dapat dilihat bahwa terjadi peningkatan jumlah sel hati yang mengalami nekrosis pada kelompok yang diberi Pb(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (Plumbum nitrat) dosis 60 mg/kgBB dibandingkan dengan kontrol. Peningkatan jumlah sel yang nekrosis mulai terjadi sejak hari pertama setelah pemberian Pb(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> dengan rata-rata 12,00 sel. Semakin bertambah pada hari ke-5 dan pada hari ke-10 mencapai rata-rata 44,00 sel. Jumlah sel yang mengalami nekrosis sedikit menurun pada hari ke-15 dengan rata-rata 38.6667 sel. Grafik gambaran nekrosis sel hati dapat dilihat pada Gambar 6.



Gambar 6. Grafik Nekrosis Sel Hati Kelompok Kontrol dan Perlakuan

Dari hasil analisa inferensial terdapat perbedaan bermakna nekrosis hati pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol dengan F=196,491 a= 0,05 p=0.000. Artinya Pb(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> dosis tunggal 60 mg/



## Daftar Pustaka

1. Clark R.K., 2005. *Anatomy and physiology: understanding the human body*. Jones & Bartlett Publ.Inc. Canada
2. Robbins, S.L, and V.K Kumar. 2008. *Dasar Patologi Penyakit*, alih bahasa Achmad Tjarta, dkk, Penerbit Buku Kedokteran.
3. Kuntz E. & Kuntz D.H. 2008. *Hepatology Textbook and Atlas*. 3rd Ed. Springer Germany.
4. Soemirat,. 2003. *Toksikologi Lingkungan*. Gajah Mada University Press. Jogjakarta.
5. Lu, F.C. 1995. *Toksikologi Dasar, Toksikologi Hati* . Edisi ke2. Penerjemah Edi Nugroho. Penerbit Universitas Indonesia. Jakarta.
6. Goodman & Gilman. 2008. *Dasar Farmakologi Terapi Volume 2*. Edisi 10. Penerbit EGC.
7. Tukker A. *et al.*, 2005. *Risks to Health and the Environment Related to the Use of Lead in Products*. TNO report. STB-01-39
8. Guyton, A.O & Hall, J.E. 2000. *Text Book of Medical Physiology*. Tenth Edition.
9. Harper, H.A., Rodwell. V.W and Mayes, P.A. 2002. *Review of Physiological Chemistry*. Lange Medical Publications, California.
10. Underwood, J.C.E. 1999. *General and Systemic Pathology*. Alih Bahasa Sarjadi. Penerbit EGC. Jakarta.
11. Zhang, G.Q. 1995. *Mechanism of Some Liver Injuries Induced Toxicants*. *Environmental Toxicology*. di akses <http://www.z.hawaii.edu/gzhang/liver.html>.
12. Patricia Pagliara P., Carlà E.C., Caforio S, Chionna A., Massa S., Abbro L., & Dini L. 2003. Kupffer Cells Promote Lead Nitrate-induced Hepatocyte Apoptosis via Oxidative Stress. *Comp Hepatol*. 2: 8.
13. Zen, F. 2003. *Pengaruh Plumbum terhadap Histologic Tubules Seminiferus Mencit Mus Musculus*. Tesis. Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Palembang.
14. Surtasurya L.A. 1985. *Penuntun Praktikum Mikroteknik Hewan*. Jurusan Biologi, Institut Teknologi Bandung, Bandung.