



## Efek Proteksi Pemberian Ekstrak Daun Jamblang (*Syzygium cumini*) pada Tikus yang Diinduksi Timbal Asetat

Adilla Oktariza Zarwin<sup>1</sup>, Rauza Sukma Rita<sup>2</sup>, Desmawati<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang

<sup>2</sup> Bagian Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang

<sup>3</sup> Bagian Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang

### ABSTRACT

**Latar Belakang.** Timbal merupakan suatu logam berat yang bersifat toksik bagi tubuh. Logam ini menginduksi pembentukan radikal bebas yang dapat menimbulkan stres oksidatif sehingga berujung pada kematian sel. Kematian sel menstimulasi peningkatan enzim hati seperti SGPT dan SGOT. Daun jambang mengandung antioksidan alami seperti flavonoid dan fenolik yang dapat menangkalkan radikal bebas.

**Objektif.** Mengetahui efek proteksi pemberian ekstrak daun jambang terhadap peningkatan aktivitas serum glutamate pyruvate transaminase (SGPT) tikus jantan yang diinduksi timbal asetat.

**Metode.** Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan rancangan *randomized post test only group design* menggunakan 15 ekor tikus jantan yang dibagi atas 3 kelompok yaitu (K-) yang diberikan pakan standar, (K+) yang diberikan pakan standar dan timbal asetat dosis 40 mg/KgBB per oral, (P1) yang diberikan pakan standar serta timbal asetat dosis 40 mg/KgBB dan ekstrak daun jambang dosis 150 mg/KgBB per oral. Penelitian ini dilakukan selama 28 hari dan di hari ke-29 tikus dimatikan lalu diambil serumnya. Pemeriksaan kadar SGPT menggunakan tes berdasarkan kriteria IFCC tanpa *pyridoxal phosphate* dengan metode *Sample Start*. Data dianalisis dengan uji *Shapiro Wilk*, uji *One Way Anova* dan uji *Post Hoc Tukey's HSD*.

**Hasil.** Terdapat perbedaan bermakna rerata kadar SGPT semua kelompok hewan coba yang dibuktikan dengan nilai  $p < 0,05$ .

**Kesimpulan.** Adanya efek proteksi pemberian ekstrak daun jambang terhadap peningkatan aktivitas SGPT tikus yang diinduksi timbal asetat.

**Kata kunci:** timbal asetat, ekstrak daun jambang, SGPT

**Background.** Lead (Pb) is one of the heavy metal that toxic to the human body. This metal can induce free radicals formation which can cause oxidative stress leading to cell death. Cell death can stimulate an increase in liver enzymes such as SGPT and SGOT. Jambang leaf contains natural antioxidants such as flavonoid and phenolic which can block free radicals formation.

**Objective.** To determine the protective effect of jambang leaf extracts on serum glutamate pyruvate transaminase (SGPT) the activity of male rates induced by lead acetate.

**Method.** This study was an experimental research with a *randomized post-test only group design* using 15 male rats and divided into 3 groups: (K-) given standard feed, (K+) given standard feed and lead acetate dose 40 mg/KgBB orally, (P1) given standard feed lead acetate dose 40 mg/KgBB and jambang leaf extracts dose 150 mg/KgBB orally. The research was carried out for 28 days and on the 29<sup>th</sup> day, rats were killed to get their serum. Examination of SGPT levels used the test based on IFCC criteria without *pyridoxal phosphate* with the *Sample Start* method. Data were analyzed by the *Shapiro Wilk* test, *One Way Anova* test, and *Post Hoc Tukey's HSD* test.

**Result.** There was a significant difference in SGPT levels mean in all groups which can see in  $p$  Values  $< 0,05$ .

**Conclusion.** The presence of protective effect in jambang leaf extracts on increasing of SGPT activity of male rats induced by lead acetate.

**Keywords:** Lead acetate, jambang leaf extract, SGPT

### Apa yang sudah diketahui tentang topik ini?

Timbal merupakan suatu logam berat yang bersifat toksik bagi tubuh yang dapat menginduksi radikal bebas. Daun jambang mengandung antioksidan alami seperti flavonoid dan fenolik yang dapat menangkalkan radikal bebas.

### Apa yang ditambahkan pada studi ini?

Antioksidan ekstrak daun jambang dapat memproteksi sel hati dari kerusakan yang diakibatkan oleh timbal asetat.

### CORRESPONDING AUTHOR

Name: Adilla Oktariza Zarwin

Phone: +628126757616

E-mail: amazingadilla95@gmail.com

### ARTICLE INFORMATION

Received: September 23<sup>rd</sup>, 2020

Revised: October 15<sup>th</sup>, 2020

Available online: October 31<sup>st</sup>, 2020

## Pendahuluan

Timbal adalah sejenis logam berat bergolongan IV A yang terbentuk secara alami di kerak bumi. Timbal memiliki warna abu-abu kebiruan yang dapat menguap pada suhu 550 - 600°C dan membentuk oksigen di udara sehingga menjadi timbal oksida. Logam ini tahan terhadap korosi atau karat, mempunyai kerapatan yang lebih besar dibandingkan logam biasa, kecuali emas dan merkuri. Timbal banyak digunakan dalam bahan bakar sebagai *antiknocking* sehingga dapat meningkatkan mutu pembakaran. Akibatnya udara banyak yang tercemar oleh timbal. Timbal juga dapat mengkontaminasi tanah pertanian dan mencemari hasil pertanian yang dikonsumsi manusia. Makanan juga dapat terpapar timbal apabila makanan diletakkan di wadah piring keramik atau kristal yang mengandung timbal. Timbal juga dapat mengkontaminasi melalui kulit, contohnya pada pemakaian kosmetik yang mengandung timbal. Namun hanya sedikit timbal yang masuk melalui kulit.<sup>1,2</sup>

Timbal merupakan logam yang bersifat toksik apabila terakumulasi di dalam tubuh dalam jumlah tertentu. Timbal yang masuk ke dalam tubuh melalui paparan (makanan, udara, kulit) akan masuk ke sirkulasi darah. Timbal yang masuk ke dalam darah akan menghambat sintesis heme sehingga akan mengurangi produksi hemoglobin (Hb) darah yang dapat berakibat munculnya gangguan kesehatan. Selain itu, timbal juga akan berikatan dengan eritrosit dan dimetabolisme di tubuh. Organ yang berperan dalam metabolisme zat-zat di tubuh adalah hati. Sehingga hati sangat berisiko mengalami kerusakan akibat paparan timbal.<sup>3,4</sup>

Kerusakan hati yang diakibatkan oleh timbal adalah timbal dalam kadar tertentu yang dapat menginduksi pembentukan radikal bebas dan menurunkan kemampuan sistem antioksidan tubuh sehingga dengan sendirinya akan terjadi stres oksidatif.<sup>5</sup> Stres oksidatif adalah keadaan yang tidak seimbang antara antioksidan yang ada dalam tubuh dengan produksi senyawa *reactive oxygen species* (ROS). Stres oksidatif dapat menyebabkan terjadinya peroksidasi lipid membran dan sitosol yang mengakibatkan terjadinya serangkaian reduksi asam lemak sehingga merusak organisasi membran dan organel sel. Membran sel sangat penting bagi fungsi reseptor, terjadinya peroksidasi lipid

membran akan mengakibatkan hilangnya fungsi sel secara total, dan jika hal ini berlanjut dapat menyebabkan terjadinya kematian sel dan memicu penyakit degeneratif.<sup>6</sup>

Apabila telah terjadi kerusakan sel maka dapat dideteksi dengan pemeriksaan biokimia, salah satunya adalah pemeriksaan *Serum Glutamate Pyruvate Transaminase* (SGPT) dan *Serum Glutamate Oxaloacetic Transaminase* (SGOT). Kedua enzim ini digunakan sebagai indikator pada pemeriksaan fungsi hati, dimana kadarnya akan meningkat dalam darah ketika sel-sel hati mengalami kerusakan. Namun, SGOT tidak spesifik hanya terdapat di dalam hati, melainkan juga terdapat dalam sel darah, jantung dan otot. Oleh sebab itu SGOT tinggi tidak serta merta menunjukkan adanya kelainan di sel hati, sedangkan SGPT lebih terkonsentrasi di hati. Oleh karena itu diperlukan pemeriksaan SGPT, karena enzim ini lebih spesifik menunjukkan adanya kerusakan di hati.<sup>7</sup> Suatu penelitian yang dilakukan terhadap tikus putih yang dipaparkan timbal asetat menunjukkan pengaruh yang nyata terhadap peningkatan SGPT dan SGOT tikus.<sup>8</sup>

Pada kondisi stres oksidatif yang dapat mengakibatkan terjadinya kerusakan sel hati, tubuh memerlukan antioksidan eksogen. Salah satu antioksidan yang dapat digunakan adalah tumbuhan jamblang. Senyawa antioksidan yang dihasilkan sebagian besar berupa senyawa fenolik dan flavonoid. Salah satu bagian jamblang yang memiliki kandungan senyawa tersebut adalah daun jamblang. Total fenolik dan flavonoid dari ekstrak metanol daun jamblang lebih tinggi dari kandungan biji jamblang, sehingga sangat potensial digunakan sebagai antioksidan.<sup>9</sup> Penelitian yang dilakukan terhadap tikus putih yang dipaparkan timbal asetat menunjukkan adanya perbaikan sel dan jaringan pada hati setelah dipaparkan ekstrak daun jamblang selama 28 hari.<sup>10</sup> Hasil penelitian lain juga menunjukkan fraksi etil asetat daun *Syzygium cumini* memiliki aktivitas antioksidan yang lebih kuat dibandingkan ekstrak airnya, kloroform, dan fraksi n-heksana.<sup>9</sup> Dengan demikian, ekstrak daun jamblang mungkin memiliki manfaat sebagai antioksidan untuk menangkal radikal bebas yang diinduksi oleh kerusakan hati yang diakibatkan oleh timbal. Maka dari itu peneliti tertarik untuk meneliti daun jamblang tersebut untuk membuktikan efek serta manfaat yang

ditimbulkan terhadap hewan coba yang terpapar timbal.

## Metode

Jenis penelitian yang dilaksanakan adalah penelitian eksperimental (*true experimental research*) dengan menggunakan rancangan *randomized post test only-control group design* yang menggunakan hewan coba tikus putih (*Rattus norvegicus*) sebagai objek penelitian. Sampel penelitian adalah tikus putih jantan yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 18 ekor. Kriteria hewan coba yaitu berumur 2-3 bulan, berat badan 150-250 gram, tidak cacat anatomi dan aktif bergerak.

Minggu pertama penelitian, dilakukan aklimatisasi pada hewan coba selama 1 minggu yang diambil secara acak sebanyak 21 ekor. Setelah aklimatisasi, hewan coba dipilih kembali sebanyak 18 ekor yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi serta dibagi atas 3 kelompok perlakuan, yaitu kelompok kontrol negatif (K-), kelompok kontrol positif (K+) dan kelompok perlakuan 1 (P1), yang terdiri dari 6 ekor hewan coba pada tiap kelompok. Perlakuan ini dilakukan selama 28 hari dan pada hari ke-29, dilakukan anestesi menggunakan diethyleter secara inhalasi. Lalu dilakukan pengambilan serum darah untuk pemeriksaan aktivitas SGPT.

Pemeriksaan aktivitas SGPT menggunakan metode *Sample Start*. Alat yang digunakan dalam pemeriksaan SGPT adalah *Micro Lab 300*. Data hasil penelitian dianalisis dengan uji *Shapiro Wilk*, uji *One Way Anova* dan uji *Post Hoc Tukey's HSD*.

## Hasil

Tabel 1. Hasil Pemeriksaan Kadar SGPT (U/L) pada Semua Kelompok

Kelompok	Rerata ± SD
K-	46,6 ± 8,1
K+	73,9 ± 8,3
P1	62,0 ± 5,1

Berdasarkan tabel diatas, terdapat peningkatan rerata kadar SGPT pada kelompok kontrol positif (K+) dibandingkan kelompok kontrol negatif (K-). Pada kelompok perlakuan 1 (P1), rerata kadar SGPT lebih rendah dari kelompok kontrol positif (K+).

Data hasil penelitian ini terlebih dahulu dilakukan uji normalitas data dengan

menggunakan uji *Shapiro-Wilk* yang didapatkan data terdistribusi normal. Kemudian dilakukan uji homogenitas dengan *Levene Statistics* dan didapatkan data homogen. Setelah itu data dapat dianalisis dengan menggunakan uji *One Way Anova* untuk mengetahui perbedaan rerata kadar SGPT.

Tabel 2. Rerata Kadar SGPT Tikus (U/L) pada Semua Kelompok Berdasarkan Uji *One Way Anova*

	K-	K+	P1	<i>p values</i>
Rerata ±	46,6 ±	73,9 ±	62,0 ±	
SD (U/L)	8,1	8,3	5,1	0,001
n	6	6	6	

Berdasarkan tabel diatas menunjukkan perbedaan rerata kadar SGPT pada tiap kelompok hewan coba. Hal ini dapat dibuktikan dengan *p values = 0,001* ( $p < 0,05$ ). Selanjutnya, untuk mengetahui perbedaan rerata kadar SGPT secara signifikan, maka analisis data dilanjutkan dengan uji *Post-Hoc*.

Tabel 3. Uji *Post-Hoc* pada Semua Kelompok Tikus

Kelompok		<i>p values</i>
K-	K+	0,001
	P1	0,006
	K-	0,001
K+	P1	0,032
	K-	0,006
P1	K-	0,032
	K+	0,032

Berdasarkan uji *Post-Hoc*, terdapat perbedaan bermakna rerata kadar SGPT pada kelompok kontrol negatif (K-) dengan kelompok kontrol positif (K+) ( $p=0,001$ ), kelompok kontrol negatif (K-) dengan kelompok perlakuan 1 (P1) ( $p=0,006$ ), dan kelompok kontrol positif (K+) dengan kelompok perlakuan 1 (P1) ( $p=0,032$ ). Hal ini dapat dibuktikan dengan nilai  $p < 0,05$ .

## Diskusi

### Pengaruh Pemberian Timbal Asetat Terhadap Kadar SGPT Tikus

Hasil dari penelitian ini menunjukkan peningkatan yang bermakna terhadap kadar SGPT tikus setelah dipaparkan timbal asetat dosis 40 mg/KgBB selama 28 hari yang dapat dilihat pada hewan coba kelompok kontrol positif (K+) dan kelompok perlakuan 1 (P1). Kadar SGPT tertinggi terdapat pada kelompok kontrol positif (K+) yakni sebesar 73,9 U/L, hal tersebut dikarenakan pada kelompok ini hanya murni dipaparkan timbal

asetat. Hal ini dapat membuktikan bahwa timbal merupakan suatu zat toksik yang dapat menyebabkan kerusakan sel-sel di hati. Penelitian ini sesuai dengan yang dilakukan oleh Erjani (2019) yang menunjukkan pemberian timbal asetat dosis 40 mg/KgBB per oral berpengaruh terhadap kerusakan hepatosit tikus.<sup>10</sup> Hasil penelitian lain yang dilakukan oleh Asterina dan Endrinaldi (2012) terhadap tikus yang dipaparkan timbal dosis 40 mg/KgBB per oral juga menunjukkan kerusakan pada hati.<sup>11</sup>

Timbal yang dipaparkan terhadap tikus secara oral diabsorpsi di saluran pencernaan, kemudian akan memasuki sirkulasi darah yang akan diedarkan ke seluruh tubuh, dan akan terakumulasi pada organ tubuh seperti hati (hepar). Hati merupakan organ utama yang berperan dalam metabolisme dan detoksifikasi zat-zat asing. Hati tidak mampu mendetoksifikasi seluruh timbal dikarenakan jumlah timbal yang terakumulasi sangat banyak dan dalam jangka waktu yang lama.<sup>3,12</sup>

Timbal merupakan suatu xenobiotik yang dapat memberikan suatu dampak negatif apabila dikonsumsi dalam jumlah tertentu. Xenobiotik merupakan senyawa asing berupa obat-obatan, karsinogen kimia, dan senyawa lainnya. Senyawa ini mengalami metabolisme di dalam tubuh, hati sebagai organ utama yang berperan. Metabolisme xenobiotik dibagi menjadi 2 fase. Fase pertama, senyawa ini akan dihidroksilasi didalam tubuh oleh enzim mono-oksigenase atau sitokrom oksidase P450, hal ini bertujuan untuk menghentikan aktivitas xenobiotik dan mengubah senyawa menjadi lebih larut air (polar). Sitokrom P450 merupakan enzim biokatalis yang sangat penting, dikarenakan umumnya (sekitar 50%) zat xenobiotik seperti obat-obatan dimetabolisme oleh enzim ini. Golongan enzim utama yang berperan dalam metabolisme tersebut adalah Sitokrom (CYP1), Sitokrom P2 (CYP2), dan Sitokrom P3 (CYP3). Enzim ini paling banyak terdapat di sel hati (hepatosit) dan eritrosit, umumnya di bagian membran retikulum endoplasma halus, sekurang-kurangnya terdapat enam isoform sitokrom P450, tiap-tiapnya memiliki spesifitas substrat yang luas dan agak tumpang tindih serta bekerja baik pada senyawa endogen maupun xenobiotik.<sup>13,14</sup>

Pada fase kedua, senyawa akan dikonjugasi oleh beberapa enzim spesifik menjadi metabolit

polar, enzim-enzim tersebut seperti asam glukuronat, *glutation*, sulfat, asetat, atau asam amino tertentu. Ini bertujuan untuk meningkatkan kelarutan senyawa xenobiotik dalam air sehingga senyawa ini dapat diekskresikan melalui urin atau empedu. Timbal yang terakumulasi dalam jumlah yang banyak dan dalam jangka waktu yang lama akan mengakibatkan konjugasi senyawa terganggu. Hal ini dikarenakan kadar enzim konjugasi yang tidak seimbang dengan jumlah timbal yang terakumulasi, sehingga enzim tidak mampu berikatan dengan seluruh zat xenobiotik (timbal) secara optimal. Ini mengakibatkan timbal akan sulit untuk diekskresikan sehingga dalam jangka waktu lama timbal akan berubah menjadi toksik yang berujung pada kerusakan sel.<sup>13,14,15</sup>

Timbal yang terakumulasi di dalam hepatosit dalam jangka waktu yang lama dapat memicu pembentukan radikal bebas yang merupakan suatu senyawa *reactive oxygen species* (ROS) yang menyebabkan stres oksidatif.<sup>5</sup> Radikal bebas menyerang DNA dan molekul membran sel, serta menginisiasi reaksi autokatalitik sehingga molekul yang bereaksi dengan radikal bebas juga menjadi radikal bebas. Aktivitas radikal bebas ini menyebabkan peroksidasi lipid membran sehingga aktivitas pompa natrium-kalium terganggu, selanjutnya terjadi akumulasi natrium intrasel dan difusi kalium keluar sehingga sel mengalami pembengkakan. Hal ini mengakibatkan keseimbangan osmotik lingkungan sel terganggu. Selain itu, radikal bebas juga menyerang mitokondria yang dapat menurunkan produksi ATP, hal ini mencetuskan terjadinya glikolisis anaerob didalam sel meningkat yang menyebabkan akumulasi asam laktat meningkat sehingga terjadi penurunan kadar pH intrasel. Akibat kadar pH intrasel dan ATP yang menurun terjadi pelepasan ribosom dari retikulum endoplasma kasar sehingga terjadi penurunan sintesis protein. Jika hal ini tetap berlanjut maka akan berakhir dengan kerusakan sel. Akibat kerusakan ini, aktivitas *alanin aminotransferase* (ALT) / SGPT meningkat secara bermakna yang diiringi dengan peningkatan *aspartat aminotransferase* (AST) / SGOT. Namun ALT / SGPT dianggap lebih spesifik untuk kerusakan hati.<sup>6,15</sup>

## Pengaruh Pemberian Timbal Asetat dan Ekstrak Daun Jamblang Terhadap Kadar SGPT Tikus

Hasil dari penelitian ini menunjukkan penurunan kadar SGPT tikus pada kelompok yang dipaparkan timbal asetat dosis 40 mg/KgBB dan ekstrak daun jamblang dosis 150 mg/KgBB selama 28 hari yang dapat dilihat pada kelompok hewan coba perlakuan 1 (P1). Hasil ini mengalami penurunan dibandingkan dengan kelompok kontrol positif (K+) yang hanya dipaparkan timbal asetat yakni sebesar 62,0 U/L. Hal ini terjadi dikarenakan pada kelompok perlakuan 1 (P1) tikus dipaparkan dengan ekstrak daun jamblang sehingga ini membuktikan ekstrak daun jamblang memiliki manfaat dalam memperbaiki kerusakan sel yang ditandai dengan penurunan kadar SGPT. Penelitian ini sesuai dengan yang dilakukan oleh Erjani (2019) tentang pengaruh pemberian ekstrak daun jamblang terhadap histopatologi hepar tikus yang dipaparkan timbal asetat. Pada penelitian ini ekstrak daun jamblang dosis 150 mg/KgBB memiliki pengaruh dalam pencegahan kerusakan hepatosit akibat timbal dikarenakan kandungan antioksidan alami yang dimilikinya.<sup>10</sup>

Daun jamblang diketahui kaya zat metabolit seperti flavonoid yang terutama terdiri dari senyawa *quercetin*, *myricetin*, *myricitrin*, *kaempferol*, dan turunan glukosida lainnya, selain itu juga ada zat lain yaitu zat fenolik yang terdiri dari asam elagik, asam ferulat, asam klorogenat, dan asam galat. Kedua zat ini memiliki peran yang sangat besar sebagai antioksidan dan hepatoprotektif. Oleh karena itu, antioksidan eksogen dari daun jamblang sangat bermanfaat untuk mengimbangi radikal bebas yang terbentuk didalam tubuh akibat timbal sehingga dapat menekan proses stres oksidatif. Akibatnya kerusakan sel akibat timbal menjadi berkurang.<sup>16</sup>

Tumbuhan jamblang akan mengalami 2 proses metabolisme yaitu metabolisme primer dan metabolisme sekunder. Pada metabolisme primer menghasilkan zat-zat biosintesis seperti karbohidrat, protein, lemak dan asam nukleat. Sedangkan metabolisme sekunder menghasilkan senyawa metabolit seperti alkaloid, terpenoid, flavonoid, polifenol, tannin dan steroid. Metabolit sekunder ini berperan sebagai antioksidan yang dapat berikatan dengan radikal bebas sehingga terhambatnya proses stress oksidatif. Pada penelitian yang dilakukan Sari (2017)

menunjukkan ekstrak metanol daun jamblang tergolong sangat aktif sehingga sangat berpotensi sebagai antioksidan.<sup>17</sup>

Antioksidan adalah senyawa yang dapat mencegah atau menghambat oksidasi substrat dengan cara memperbaiki kerusakan yang diakibatkan oleh radikal bebas. Senyawa yang memiliki berat molekul kecil ini berperan sebagai senyawa pemberi elektron (*electron donor*) atau reduktan. Antioksidan dapat menghambat terbentuknya radikal bebas dengan cara mencegah reaksi oksidasi dengan mengikat radikal bebas.<sup>18</sup> Tubuh tidak dapat menetralkan radikal bebas dalam jumlah yang banyak dikarenakan jumlah antioksidan endogen tidak mencukupi, maka dari itu tubuh memerlukan antioksidan eksogen untuk mengimbangi radikal bebas yang terinduksi dalam tubuh.<sup>19</sup>

Senyawa flavonoid dan fenolik merupakan antioksidan eksogen dari ekstrak daun jamblang. Senyawa ini termasuk jenis antioksidan larut air (polar) yang mampu mengikat radikal bebas dan mengubahnya menjadi senyawa non radikal dalam waktu yang cukup lama.<sup>13</sup>

## Simpulan

Terdapat perbedaan bermakna rerata kadar SGPT antara tikus yang diberi pakan tanpa pemaparan apapun, tikus yang diberi timbal asetat dosis 40 mg/KgBB dan tikus yang diberi timbal asetat dosis 40 mg/KgBB serta ekstrak daun jamblang dosis 150 mg/KgBB.

## Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada seluruh pihak yang turut membantu dalam menyelesaikan penelitian yang berlokasi di Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi dan Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran yang berada dalam Universitas Andalas.

## Daftar Pustaka

1. Rahayu M, Solihat MF. Bahan Ajar Teknologi Laboratorium Medik (TLM) Toksikologi Klinik. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2018.
2. Department of Health and Human Services. Toxicological profile for lead. 2007.
3. Mulyadi, Mukono HJ, Notopuro H. Paparan Timbal Udara Terhadap Timbal Darah, Hemoglobin, Cystatin C Serum Pekerja Pengecatan Mobil. KEMAS. 2015;11(1):87-95.
4. Gaw A, Murphy MJ, Cowan RA, et al., editors. Biokimia Klinis Teks Bergambar. Edisi 4. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC;2011.

5. Gurer H, Ercal N. Can Antioxidants Be Beneficial In The Treatment Of Lead Poisoning?. Elsevier. 2000;29(10):927-45.
6. Sari WM, Wahdaningsih S, Untari EK. Efek Fraksi *n*-Heksana Kulit *Hylocereus polyhizus* Terhadap Kadar Malondialdehida Tikus Stres Oksidatif. Pharm Sci Res. 2014;1(3):154-65.
7. Clarasanti I, Wongkar Marthen CP, Waleleng BJ. Gambaran enzim transaminase pada pasien tuberkulosis paru yang diterapi dengan obat-obat anti tuberkulosis di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. J eCl. 2016;4(1):1-6.
8. Fibruanawati AY. Pengaruh Pemberian Pb Asetat Terhadap Kadar SGOT dan SGPT Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) (Skripsi). Surabaya: Universitas Airlangga; 2001.
9. Silalahi M. Jamblang (*Syzygium cumini* (L.) dan Bioaktivitasnya. JIK. 2018;7(2):127-36.
10. Erjani Y. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Jamblang (*Syzygium cumini*) Terhadap Histologi Hepar Tikus (*Rattus norvegicus*) Yang Dipaparkan Timbal Asetat (Skripsi). Padang: Universitas Andalas; 2019.
11. Asterina, Endrinaldi. Pengaruh Timbal Asetat Terhadap Aktivitas Enzim Katalase Hati Tikus Putih Jantan. MKA. 2012;36:179-88.
12. Fibrianti LR, Azizah R. Karakteristik, Kadar Timbal (Pb) Dalam Darah, Dan Hipertensi Pekerja Home Industry Aki Bekas Di Desa Talun Kecamatan Sukodadi Kabupaten Lamongan. JKL. 2015;8(1):92-102.
13. Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil PA, editor. Biokimia Harper. Edisi 29. Jakarta: EGC;2014.
14. Christyaningsih J, Notopuro H, Darmanto W, Mutiarawati DT. Pengaruh Asam Askorbat Terhadap Kadar Timbal Fetus Dan Aktivitas Enzim Sitokrom P450 1A1 (CYP1A1) Pada Induk Mencit Terintoksikasi Timbal. BPH. 2010;16:27-31.
15. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL, editor. Buku Ajar Patologi Robbins. Edisi 7. Jakarta: EGC;2007.
16. Ramya S, Neethirajan K, Jayakumararaj R. Profile of bioactive compounds in *Syzygium cumini* – a review. J Pharm Res. 2012;5:4548-53.
17. Sari AN. Potensi Antioksidan Alami Daun Jamblang (*Syzygium cumini* (L.) Skeels). Eksakta. 2017;8(2):107-12.
18. Ningrum LP, Salim N, Balqis U. Pengaruh Ekstrak Daun Jamblang (*Syzygium cumini* L) Terhadap Histopatologi Hepar Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Diabetes Melitus. Jimvet. 2017;1(4):695-701.
19. Werdhasari A. Peran Antioksidan Bagi Kesehatan. JBMI. 2014;3(2):59-68.