

**MEKANISME NEUROTOKSIK TIMBAL (Pb)
MENGUNAKAN MODEL TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)
BETINA HAMIL TERPAPAR Pb: KAJIAN REAKSI GLIKASI,
INFLAMASI, DAN GANGGUAN SISTEM DOPAMINERGIK**

DISERTASI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Doktor**



**ISKANDAR
NIM. 2441213320004**

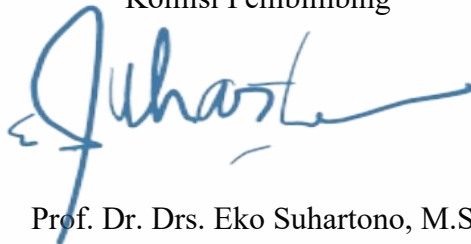
**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU LINGKUNGAN
PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS LAMBUNG MANGKURAT
2026**

LEMBAR PENGESAHAN

Judul Disertasi : Mekanisme Neurotoksik Timbal (Pb) Menggunakan Model Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Betina Hamil Terpapar Pb: Kajian Reaksi Glikasi, Inflamasi, dan Gangguan Sistem Dopaminergik
Nama : Iskandar
NIM : 2441213320004

disetujui,

Komisi Pembimbing



Prof. Dr. Drs. Eko Suhartono, M.Si
Ketua



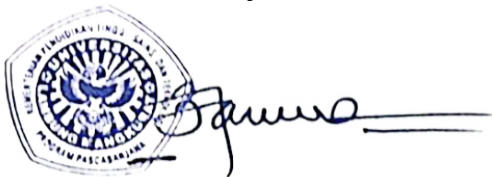
Dr. Ir. Rizmi Yunita, M.Si
Anggota I



Dr. dr. Didik Dwi Sanyoto, M.Kes., M.Med.Ed
Anggota II

diketahui,

Direktur Pascasarjana ULM



Prof. Dr. Ir. Danang Biyatmoko, M.Si

Koordinator Prodi S3



Dr. Isna Syauqiah, ST., MT

Tanggal Lulus:

Tanggal Wisuda:

HALAMAN IDENTITAS TIM PENGUJI DISERTASI

JUDUL DISERTASI:

**MEKANISME NEUROTOKSIK TIMBAL (Pb) MENGGUNAKAN MODEL
TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) BETINA HAMIL TERPAPAR Pb:
KAJIAN REAKSI GLIKASI, INFLAMASI, DAN GANGGUAN SISTEM
DOPAMINERGIK**

Nama : Iskandar
NIM : 2441213320004
Program Studi : Program Doktor Ilmu Lingkungan

KOMISI PEMBIMBING

Ketua : Prof. Dr. Eko Suhartono, Drs., M.Si
Anggota : Dr. Ir. Rizmi Yunita, M.Si
Anggota : Dr. dr. Didik Dwi Sanyoto, M.Kes., M.Med.Ed

TIM DOSEN PENGUJI

Dosen Penguji 1 : Prof. Dr. dr. Ari Yunanto, Sp.A., Subs.Neo.(K)
Dosen Penguji 2 : Dr. Noor Arida Fauzana, S.Pi, M.Si
Dosen Penguji 3 : Prof. Sunardi, S.Si., M.Sc., Ph.D
Dosen Penguji Tamu : Dr. dr. Salmon Charles P.T, Sp.OG

Tanggal Ujian : 24 September 2026
SK Penguji : 265.2/UN8.4/DT.04.03/2026

PERNYATAAN ORISINALITAS DISERTASI

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Iskandar
NIM : 2441213320004
Program Studi : Program Studi Doktor Ilmu Lingkungan
Fakultas : Program Pascasarjana
Perguruan Tinggi : Universitas Lambung Mangkurat
Judul Disertasi : **“Mekanisme Neurotoksik Timbal (Pb) Menggunakan Model Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Betina Hamil Terpapar Pb: Kajian Reaksi Glikasi, Inflamasi, dan Gangguan Sistem Dopaminergik”**

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Disertasi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai tulisan atau pikiran saya sendiri, kecuali dicantumkan sebagai kutipan/acuan dalam naskah dengan disebutkan sumber kutipan/ acuan dan dicantumkan dalam daftar Pustaka.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan Disertasi ini hasil jiplakan, plagiasi maupun manipulasi, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Demikian pernyataan ini saya buat dalam keadaan sehat dan tanpa paksaan dari siapa pun.



Banjarmasin, 20 Oktober 2026
Yang membuat

Iskandar
NIM. 2441213320004

LEMBAR PERSEMBAHAN

Disertasi ini saya persembahkan untuk:

Allah Subhanahu wa Ta'ala dan Nabi Muhammad Shallallahu 'alaihi wasalam

Ayahanda dan Ibunda Tercinta dr. H. Hasan Thalib dan Naimah Istri dan anak-anak Tersayang Naimah, Kamila Iskandar, dan Fazluna Iskandar

Saudara dan Saudari tercinta, Ismail, Islyas, Fatimah, Muhammad Ikhsan, dan Muhammad Irsyad

Sahabat-sahabat, Staf Klinik Medikidz Banjarbaru, dan RSD Nirwana Banjarbaru

Allah yang meninggikan orang-orang yang beriman dan orang-orang yang diberi ilmu pengetahuan beberapa derajat (Al-Qur'an surat Mujaadilah ayat 11)

Kutipan ayat Al-Quran tersebut sangat mirip dengan pernyataan Alm. Ayahanda tercinta yaitu "Jangan pernah berhenti untuk belajar, karena orang berilmu akan diingat sampai kapan pun dari karyanya, sedangkan orang berharta akan diingat hanya sampai hartanya masih ada."

Pengayaan khazanah ilmu pengetahuan dan teknologi, khususnya dalam bidang kesehatan dan lingkungan, sebagai ikhtiar menghadirkan ilmu yang bermanfaat bagi perlindungan kesehatan ibu, anak, dan generasi mendatang.

Keberlanjutan lingkungan yang sehat, lestari, dan bebas dari pencemaran, agar setiap generasi memperoleh hak yang sama untuk hidup, tumbuh, dan berkembang dalam lingkungan yang aman.

Indonesia yang lebih baik—Indonesia yang dibangun di atas ilmu pengetahuan, ditopang oleh masyarakat yang sehat, dijaga melalui kepedulian terhadap lingkungan, serta diarahkan menuju kemajuan yang adil, bermartabat, dan berkelanjutan.

RIWAYAT HIDUP PENULIS

Iskandar, lahir di Jakarta pada 26 April 1987, merupakan anak ketiga dari enam bersaudara, anak dari Bapak Alm. dr. H. Hasan Thalib dan Ibu Naimah, bersekolah di SD Al Mukhlisin Jakarta lulus tahun 1999, kemudian lanjut ke SLTP 264 Jakarta lulus tahun 2002 dan meneruskan ke SMAN 65 Jakarta lulus tahun 2005. Selanjutnya, meneruskan pendidikan Sarjana di Program Studi Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat dan lulus pada tahun 2009, kemudian melanjutkan pendidikan profesi Dokter Umum dan lulus pada tahun 2011, kemudian melanjutkan pendidikan Magister Ilmu Kesehatan Masyarakat di Program Studi Magister Ilmu Kesehatan Masyarakat ULM dan lulus pada tahun 2017, kemudian melanjutkan pendidikan Profesi Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Anak dan lulus tahun 2022. Pengalaman kerja sejak tahun 2011 sampai 2017 sebagai Dokter Umum di RS Mutiara Bunda Martapura, sejak tahun 2013 aktif mengajar pada beberapa perguruan tinggi negeri dan swasta di Kalimantan Selatan-sekarang sebagai Dosen Pengajar di Program Studi Ilmu Kesehatan Masyarakat, Program Sarjana, FKIK ULM, Dokter Spesialis Anak di RS Nirwana Banjarbaru, dan Klinik Medikidz Banjarbaru.

Banjarmasin, Oktober 2026

Iskandar

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Prof. Dr. Eko Suhartono, Drs., M.Si, selaku promotor, Ibu Dr. Ir. Rizmi Yunita, M.Si, selaku ko-promotor dan Bapak Dr. dr. Didik Dwi Sanyoto, M.Kes., M.Med.Ed selaku ko-promotor yang telah membimbing sampai penulis bisa menyelesaikan disertasi ini.
2. Koordinator dan Sekretaris serta seluruh staf Program studi Doktor Ilmu Lingkungan Universitas Lambung Mangkurat.
3. Direktur Program Pascasarjana Universitas Lambung Mangkurat dan seluruh staf Program Pascasarjana Universitas Lambung Mangkurat
4. Bapak Rektor Universitas Lambung Mangkurat, Bapak Dekan Fakultas dan Bapak Ketua Program Studi Universitas Lambung Mangkurat.
5. Rekan-rekan angkatan kelas yang telah memberi bantuan dan dorongan motivasi agar disertasi ini segera diselesaikan.
6. Sujud dan terima kasih yang dalam penulis persembahkan kepada kedua orang tua, istri, dan anak-anak tercinta, serta seluruh keluarga atas doa-doa serta dukungan yang telah diberikan.
7. Ucapan terima kasih secara khusus penulis sampaikan kepada seluruh sahabat, staf Klinik Medikidz Banjarbaru, rekan-rekan dosen di Prodi S1 dan S2 Kesehatan Masyarakat, dan seluruh pihak yang terlibat pada penelitian ini, yang tidak bisa saya sebutkan satu per satu.

Banjarmasin, Oktober 2026

Iskandar

RINGKASAN

Iskandar. NIM. 2441213320004. 2025. Program Studi Doktor Ilmu Lingkungan, Program Pascasarjana, ULM. Mekanisme Neurotoksik Pb Menggunakan Model Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Betina Hamil Terpapar Pb: Kajian Reaksi Glikasi, Inflamasi, dan Gangguan Sistem Dopaminergik. Prof. Dr. Drs. Eko Suhartono, M.Si; Dr. Ir. Rizmi Yunita, M.Si; Dr. dr. Didik Dwi Sanyoto, M.Kes., M.Med.Ed.

Pb merupakan salah satu logam berat berbahaya yang terdapat di lingkungan dan dapat mengakibatkan berbagai dampak kesehatan, termasuk gangguan perkembangan Sistem Saraf Pusat (SSP) pada anak, seperti *Autism Spectrum Disorder* (ASD), *Attention Deficit Hyperactivity Disorder* (ADHD), dan penurunan kecerdasan intelektual (*Intelligence Quotient*; IQ), meskipun mekanisme yang mendasarinya masih belum sepenuhnya diketahui. Mekanisme inflamasi dan glikasi diketahui berperan dalam toksisitas Pb, namun peran kedua mekanisme tersebut dalam memicu gangguan perkembangan SSP anak masih belum banyak diteliti. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengkaji dan menganalisis mekanisme neurotoksik Pb dalam memicu gangguan perkembangan SSP anak.

Kajian dan analisis mekanisme neurotoksik Pb dilakukan menggunakan desain penelitian eksperimental dengan model hewan coba tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina hamil. Hewan coba yang digunakan berjumlah 36 ekor tikus betina dan 18 ekor tikus jantan. Setelah periode perkawinan dan konfirmasi kehamilan, paparan Pb dimulai. Sebanyak 36 ekor tikus betina dibagi menjadi sembilan kelompok berdasarkan perlakuan dan durasi paparan. Kelompok perlakuan terdiri atas kelompok kontrol (K) yang tidak terpapar Pb, kelompok yang terpapar Pb 0,05 miligram/Liter (mg/L) (P1), dan kelompok yang terpapar Pb 0,2 mg/L (P2) melalui air minum selama periode kehamilan. Berdasarkan durasi paparan, kelompok dibagi menjadi paparan selama 7 hari (T1), 10–14 hari (T2), dan 21 hari atau sampai bayi lahir (T3). Pada tahap 1 dilakukan pengukuran kadar Pb plasenta, glukosa, metilglioksal (MG), dan *Tumor Necrosis Factor-α* (TNF-α) darah. Pada tahap 2 dilakukan pengukuran Berat Badan (BB), Panjang Badan (PB), dan kadar dopamin otak bayi tikus. Hasil pengukuran pada tahap 1 dan tahap 2 dianalisis secara statistik untuk mengetahui pengaruh perlakuan, durasi paparan, serta interaksi antara perlakuan dan durasi terhadap parameter yang diukur, kecuali kadar Pb plasenta serta BB, PB, dan kadar dopamin otak bayi tikus. Hasil pengukuran parameter tahap 1 dan tahap 2 selanjutnya dianalisis menggunakan analisis jalur (*Path Analysis*) untuk mengkaji mekanisme neurotoksik Pb dalam memicu gangguan perkembangan SSP. Seluruh tahapan penelitian dilaksanakan di Pusat Penelitian Lahan Basah, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan (FKIK), Universitas Lambung Mangkurat (ULM), Banjarbaru. Hasil penelitian ini memberikan gambaran mengenai mekanisme neurotoksik Pb dalam memicu gangguan perkembangan SSP dan dapat menjadi dasar bagi pengembangan strategi pencegahan terhadap dampak paparan Pb.

Hasil penelitian menunjukkan adanya perbedaan bermakna kadar Pb plasenta antar kelompok perlakuan. Hasil uji lanjut juga menunjukkan adanya perbedaan bermakna kadar Pb plasenta antara masing-masing kelompok perlakuan. Analisis kadar Pb plasenta dilakukan hanya pada satu periode waktu, yaitu pada durasi T2,

karena pengambilan sampel plasenta hanya dilakukan pada periode tersebut. Hasil penelitian tahap 1 juga menunjukkan bahwa berdasarkan analisis statistik menggunakan uji *Two-Way ANOVA* atau Friedman, tidak terdapat interaksi antara perlakuan dan durasi paparan terhadap kadar glukosa, MG, dan TNF- α darah. Durasi paparan tidak memberikan pengaruh yang bermakna, sedangkan perlakuan memberikan pengaruh terhadap parameter yang diukur, terutama pada kelompok P2 dibandingkan dengan kelompok yang tidak terpapar K dan P1. Paparan Pb meningkatkan akumulasi Pb dalam plasenta dan memicu perubahan metabolik yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa dan MG darah, serta respons inflamasi yang ditandai dengan peningkatan kadar TNF- α darah.

Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa paparan Pb berpengaruh terhadap kadar dopamin otak, BB, dan PB bayi tikus. Kadar dopamin otak, BB, dan PB bayi tikus ditemukan paling rendah pada kelompok yang terpapar P2. Hasil tersebut menunjukkan bahwa paparan Pb menurunkan kadar dopamin otak, BB, dan PB bayi tikus, dengan penurunan terbesar ditemukan pada kelompok P2. Hasil analisis jalur (*Path Analysis*) menunjukkan bahwa mekanisme neurotoksik Pb terjadi melalui mekanisme glikasi langsung sebagai jalur utama melalui pembentukan MG tanpa bergantung pada kondisi hiperglikemia. Jalur alternatif terjadi melalui inflamasi secara langsung serta inflamasi yang berkaitan dengan peningkatan MG melalui pembentukan TNF- α . Jalur utama dan alternatif tersebut secara bersama-sama memengaruhi kadar dopamin otak bayi tikus dan berkaitan dengan mekanisme lebih lanjut yang berpotensi menyebabkan gangguan pada SSP. Kesimpulan penelitian menunjukkan bahwa paparan Pb selama kehamilan, terutama pada konsentrasi yang lebih tinggi, meningkatkan akumulasi Pb pada plasenta dan menyebabkan perubahan metabolik pada induk tikus betina yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa, MG, dan TNF- α darah. Paparan Pb juga menurunkan kadar dopamin otak serta mengganggu pertumbuhan bayi tikus yang ditandai dengan penurunan BB dan PB. Secara keseluruhan, paparan Pb selama kehamilan menimbulkan perubahan pada ibu, plasenta, dan bayi tikus yang berkaitan dengan peningkatan risiko gangguan pertumbuhan dan perkembangan SSP.

Kata kunci: Gangguan Perkembangan; Logam Berat; Neurotoksik; Sistem Saraf; Timbal (Pb)

SUMMARY

Iskandar. Student ID. 2441213320004. 2025. Doctoral Program in Environmental Science, Graduate Program, ULM. Mechanism of Lead (Pb) Neurotoxicity Using a Model of Pregnant Female White Rats (*Rattus norvegicus*) Exposed to Pb: Study of Glycation, Inflammation, and Disruption of Dopaminergic System. Prof. Dr. Drs. Eko Suhartono, M.Si; Dr. Ir. Rizmi Yunita, M.Si; Dr. dr. Didik Dwi Sanyoto, M.Kes., M.Med.Ed.

Pb is a hazardous heavy metal present in the environment and can cause various adverse health effects, including developmental disorders of the Central Nervous System (CNS) in children, such as *Autism Spectrum Disorder* (ASD), *Attention Deficit Hyperactivity Disorder* (ADHD), and decreased intelligence quotient (IQ), although the underlying mechanisms remain incompletely understood. Inflammatory and glycation mechanisms are known to contribute to Pb toxicity; however, their roles in triggering CNS developmental disorders in children have not been extensively investigated. Therefore, this study aimed to investigate and analyze the neurotoxic mechanisms of Pb in triggering CNS developmental disorders in children.

The neurotoxic mechanisms of Pb were investigated using an experimental design involving pregnant female white rats (*Rattus norvegicus*). A total of 36 female and 18 male rats were used. Following mating and confirmation of pregnancy, Pb exposure was initiated. The 36 pregnant female rats were divided into nine groups according to treatment and exposure duration. The treatment groups consisted of an unexposed control group (K), a 0.05% Pb exposure group (P1), and a 0.2% Pb exposure group (P2), with Pb administered through drinking water during pregnancy. Based on exposure duration, the animals were divided into 7-day exposure (T1), 10–14-day exposure (T2), and 21-day exposure or exposure until delivery (T3) groups. In stage 1, placental Pb levels and blood glucose, methylglyoxal (MG), and *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α) levels were measured. In stage 2, Body Weight (BW), Body Length (BL), and brain dopamine levels of the rat pups were measured. The measurements obtained in stages 1 and 2 were statistically analyzed to determine the effects of treatment, exposure duration, and the interaction between treatment and duration on the measured parameters, except for placental Pb levels and the BW, BL, and brain dopamine levels of the rat pups. The parameters measured in stages 1 and 2 were subsequently analyzed using path analysis to investigate the neurotoxic mechanisms of Pb in triggering CNS developmental disorders. All stages of the study were conducted at the Wetland Research Center, Faculty of Medicine and Health Sciences (FKIK), Universitas Lambung Mangkurat (ULM), Banjarbaru. The findings provide insight into the neurotoxic mechanisms of Pb involved in CNS developmental disturbances and may provide a scientific basis for developing preventive strategies against the adverse effects of Pb exposure.

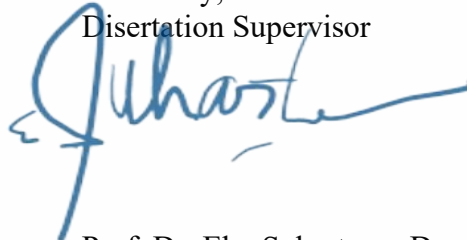
The study results indicate significant differences in placental Pb levels among the treatment groups. Post-hoc test results further reveal significant differences in placental Pb levels between the individual treatment groups. Analysis of placental Pb levels was conducted only at the T2 time point, as placental sampling was

performed exclusively during that period. Phase 1 results also show—based on statistical analysis using Two-Way ANOVA or Friedman tests—no interaction between treatment and exposure duration regarding blood glucose, MG, and TNF- α levels. Exposure duration did not exert a significant effect, whereas the treatment itself influenced the measured parameters, particularly in the P2 group compared to the unexposed (K) and P1 groups. Pb exposure increased Pb accumulation in the placenta and triggered metabolic changes—characterized by elevated blood glucose and MG levels—as well as an inflammatory response marked by increased blood TNF- α levels.

The findings also demonstrate that Pb exposure affects brain dopamine levels, body weight (BW), and body length (BL) in rat pups. Brain dopamine levels, BW, and BL were lowest in the P2 exposure group. These results indicate that Pb exposure reduces brain dopamine levels, BW, and BL in rat pups, with the most pronounced reductions observed in the P2 group. Path analysis reveals that the neurotoxic mechanism of Pb operates primarily through direct glycation—specifically via MG formation—independent of hyperglycemic conditions. An alternative pathway involves direct inflammation as well as inflammation linked to elevated MG levels through TNF- α production. Together, these primary and alternative pathways influence brain dopamine levels in rat pups and are associated with further mechanisms potentially leading to central nervous system (CNS) impairment. The study concludes that Pb exposure during pregnancy—particularly at higher concentrations—increases Pb accumulation in the placenta and induces metabolic changes in the dams, characterized by elevated blood levels of glucose, MG, and TNF- α . Pb exposure also reduces brain dopamine levels and impairs offspring growth, evidenced by reduced body weight and body length. Overall, Pb exposure during pregnancy causes changes in the dam, placenta, and offspring that are associated with an increased risk of growth impairment and central nervous system (CNS) developmental disorders.

Keywords: Developmental Disorders; Heavy Metals; Neurotoxic; Nervous System; Lead (Pb)

Known by,
Dissertation Supervisor



Prof. Dr. Eko Suhartono, Drs., M.Si

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah penulis panjatkan kehadirat Allah SWT karena dengan perkenan serta rahmat-Nya disertasi mengenai “**Mekanisme Neurotoksik Pb Menggunakan Model Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Betina Hamil Terpapar Pb: Kajian Reaksi Glikasi, Inflamasi, dan Gangguan Sistem Dopaminergik**” dapat diselesaikan dengan baik.

Disertasi ini mengemukakan tentang kajian dan analisis dampak paparan Pb terhadap risiko gangguan perkembangan SSP melalui jalur inflamasi dan glikasi. Kajian dan analisis tersebut dilakukan menggunakan model hewan coba tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina yang dipapar Pb saat kondisi hamil, dan setelah periode paparan akan diukur beberapa parameter dan dilakukan analisis jalur untuk mengetahui peran mekanisme inflamasi dan glikasi pada risiko gangguan perkembangan SSP anak. Hasil penelitian pada disertasi diharapkan dapat dijadikan sebagai acuan untuk membuat strategi pengobatan dan pencegahan terhadap paparan Pb pada ibu hamil dan anak.

Saran dan masukan demi kesempurnaan disertasi sangat diperlukan oleh penulis, dan semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat yang sebesar-besarnya bagi semua pihak. Amin.

Wasalam.

Banjarmasin, Oktober 2026

Penulis

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	ii
HALAMAN IDENTITAS TIM PENGUJI DISERTASI	iii
PERNYATAAN ORISINALITAS DISERTASI.....	iv
LEMBAR PERSEMBAHAN	v
RIWAYAT HIDUP PENULIS	vi
UCAPAN TERIMA KASIH.....	vii
RINGKASAN	viii
SUMMARY	x
KATA PENGANTAR	xii
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xviii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xxi
I. PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Perumusan Masalah.....	8
1.3. Tujuan Penelitian.....	8
1.4. Manfaat Penelitian.....	8
II. TINJAUAN PUSTAKA.....	10
2.1. Sifat Kimia Pb dan Pemanfaatannya	10
2.2. Logam Pb pada Perairan.....	11
2.3. Logam Pb pada Tanah.....	13
2.4. Logam Pb pada Udara	14
2.5. Stres Oksidatif dan Inflamasi Akibat Paparan Pb	16
2.6. Reaksi Glikasi dan Peran Pb dalam Reaksi Glikasi	18
2.7. Gangguan Perkembangan SSP Anak	22
2.8. Tikus Putih sebagai Hewan Coba pada Penelitian Eksperimental	26
2.9. Penggunaan Tikus Putih sebagai Hewan Coba pada Uji Toksisitas Pb	28
2.10. Mekanisme Paparan Pb dalam Meningkatkan Risiko Gangguan Perkembangan SSP Anak.....	30
III. KERANGKA PEMIKIRAN	34
3.1. Landasan Teori	34
3.2. Kerangka Pemikiran	37
3.3. Hipotesis Penelitian.....	39
3.4. Kerangka Operasional Pelaksanaan Penelitian	41
3.5. Kerangka Analisis Penelitian	41
3.6. Definisi Operasional Variabel dan Pengukuran Variabel	44
3.7. Kebaharuan (<i>Novelty</i>) Penelitian.....	45
IV. METODOLOGI PENELITIAN	54
4.1. Tempat dan Waktu Penelitian	54
4.2. Metode Penelitian.....	55
4.3. Pengumpulan Data	57
4.3.1. Tahap Persiapan Penelitian	58
4.3.2. Tahap Pelaksanaan Penelitian	60

4.3.3.	Tahap Analisis Data	66
V.	HASIL DAN PEMBAHASAN	69
5.1	Hasil Penelitian Pengaruh Paparan Pb pada Kehamilan	69
5.1.1.	Pengaruh Paparan Pb terhadap Kadar Pb Plasenta.....	69
5.1.2.	Pengaruh Perlakuan dan Durasi Paparan Pb terhadap Kadar Glukosa Darah.....	71
5.1.3.	Pengaruh Perlakuan dan Durasi Paparan Pb terhadap Kadar MG Darah	73
5.1.4.	Pengaruh Perlakuan dan Durasi Paparan Pb terhadap Kadar TNF- α Darah	76
5.2	Hasil Penelitian Pengaruh Paparan Pb terhadap Bayi dan Analisis Mekanisme Neurotoksisitas Pb	80
5.2.1.	Pengaruh Perlakuan terhadap Kadar Dopamin Otak dan Status Antropometri Bayi Tikus	80
5.2.2.	Analisis Jalur (<i>Path Analysis</i>) Mekanisme Neurotoksik Pb dalam Memicu Gangguan Perkembangan SSP	83
5.3	Pembahasan Hasil Penelitian Pengaruh Paparan Pb pada Kehamilan	87
5.3.1.	Pengaruh Paparan Pb terhadap Kadar Pb Plasenta.....	87
5.3.2.	Pengaruh Perlakuan dan Durasi Paparan Pb terhadap Kadar Glukosa Darah.....	92
5.3.3.	Pengaruh Perlakuan dan Durasi Paparan Pb terhadap Kadar MG Darah	96
5.3.4.	Pengaruh Perlakuan dan Durasi Paparan Pb terhadap Kadar TNF- α Darah	100
5.4	Pembahasan Hasil Penelitian Pengaruh Paparan Pb terhadap Bayi dan Analisis Mekanisme Neurotoksisitas Pb	103
5.4.1.	Pengaruh Perlakuan terhadap Kadar Dopamin dan Status Antropometri Bayi Tikus	103
5.4.2.	Analisis Jalur Mekanisme Neurotoksik Pb dalam Memicu Gangguan Perkembangan SSP	111
VI.	IMPLIKASI HASIL PENELITIAN.....	116
6.1.	Implikasi Teoritis	116
6.2.	Implikasi Praktis.....	118
VII.	PENUTUP	121
7.1.	Kesimpulan.....	121
7.2.	Saran.....	121
	DAFTAR PUSTAKA	124
	LAMPIRAN.....	148

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Sumber pencemaran Pb pada berbagai negara di dunia	13
Tabel 2.	Karakteristik, onset, dan tingkat prevalensi dari gangguan perkembangan SSP anak	23
Tabel 3.	Ciri-ciri biologis tikus putih (<i>Rattus norvegicus</i>)	27
Tabel 7.	Persamaan usia kehamilan tikus dan manusia	28
Tabel 8.	Perkembangan seksual tikus putih (<i>Rattus norvegicus</i>)	29
Tabel 9.	Perbedaan dan kebaharuan penelitian lain	47
Tabel 10.	Jadwal kegiatan penelitian	54
Tabel 11.	Hasil uji normalitas dengan uji Shapiro Wilk dan uji perbedaan antar kelompok perlakuan dengan uji Mann-Whitney	70
Tabel 12.	Hasil uji normalitas dengan uji Shapiro Wilk pada data rata-rata kadar MG darah berdasarkan durasi paparan pada perlakuan K dan P2	75
Tabel 13.	Hasil uji T berpasangan atau Wilcoxon pada data kadar MG darah berdasarkan durasi paparan pada perlakuan K dan P2	76
Tabel 14.	Hasil uji normalitas dengan uji Shapiro Wilk pada data hasil rerata kadar TNF- α darah pada setiap durasi paparan berdasarkan kelompok perlakuan	78
Tabel 15.	Hasil uji T berpasangan atau Wilcoxon pada rerata kadar TNF- α darah berdasarkan durasi paparan pada perlakuan K, P1, dan P2	79
Tabel 16.	Hasil uji normalitas, homogenitas, Kruskal Wallis, dan Mann Whitney pada kadar dopamin otak bayi tikus antar kelompok perlakuan dan antara masing-masing kelompok perlakuan	81
Tabel 17.	Hasil analisis jalur berupa nilai R, R ² , koefisien β , dan P pada beberapa model jalur mekanisme pengaruh paparan Pb terhadap kadar dopamin otak bayi tikus	84
Tabel 18.	Hasil analisis perhitungan efek jalur mekanisme neurotoksik Pb dalam memicu gangguan perkembangan SSP anak	85

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Proses terjadinya biomagnifikasi logam berat pada rantai makanan.....	11
Gambar 2.	Rangkaian reaksi distribusi Pb dalam tanah	15
Gambar 3.	Faktor biologis dan lingkungan yang dapat mengakibatkan inflamasi dan stres oksidatif	17
Gambar 4.	Faktor lingkungan dalam mengakibatkan stres oksidatif yang berlanjut menjadi reaksi inflamasi.....	18
Gambar 5.	Perbedaan reaksi glikosilasi (sebelah kanan) dan glikasi (sebelah kiri).....	19
Gambar 6.	Tahapan reaksi glikasi non-enzimatik	20
Gambar 7.	Peningkatan produksi MG saat terjadi fagositosis oleh makrofag.....	21
Gambar 8.	Peningkatan produksi MG akibat inflamasi (sebelah kiri) dan detoksifikasi MG oleh enzim GLO1 dan GLO2 (sebelah kanan) ..	22
Gambar 9.	Klasifikasi neurotransmitter berdasarkan struktur kimianya.....	24
Gambar 10.	Peran dopamin dalam sinyal perkembangan SSP	25
Gambar 11.	Gambaran tikus putih (<i>Rattus norvegicus</i>)	26
Gambar 12.	Persamaan usia kehamilan tikus dan manusia	28
Gambar 13.	Kerangka pemikiran mekanisme neurotoksik Pb.	40
Gambar 14.	Kerangka operasional penelitian	42
Gambar 15.	Analisis jalur mekanisme neurotoksik Pb melalui jalur inflamasi dan glikasi dalam memicu risiko terjadinya gangguan perkembangan SSP.	43
Gambar 16.	Skema pembagian kelompok induk tikus betina berdasarkan perlakuan dan durasi paparan	56
Gambar 17.	Tahap pengumpulan data penelitian	58
Gambar 18.	Alur analisis data statistik hasil penelitian.	67
Gambar 19.	Hasil pengukuran kadar Pb plasenta pada induk tikus betina hamil berdasarkan kelompok perlakuan	69
Gambar 20.	Hasil rata-rata kadar glukosa darah induk tikus betina hamil pada setiap kelompok perlakuan dan durasi paparan	71
Gambar 21.	Hasil rata-rata kadar MG darah induk tikus betina hamil pada setiap kelompok perlakuan dan durasi paparan.....	74
Gambar 22.	Hasil rata-rata kadar TNF- α darah induk tikus betina hamil pada setiap kelompok perlakuan dan durasi paparan	77
Gambar 23.	Hasil rerata kadar dopamin otak bayi tikus pada beberapa kelompok perlakuan	80
Gambar 24.	Rerata BB bayi tikus pada seluruh kelompok perlakuan.....	82
Gambar 25.	Rerata TB bayi tikus pada seluruh kelompok perlakuan.....	82
Gambar 26.	Hasil perhitungan analisis efek jalur mekanisme neurotoksik Pb dalam memicu gangguan perkembangan SSP.....	86
Gambar 27.	Visualisasi hasil analisis In Silico dengan Molecular Docking antara enzim tirosin hidroksilase dengan (a) Zn dan (b) Pb	107
Gambar 28.	Visualisasi hasil analisis In Silico dengan Molecular Docking antara Transferin dengan (a) Fe ³⁺ dan (b) Pb ²⁺	110

Gambar 29.	Visualisasi hasil analisis In Silico dengan Molecular Docking antara Calmodulin dengan (a) Ca^{2+} dan (b) Pb^{2+}	111
Gambar 30.	Visualisasi hasil analisis In Silico dengan Molecular Docking antara SOD 1 dengan (a) Cu^{2+} dan (b) Pb^{2+} dan SOD2 dengan (c) Mn^{2+} dan (d) Pb^{2+}	113

DAFTAR SINGKATAN

ADHD	: <i>Attention Deficit Hyperactivity Disorder</i>
µg/dL	: mikrogram per desiliter
µg/mL	: mikrogram per mililiter
µL	: Mikroliter
AGEs	: <i>Advanced Glycation End Products</i>
AGEs	: Advanced Glycation End Products
Al	: Aluminum
AS	: Amerika Serikat
As	: Arsen
ASD	: <i>Autism Spectrum Disorder</i>
ASI	: Air Susu Ibu
ASP	: Aspartat
BB	: Berat Badan
BBB	: <i>Blood Brain Barrier</i>
BBLR	: <i>Bayi Berat Lahir Rendah</i>
BPPV	: Balai Penelitian dan Penyelidikan Veteriner
Ca	: Kalsium
CAMs	: <i>Cell Adhesion Molecules</i>
Cd	: Kadmium
Cl	: Klorida
COX	: Siklooksigenase
Cr	: Kromium
CRP	: <i>C-Reactive Protein</i>
Cu	: Cuprum/Tembaga
DI	: <i>Disabilitas Intelektual</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DNPH	: Dinitrofenilhidrazin
DSM-5	: <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental DisordersV</i>
EDTA	: <i>Ethylene Diamine Tetra Acetic Acid</i>
ELISA	: <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
Fe	: Ferro/Besi
FeCl ₃	: Feri Klorida
FKIK	: Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
g/mol	: gram per mol
GABA	: Asam Gamma-Aminobutyric
GDP	: Gula Darah Puasa
GDS	: Gula Darah Sewaktu
GLO	: Glioksalase
GLUT2	: <i>Glucose Transporter2</i>
GLUT4	: <i>Glucose Transporter4</i>
gr	: Gram
GSH	: <i>Glutathione</i>
GSH-Px	: <i>Glutathione</i> Peroksidase
H ₂ O	: Air
HCG	: <i>Human Chorionic Gonadotropin</i>

HCl	: Hidrogen Klorida
HCl	: Hidrogen Klroida
Hg	: Merkuri
His	: Histidine
HOMA-IR	: <i>Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance</i>
IFN- γ	: Interferon Gamma
IGF	: <i>insulin-like growth factor</i>
IKK β	: enzim I κ B kinase
IL	: Interleukin
iNOS	: <i>Inducible Nitric Oxide Synthase</i>
Ip	: Intraperitoneal
IQ	: <i>Intelligence Quotient</i>
IRS-1	: <i>Insulin Receptor Substrate-1</i>
IUGR	: <i>intrauterine growth restriction</i>
I κ B	: I κ B
JNK	: c-Jun N Terminal Kinase
KEPK	: Komisi Etik Penelitian Kesehatan
Kepmenkes	: Keputusan Menteri Kesehatan
KSCN	: Kalium Tiosianat
Lys/Arg	: Lysine/Arginine
MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MDA	: Malondialdehid
Me-Hg	: Metil Merkuri
MG	: Metilglioksal
Mg	: Magnesium
mg	: Miligram
mg/dL	: miligram per desiliter
mg/kgbb	: miligram per Kilogram Berat Badan
mg/L	: miligram per liter
Mn	: Mangan
mRNA	: <i>RNA Messenger</i>
NaCl	: Natrium Klorida
NADPH	: <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate</i>
NaOH	: Natrium Hidroksida
nm	: Nanometer
NO ₂	: Nitrit Oksida
NO ₃ ⁻	: Ion Nitrat
NRF2	: <i>Nuclear Factor Erythroid 2 Related Factor-2</i>
O ₂	: Oksigen
PB	: Panjang Badan
Pb	: Timbal
Pb(CH ₃ COO) ₂	: Timbal Asetat
Pb(NO ₃) ₂	: Timbal Nitrat
PbS	: Galena
PDX-1	: <i>Pancreatic and Duodenal Homobox-1</i>
Permenkes	: Peraturan Menteri Kesehatan
pg/mL	: pikogram per mililiter
PKC	: <i>Protein Kinase C</i>

PMSG	: <i>Pregnant Mare Serum Gonadotropin</i>
ppm	: Parts Per Million
r	: Koefisien Korelasi
R ²	: Koefisien Determinasi
RAGE	: <i>Receptor for Advanced Glycation End products</i>
RAL	: Rancangan Acak Lengkap
RI	: Republik Indonesia
rpm	: <i>rotation per meinute</i>
-SH	: Gugus Sulfhidril
SNR	: Senyawa Nitrogen Reaktif
SOD	: <i>Superoksida Dismutase</i>
SOR	: Senyawa Oksigen Reaktif
SPSS	: <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SSP	: Sistem Saraf Pusat
TFR1	: <i>Transferin–Reseptor Transferin 1</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor α</i>
TNFR	: <i>Tumor Necrosis Factor Receptor</i>
UK	: Usia Kehamilan
ULM	: Universitas Lambung Magkurat
Zn	: Zink

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Baku Mutu Pb.....	149
Lampiran 2.	Durasi siklus estrus tikus putih dan mencit	150
Lampiran 3.	Tampilan visual vagina pada fase estrus tikus putih	151
Lampiran 4.	Tampilan visual vagina pada beberapa fase siklus estrus tikus putih albino. (a) Pro estrus; (b) Estrus; (c) Metestrus; dan (d) di estrus	152
Lampiran 5.	Tampilan visual vagina pada beberapa fase siklus estrus tikus Agouti. (a) Pro estrus; (b) Estrus; (c) Metestrus; dan (d) di estrus.....	153
Lampiran 6.	Tampilan visual vagina pada beberapa fase siklus estrus tikus Non-Agouti. (a) Pro estrus; (b) Estrus; (c) Metestrus; dan (d) di estrus	154
Lampiran 7.	Perhitungan jumlah subyek penelitian menggunakan Rumus Federer.....	155
Lampiran 8.	Alat dan Bahan Penelitian	156
Lampiran 9.	Rangkaian Kegiatan Penelitian.....	157
Lampiran 10.	Sertifikat Kelaikan Etik Penelitian	164
Lampiran 11.	Hasil Analisis Statistik Uji Perbedaan Kadar Pb Plasenta antara Kelompok Perlakuan	165
Lampiran 12.	Hasil Analisis Statistik Uji Perbedaan Parameter Penelitian	167
Lampiran 13.	Hasil Analisis Statistik Uji Perbedaan Kadar Dopamin Otak Bayi antara Kelompok Perlakuan	197
Lampiran 14.	Hasil Analisis Jalur (<i>Path Analysis</i>) Mekanisme Neurotoksik Pb dalam meningkatkan risiko gangguan perkembangan SSP.....	199
Lampiran 15.	Publikasi Internasional	203
Lampiran 16.	Sertifikat Uji Plagiasi Disertasi	206
Lampiran 17.	Seminar Internasional Hasil Disertasi	207