

Paparan Timbal dan Stres Oksidatif: Dampak Klinis dan Mekanismenya

Rahmah Dara Ayunda^{1*}, Ardiana Ekawanti¹, Fitriannisa Faradina Zubaidi¹, Khairil Pahmi¹, Arsy Muchlisa Putri², I Nyoman Rhino Raditya²

¹Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Mataram

²Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Mataram

DOI: <https://doi.org/10.29303/98qdar52>

Article Info

Received : 24 Nov 2025

Revised : 01 Des 2025

Accepted : 13 Des 2025

Abstract: Lead (Pb) exposure is a significant global environmental health concern, as this heavy metal lacks physiological function in the human body and is toxic, leading to various health disorders. One of the primary mechanisms of lead toxicity is the induction of oxidative stress, defined as an imbalance between the production of reactive oxygen species (ROS) and the capacity of endogenous antioxidant systems to neutralize them. Lead enhances ROS generation through mitochondrial dysfunction and reduces the activity of critical antioxidant enzymes, such as superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx), and catalase (CAT), resulting in oxidative damage to lipids, proteins, and DNA, which subsequently triggers cellular and tissue dysfunction. The clinical consequences of lead-induced oxidative stress are observed across multiple organ systems, including the nervous system (cognitive impairment, memory loss, neuropathy), kidneys (nephropathy, decreased filtration function), liver (hepatotoxicity, metabolic disturbances), and the hematopoietic system (anemia, blood cell dysfunction). This review summarizes that lead exposure induces cellular and tissue damage through multiple cellular pathways related to oxidative stress, elucidating the fundamental mechanisms by which lead causes clinical disorders in these organs. In conclusion, understanding these cellular mechanisms provides a scientific basis for linking lead exposure to the development of multi-organ diseases.

Keywords: Lead exposure; oxidative stress; antioxidant enzymes; tissue damage

Citation: Ayunda, R.D., et al. (2025). Paparan Timbal dan Stres Oksidatif: Dampak Klinis dan Mekanismenya. *Lombok Medical Journal*, 5(1), 15-22. Doi : <https://doi.org/10.29303/98qdar52>

Pendahuluan

Paparan timbal (Pb) merupakan salah satu masalah kesehatan lingkungan yang signifikan di seluruh dunia. Timbal adalah logam berat yang tidak memiliki fungsi fisiologis dalam tubuh manusia dan bersifat toksik, sehingga dapat menimbulkan berbagai gangguan kesehatan (Yu, 2022). Sumber utama paparan timbal berasal dari aktivitas industri seperti pembuatan baterai, cat, bahan bakar, pipa air, serta limbah elektronik (CDC, 2024a; OSHA, n.d.). Paparan timbal dapat terjadi melalui inhalasi udara tercemar, konsumsi

air dan makanan yang terkontaminasi, maupun kontak dermal (CDC, 2024b).

Timbal memiliki sifat yang persisten dan bioakumulatif, sehingga dapat terakumulasi dalam berbagai jaringan tubuh. Beberapa biomarker paparan timbal yang umum digunakan dalam penilaian kesehatan manusia, seperti darah yang digunakan untuk melihat paparan terkini, tulang yang menunjukkan akumulasi jangka panjang, lalu urin yang digunakan sebagai indikator beban tubuh dan ekskresi, serta rambut yang menandakan paparan kronik jangka

*Email: rahmahdaraayunda@unram.ac.id

menengah (CDC, 2021; NIOSH, 2018; Hu *et al.*, 2007; ATSDR, 2020; Nowak & Chmielnicka, 2000). Timbal dapat tersimpan dalam tulang, ginjal, hati, otak, darah, dan rambut, sehingga menimbulkan efek toksik jangka panjang (Yu, 2022).

Salah satu mekanisme utama toksisitas timbal adalah induksi stres oksidatif, yaitu kondisi ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas (Reactive Oxygen Species/ROS) dan kemampuan sistem antioksidan endogen tubuh untuk menetralkannya (Yu, 2022). Timbal dapat meningkatkan pembentukan ROS melalui gangguan fungsi mitokondria serta menurunkan aktivitas enzim-enzim antioksidan penting seperti superoksida dismutase (SOD), glutathione peroksidase (GPx), dan katalase (CAT) (Yu, 2022; CDC, 2024a). Ketidakseimbangan ini mengakibatkan kerusakan oksidatif terhadap berbagai makromolekul seperti lipid, protein, dan DNA, yang selanjutnya memicu disfungsi sel dan jaringan (Yu, 2022).

Dampak stres oksidatif akibat paparan timbal bersifat sistemik dan multis organ, dengan manifestasi klinis yang luas. Pada sistem saraf, timbal dapat menyebabkan neurotoksisitas, gangguan kognitif, dan penurunan fungsi motorik. Pada ginjal, terjadi nefrotoksitas yang ditandai dengan gangguan filtrasi dan ekskresi. Pada hati, paparan timbal menimbulkan hepatotoksitas akibat peroksidasi lipid membran sel hepatosit. Selain itu, timbal juga dapat mengganggu sistem hematopoietik dengan menghambat aktivitas enzim δ -aminolevulinat dehidratase (ALAD), yang berperan penting dalam sintesis hemoglobin (Yu, 2022).

Berbagai penelitian eksperimental dan klinis telah melaporkan keterkaitan antara paparan timbal, peningkatan stres oksidatif, dan munculnya gejala klinis kronik. Namun, masih terdapat variasi hasil penelitian terkait tingkat keparahan efek oksidatif, dosis paparan, serta mekanisme kompensasi antioksidan tubuh yang terlibat (Yu, 2022). Oleh karena itu, kajian literatur ini bertujuan untuk merangkum dan menganalisis temuan-temuan ilmiah terkini mengenai mekanisme paparan timbal terhadap stres oksidatif, serta dampak klinis yang ditimbulkannya pada beberapa sistem dan jaringan tubuh, seperti sistem saraf, ginjal, liver dan sistem hematopoietik.

Metode

Tinjauan pustaka ini menggunakan metode literature review naratif untuk merangkum dan menganalisis temuan ilmiah mengenai paparan timbal, mekanisme stres oksidatif, dan dampak klinisnya. Pencarian literatur dilakukan di basis data elektronik seperti PubMed, Scopus, Web of Science, dan Google Scholar dengan kata kunci "lead exposure", "oxidative stress", "clinical effects of lead", dan "occupational

exposure to lead" yang dibatasi mulai tahun 2000-2025. Artikel yang dipilih mencakup penelitian asli, tinjauan sistematis, dan meta-analisis yang membahas mekanisme stres oksidatif akibat timbal dan dampak klinis pada manusia atau model hewan, tersedia dalam bahasa Inggris atau Indonesia. Seleksi dilakukan melalui screening judul dan abstrak, full-text review, dan ekstraksi data terkait jenis paparan, organ yang terpengaruh, mekanisme oksidatif, dan efek klinis. Data dianalisis secara naratif untuk mengidentifikasi pola paparan, mekanisme oksidatif, serta dampak klinis dan hasil disajikan secara tematis.

Hasil dan Pembahasan

Jenis timbal dan biomarker paparan timbal

Timbal (Pb) merupakan logam berat yang terdapat secara alami di kerak bumi dan banyak digunakan dalam berbagai industri seperti baterai, cat, bahan bakar, dan pipa. Secara kimia, timbal dapat ditemukan dalam berbagai bentuk, antara lain timbal anorganik (seperti timbal oksida, timbal asetat, dan timbal klorida) serta timbal organik (seperti tetraetil timbal dan tetrametil timbal). Berdasarkan klasifikasi *International Agency for Research on Cancer* (IARC), ada 32 jenis timbal yang terdaftar dan dibagi menjadi dua kelompok, anorganik dan organik. Timbal anorganik termasuk dalam kelompok 2A (*probably carcinogenic to humans*), yang berarti "kemungkinan bersifat karsinogenik pada manusia," sedangkan timbal organik dikategorikan ke dalam kelompok 3 (*not classifiable as to its carcinogenicity to humans*) karena bukti ilmiah yang terbatas (IARC, 2006). Timbal anorganik merupakan bentuk yang paling umum dijumpai dalam lingkungan dan paling sering menyebabkan keracunan kronis pada manusia, sedangkan timbal organik bersifat lebih mudah diserap melalui kulit dan saluran pernapasan, sehingga menimbulkan efek toksik yang lebih cepat (ATSDR, 2020).

Berdasarkan sifat toksisitasnya, paparan timbal anorganik dapat mengganggu berbagai sistem tubuh, termasuk sistem saraf pusat, ginjal, sistem kardiovaskular, dan sistem hematopoietik. Timbal menggantikan kalsium dalam proses biokimia, menghambat aktivitas enzim seperti δ -aminolevulinat dehidratase (ALAD) dan ferrokelatase, yang berperan dalam sintesis hemoglobin, sehingga menyebabkan anemia dan stres oksidatif (Needleman, 2004; Flora *et al.*, 2012). Timbal juga dapat menembus sawar darah otak dan plasenta, sehingga berisiko tinggi terhadap perkembangan neurologis anak-anak dan janin. Oleh karena itu, meskipun beberapa bentuk timbal digunakan secara industri, tidak ada kadar timbal yang dianggap aman bagi kesehatan manusia (WHO, 2021).

Meskipun tidak ada acuan resmi ambang batas paparan timbal yang ditetapkan oleh lembaga kesehatan

dunia seperti WHO. Beberapa lembaga nasional daerah dan para peneliti mencoba menetapkan batas aman dari paparan timbal terhadap beberapa biomarker seperti pada Tabel 1. Secara konteks toksikologi lingkungan, biomarker paparan timbal yang paling umum digunakan adalah kadar timbal dalam darah (Blood Lead Level/BLL), yang mencerminkan paparan timbal baru-baru ini dan distribusinya dalam sirkulasi tubuh. Meskipun demikian, karena timbal memiliki waktu paruh panjang dan dapat terakumulasi dalam jaringan, biomarker lain seperti timbal dalam tulang, urin, dan rambut juga digunakan untuk menilai paparan kronis (Wang *et al.*, 2024).

Tabel 1. Biomarker paparan timbal pada manusia

Kompartemen Biologis	Kisaran Normal / Referensi	Keterangan Klinis	Referensi
Darah (Blood Lead Level, BLL)	<3.5 µg/dL (anak-anak, <6 th); <5 µg/dL (dewasa)	Tidak ada kadar aman; kadar rendah pun dapat memengaruhi fungsi saraf, hematopoiesis, dan perkembangan kognitif anak	CDC, 2021; NIOSH, 2018
	Pekerja dengan paparan timbal <30 µg/dL disarankan; intervensi bila >40–50 µg/dL	Paparan kronik pada lingkungan kerja; dipantau rutin setiap 6 bulan	NIOSH, 2018
Tulang (Bone Lead)	5–30 µg/g (dewasa sehat)	Menunjukkan akumulasi jangka panjang; Pb dapat tersimpan puluhan tahun dan dilepas kembali ke darah	Hu <i>et al.</i> , 2007
Urin (Urinary Lead)	<5 µg/L (normal); 5–50 µg/L (paparan sedang); >100 µg/L (paparan tinggi)	Menunjukkan ekskresi Pb dan beban tubuh saat ini; sering dipakai pada pemeriksaan chelation test	ATSDR, 2020
Rambut (Hair Lead)	<10 (ppm) populasi umum; >20–30 ppm menunjukkan	Menunjukkan paparan kronik jangka menengah; hasil perlu hati-	Nowak & Chmielnicka, 2000

Kompartemen Biologis	Kisaran Normal / Referensi	Keterangan Klinis	Referensi
	paparan tinggi	hati karena bisa ada kontaminasi eksternal	

Mekanisme oksidatif timbal dan dampak klinisnya Sistem saraf

Akumulasi timbal dalam otak, khususnya di korteks serebral, hipokampus, dan serebelum, menyebabkan stres oksidatif, peroksidasi lipid membran neuron, serta penurunan aktivitas enzim antioksidan seperti superoksida dismutase (SOD), katalase (CAT), dan glutathione peroksidase (GPx) (Hegazy *et al.*, 2023). Paparan timbal (Pb) ke sistem saraf dapat memicu stres oksidatif melalui berbagai jalur molekuler, yang pada akhirnya menyebabkan kerusakan neuron dan disfungsi jaringan saraf. Setelah masuk ke dalam sel saraf, ion timbal mengganggu homeostasis ion (misalnya kalsium dan magnesium) dan mengakumulasi dalam mitokondria, sehingga menghambat fungsi respirasi dan meningkatkan produksi reactive oxygen species (ROS) seperti radikal superoksida dan hidrogen peroksida (Sayre *et al.*, 2008; Virgolini & Ashner, 2021). Timbal juga memicu lipid peroksidasi dengan menyerang membran lipid yang kaya asam lemak tak jenuh, menghasilkan produk reaktif seperti malondialdehid (MDA) yang memperburuk kerusakan membran dan mengganggu integritas membran sel saraf (Neha *et al.*, 2025). Selain itu, timbal menurunkan aktivitas enzim antioksidan intraseluler seperti superoksida dismutase (SOD), katalase, dan glutathione peroksidase (GPx), serta mengurangi cadangan glutathione (GSH), sehingga sistem pertahanan sel terhadap ROS melemah (Neha *et al.*, 2025).

Akumulasi ROS dan kerusakan oksidatif juga dapat memicu aktivasi jalur sinyal proapoptotik (misalnya jalur mitokondria, pelepasan sitokrom c, aktivasi kaskade kaspase), serta memicu fosforilasi protein stres dan stres DNA yang memicu kematian sel (Virgolini & Ashner, 2021; Tobalu & Enogieru, 2025). Di otak, keadaan stres oksidatif ini mengganggu transmisi sinaptik, mengubah neurotransmisi glutamat dan GABA (misalnya menyebabkan eksitotoksisitas melalui reseptor NMDA), serta memicu peradangan mikroglia yang memperburuk kerusakan neuron (Virgolini & Ashner, 2021; Tobalu & Enogieru, 2025). Selain itu, studi berbeda menunjukkan bahwa paparan timbal kronis dapat meningkatkan akumulasi amyloid-beta (Aβ) di kapiler serebral dan memperburuk fungsi sawar

darah-otak (BBB) serta sawar darah-cairan serebrospinal (BCSFB) (Schneider *et al.*, 2023). Timbal juga memicu ekspresi sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α dan IL-1 β pada sel endotel dan plexus choroid, menyebabkan peradangan yang merusak struktur sawar tersebut, menurunkan ekspresi reseptor transport A β (seperti LRP-1 dan ABCB1) dan mengganggu penghapusan A β di hati (Schneider *et al.*, 2023).

Berbagai mekanisme toksisitas yang telah dijelaskan sebelumnya berkontribusi terhadap munculnya dampak klinis pada sistem saraf. Disfungsi neurotransmisi glutamat dan GABA akibat eksitotoksitas dapat menimbulkan perubahan perilaku, seperti hiperaktivitas, gangguan perhatian, serta kecemasan dan depresi ringan (Virgolini & Ashner, 2021; Tobalu & Enogieru, 2025). Selain itu, kerusakan sawar darah otak (BBB) dan sawar darah-cairan serebrospinal (BCSFB) akibat akumulasi amyloid beta dan peningkatan sitokin pro-inflamasi menimbulkan risiko gangguan neurodegeneratif jangka panjang, termasuk predisposisi terhadap penyakit Alzheimer dan penurunan kemampuan neuroprotektif (Schneider *et al.*, 2023). Pada kasus paparan kronis yang lebih berat, kerusakan pada serebelum dapat menyebabkan gangguan koordinasi motorik, ataksia, tremor, dan kesulitan berjalan (Hegazy *et al.*, 2023). Paparan timbal juga dikaitkan dengan neuropati perifer ringan hingga sedang, yang ditandai dengan kelemahan otot distal, penurunan refleks tendon, dan parestesia (Sanders, 2009). Pada anak-anak, paparan timbal terutama berdampak pada perkembangan otak, sehingga dapat menurunkan IQ, keterampilan bahasa, dan kemampuan akademik, sedangkan pada orang dewasa dapat menyebabkan gangguan memori, perhatian, dan kinerja eksekutif (Neha *et al.*, 2025).

Ginjal

Timbal (Pb) merupakan logam berat yang terutama diekskresikan melalui ginjal, sehingga organ ini menjadi target utama akumulasi dan kerusakan kronis (Generalova, 2025). Paparan kronis timbal pada ginjal terutama menargetkan sel tubulus proksimal dan membran mikrovili, memicu mekanisme stres oksidatif yang menyebabkan kerusakan fungsi ginjal. Pb diambil secara aktif oleh sel tubulus proksimal, membentuk kompleks dengan protein pengikat logam, dan terakumulasi di sitoplasma yang berdampak pada transport aktif ion dan metabolit penting (Turkington *et al.*, 2025). Ion Pb²⁺ dapat memasuki sel ginjal melalui transporter ion nonspesifik, kemudian mengganggu fungsi mitokondria dengan menghambat rantai transport elektron, meningkatkan kebocoran elektron, dan memperbanyak pembentukan reactive oxygen

species (ROS) seperti superoksida (O₂•⁻) dan hidrogen peroksida (H₂O₂) (Gurer & Ercal, 2000; Lopes *et al.*, 2016). Selain itu, Pb memicu stres oksidatif melalui peningkatan produksi radikal bebas reaktif (ROS) serta pengikatan residu sulfhidril dari glutathion dan enzim antioksidan seperti superoksida dismutase, katalase, dan glutathion peroksidase, yang menurunkan kemampuan sel untuk menetralkan ROS sehingga terjadi akumulasi ROS (Zhang *et al.*, 2023). Akumulasi ROS akan menyerang protein serta DNA, yang memicu aktivasi jalur stres oksidatif seperti Nrf2/HO-1 dan jalur apoptosis mitokondria melalui pelepasan sitokrom c serta aktivasi kaspase-3 (Li, *et al.*, 2022). Kerusakan oksidatif pada sel tubulus proksimal ini secara klinis dapat menyebabkan gangguan reabsorpsi dan filtrasi, yang secara progresif menurunkan laju filtrasi glomerulus (GFR) dan meningkatkan risiko terjadinya penyakit ginjal kronis (Ekong, *et al.*, 2006).

Secara molekuler, Pb juga mengaktifkan jalur inflamasi dan pro-fibrosis, termasuk ekspresi TGF- β , MCP-1, dan iNOS, yang mendorong infiltrasi sel inflamasi, deposisi kolagen interstisial, dan fibrosis tubulointerstisial kronis (Generalova, 2025; Upadhyay *et al.*, 2024). Pada anak-anak, efek ini dapat menyebabkan gangguan pertumbuhan dan penurunan kemampuan ginjal jangka panjang, sedangkan pada orang dewasa dapat meningkatkan risiko hipertensi dan komplikasi kardiovaskular akibat disfungsi ginjal kronis (Ekong, *et al.*, 2006). Selain itu, gangguan metabolisme kalsium dan aktivasi sistem renin-angiotensin intrarenal oleh Pb mempercepat vasokonstriksi, hipoksia tubulus, dan progresi nefropati kronis (Adriana, 2025). Secara keseluruhan, paparan kronis timbal mengakibatkan kombinasi kerusakan oksidatif, inflamasi, dan fibrosis yang menyebabkan penurunan fungsi ginjal dan risiko gagal ginjal jangka panjang.

Liver/Hati

Paparan kronis timbal (Pb) ke dalam tubuh menyebabkan akumulasi signifikan di jaringan hati, di mana hati berperan sebagai salah satu organ utama deposit logam berat dalam jaringan lunak (~33 %) sehingga rentan terhadap kerusakan hepatosit (Lakka, *et al.*, 2023). Kerusakan tersebut dipicu oleh peningkatan produksi radikal bebas oksigen (ROS) dan pengikatan residu sulfhidril (-SH) dari senyawa antioksidan seperti glutathion serta enzim superoksida dismutase dan katalase, mengakibatkan stres oksidatif pada hepatosit (Lakka *et al.*, 2023; Flora, *et al.*, 2012). Kerusakan ini mengarah pada peningkatan peroksidasi lipid, kerusakan DNA, penurunan aktivitas enzim antioksidan seperti superoksida dismutase (SOD), katalase (CAT), dan glutathione peroksidase (GPx), serta penurunan kadar glutathion (GSH) dalam hati (Matović *et al.*, 2015).

Selain itu, Pb juga mengaktifkan jalur sinyal inflamasi seperti peningkatan ekspresi faktor sitokin pro-inflamasi (misalnya TNF- α) serta jalur MAPK/ERK, yang memicu aktivasi sel Kupffer dan infiltrasi sel imun ke dalam jaringan hati, memperparah cedera seluler hepatosit (Renu *et al.*, 2021). Paparan Pb pada hepatosit juga menyebabkan disfungsi mitokondria, termasuk penurunan potensial membran mitokondria, hambatan rantai transport elektron, dan penurunan produksi ATP yang pada gilirannya memicu kematian sel melalui jalur apoptosis atau nekrosis (Renu *et al.*, 2021). Pb juga dapat mengaktifkan jalur inflamasi melalui peningkatan ekspresi faktor transkripsi proinflamasi seperti nuclear factor-kappa B (NF- κ B) dan inflammasom NLRP3, yang berkontribusi pada peradangan hati dan aktivasi sel stellat hepatik (HSC). Aktivasi HSC ini meningkatkan produksi matriks ekstraseluler dan berpotensi menyebabkan fibrosis hati (Banerjee *et al.*, 2023). Efek epigenetik dan gangguan metabolisme logam unsur seperti kalsium dan seng disertai dengan gangguan fungsi enzim fase I/II di hati juga memperkuat kerusakan jangka panjang yang dapat berujung pada kondisi steatohepatitis (Renu *et al.*, 2021; Lakka *et al.*, 2023).

Sistem Hematopoietik

Paparan timbal (Pb) pada sistem hematopoietik juga menyebabkan stres oksidatif melalui mekanisme yang kompleks, termasuk penghambatan enzim kunci dalam sintesis heme dan peningkatan produksi spesies oksigen reaktif (ROS). Salah satu target utama Pb adalah enzim δ -aminolevulinic acid dehydratase (ALAD), yang berperan dalam konversi δ -aminolevulinic acid (ALA) menjadi porfobilinogen dalam jalur biosintesis heme. Inhibisi ALAD oleh Pb menyebabkan akumulasi ALA dalam darah, yang selanjutnya dapat teroksidasi menjadi senyawa toksik seperti D-aminolevulinic acid (DOVA) dan meningkatkan pelepasan besi dari ferritin. Besi bebas ini dapat mengkatalisis pembentukan ROS melalui reaksi Fenton dan memperburuk kondisi stres oksidatif yang dapat merusak sel hematopoietik (Llave-León *et al.*, 2017; Flora, 2012).

Akumulasi ALA juga dapat berinteraksi dengan hemoglobin teroksidasi (oxyHb), menyebabkan autooksidasi menjadi methemoglobin (methHb) dan menghasilkan ROS tambahan, termasuk radikal hidroksil. Selain merusak membran sel darah merah, proses ini juga mengganggu fungsi neurotransmitter seperti GABA, meningkatkan risiko kejang dan gangguan neurologis lainnya. Selain itu, Pb dapat menurunkan aktivitas enzim antioksidan seperti superoksida dismutase (SOD), katalase (CAT), dan glutathione peroksidase (GPx), serta mengurangi kadar glutathione (GSH) dalam sel-sel hematopoietik, memperburuk kerusakan oksidatif (Patil *et al.*, 2006).

Secara klinis, kondisi ini dapat memunculkan anemia hipokrom mikrositer, peningkatan fragilitas eritrosit, serta gangguan pada fungsi oksigenasi jaringan. Stres oksidatif yang berkelanjutan juga memperparah disfungsi sumsum tulang, menurunkan kapasitas regeneratif sel hematopoietik, dan memicu apoptosis sel progenitor eritroid (Ahamed & Siddiqui, 2007).

Kesimpulan

Berdasarkan kajian literatur yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa paparan timbal memberikan dampak luas terhadap berbagai sistem organ melalui mekanisme stres oksidatif. Timbal berperan dalam meningkatkan pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS), menurunkan aktivitas enzim antioksidan, serta memicu kerusakan lipid, protein, dan DNA. Akumulasi efek ini menyebabkan disfungsi seluler dan gangguan fisiologis pada berbagai sistem tubuh. Pada sistem saraf, timbal menimbulkan neurotoksisitas yang berdampak pada penurunan fungsi kognitif; pada ginjal, menyebabkan nefrotoksisitas dan gangguan filtrasi; pada hati, menimbulkan stres oksidatif hepatoseluler; dan pada sistem hematopoietik, mengganggu sintesis heme serta memicu anemia akibat peningkatan kerusakan eritrosit. Dengan demikian, pemahaman mengenai hubungan antara paparan timbal dan stres oksidatif penting untuk mendukung upaya pencegahan, deteksi dini, dan pengelolaan dampak toksik logam berat terhadap kesehatan manusia.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Mataram (FKIK Unram) atas dukungan pendanaan dan fasilitas yang diberikan dalam penyusunan artikel tinjauan ini. Dukungan tersebut memungkinkan penulis untuk melakukan pengumpulan literatur, analisis, serta penulisan naskah secara optimal. Penulis juga menyampaikan apresiasi kepada seluruh pihak yang telah memberikan masukan dan bantuan selama proses penyusunan artikel ini.

Daftar Pustaka

- Adriana, G.V., 2025. Lead systemic toxicity: A persistent problem for health. *Toxicology*, [online] Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300483X25001209?utm> [Accessed 12 Nov 2025]
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), 2020. *Toxicological Profile for Lead*. U.S.

- Department of Health and Human Services. Available at: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp13.pdf> [Accessed 9 October 2025]
- Ahamed, M. & Siddiqui, M.K.J., 2007. Low level lead exposure and oxidative stress: Current opinions. *Clinica Chimica Acta*, 383(1-2), pp.57-64
- Banerjee, P., Roy, A., Ghosh, S., & Chakraborty, S., 2023. Oxidative stress-induced liver damage and remodeling. *The American Journal of Pathology*, 193(10), pp.1245-1257. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2023.06.004>
- CDC. (2024a). *About Lead in the Workplace*. Diakses dari <https://www.cdc.gov/niosh/lead/about/index.html> [Accessed 9 October 2025]
- CDC. (2024b). *Preventing Work-related Lead Exposure*. Diakses dari <https://www.cdc.gov/niosh/lead/prevention/index.html> [Accessed 9 October 2025]
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2021. *Blood Lead Reference Value Update*. Available at: <https://www.cdc.gov/nceh/lead/data/blood-lead-reference-value.htm> [Accessed 9 October 2025]
- Ekong, E. B., Jaar, B. G. & Weaver, V. M. (2006) 'Lead-related nephrotoxicity: a review of the epidemiologic evidence', *Kidney International*, 70(12), pp. 2074-2084. doi:10.1038/sj.ki.5001809
- Flora, G., Gupta, D., & Tiwari, A. (2012). Toxicity of lead: A review with recent updates. *Interdisciplinary Toxicology*, 5(2), 47-58. <https://doi.org/10.2478/v10102-012-0009-2>
- Generalova, A., 2025. The Mechanisms of Lead Toxicity in Living Organisms. *Molecules*, 15(5), p.146.
- Gurer, H. & Ercal, N. (2000) 'Can antioxidants be beneficial in the treatment of lead poisoning?', *Free Radical Biology and Medicine*, 29(10), pp. 927-945. doi:10.1016/S0891-5849(00)00430-X.
- Hegazy, A.A., Domouky, A.M., Akmal, F., El-wafaey, D. 2023. Possible role of selenium in ameliorating lead-induced neurotoxicity in rats. *Scientific Reports*, 13(1), p.13212. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-42319-3>
- Hu, H., Aro, A., Rotnitzky, A., *et al.*, 2007. Bone lead as a biological marker in epidemiologic studies of chronic toxicity: conceptual paradigms. *Environmental Health Perspectives*, 115(3), pp.451-458. <http://doi:10.1289/ehp.9789>
- International Agency for Research on Cancer (IARC). (2006). *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 87: Inorganic and Organic Lead Compounds*. Lyon: IARC Press
- Lakka, N., Pai, B. & Dsouza, H.S., 2023. Potential diagnostic biomarkers for lead-induced hepatotoxicity and the role of synthetic chelators and bioactive compounds. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. [online] Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10141777/> [Accessed 12 Nov 2025]
- La-Llave-León, O., Méndez-Hernández, E. M., Castellanos-Juárez, F. X., Esquivel-Rodríguez, E., Vázquez-Alaniz, F., Sandoval-Carrillo, A., García-Vargas, G., Duarte-Sustaita, J. & Salas-Pacheco, J. M. (2017) 'Association between blood lead levels and δ -aminolevulinic acid dehydratase activity in pregnant women', *Environmental Health Perspectives*, 125(4), pp. 432-438. doi:10.1289/EHP129
- Li, N., Wen, L., Yu, Z., Li, T., Wang, T., Qiao, M., Song, L. & Huang, X. (2022) 'Effects of folic acid on oxidative damage of kidney in lead-exposed rats', *Frontiers in Nutrition*, 9, 1035162. doi:10.3389/fnut.2022.1035162.
- Lopes, A.C.B.A., Silbergeld, E.K., Navas-Acien, A. & McDiarmid, M. (2016) 'Lead exposure and oxidative stress: A systematic review', *Toxicology Letters*, 258, pp. 37-49. doi:10.1016/j.toxlet.2016.03.025.
- Matović, V., Buha, A., Đukić-Čosić, D., Bulat, Z. & Borenović, S., 2015. Insight into the oxidative stress induced by lead and/or cadmium in blood, liver, and kidneys. *Food and Chemical Toxicology*, 78, pp.130-140. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2015.02.011>
- National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), 2018. *Adult Blood Lead Epidemiology and Surveillance (ABLES) Program*. Available at: <https://www.cdc.gov/niosh/topics/ables/description.html> [Accessed 9 October 2025]

- Needleman, H. (2004). Lead poisoning. *Annual Review of Medicine*, 55, 209-222. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.55.091902.103653>
- Neha, V., Parithathvi, A., Dsouza, H. S. (2025) 'Ameliorative role of bioactive compounds against lead-induced neurotoxicity', *Neuroscience*, 568, pp. 46-56. doi:10.1016/j.neuroscience. 2025.01.018. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2025.01.018>. [American Chemical Society Publications](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2025.01.018)
- Nowak, B. & Chmielnicka, J., 2000. Relationship of lead and cadmium to essential elements in hair, teeth, and nails of environmentally exposed people. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 46, pp.265-274. <https://doi.org/10.1006/eesa.1999.1909>
- OSHA (Occupational Safety and Health Administration), n.d. *Lead*. Available at: <https://www.osha.gov/lead> [Accessed 9 October 2025]
- Patil, A. J., Bhagwat, V. R., Patil, J. A., Dongre, N. N., Ambekar, J. G., Jailkhani, R. & Das, K. K. (2006) 'Effect of lead (Pb) exposure on the activity of superoxide dismutase and catalase in human erythrocytes', *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 3(4), pp. 329-337. doi:10.3390/ijerph2006030041
- Renu, K., Chakraborty, R., Myakala, H., Koti, R., Famurewa, A. C., Madhyastha, H., Vellingiri, B., George, A. & Valsala Gopalakrishnan, A. (2021) 'Molecular mechanism of heavy metals (Lead, Chromium, Arsenic, Mercury, Nickel and Cadmium) - induced hepatotoxicity - a review', *Chemosphere*, 271, p.129735. doi:10.1016/j.chemosphere.2021.129735
- Sanders, T., Liu, Y., Buchner, V. & Tchounwou, P. B. (2009) 'Neurotoxic Effects and Biomarkers of Lead Exposure: A Review', *Reviews on Environmental Health*, 24(1), pp. 15-45. doi:10.1515/reveh.2009.24.1.15. [Colab+1](https://doi.org/10.1515/reveh.2009.24.1.15)
- Sayre, L. M., Perry, G. & Smith, M. A. (2008) 'Oxidative Stress and Neurotoxicity', *Chemical Research in Toxicology*, 21(1), pp. 172-188. doi:10.1021/tx700210j. [American Chemical Society Publications](https://doi.org/10.1021/tx700210j)
- Schneider, J.S., et al., 2023. Neurotoxicity and outcomes from developmental lead exposure: persistent or permanent? *Environmental Health Perspectives*, 131(8), p.085002. <https://doi.org/10.1289/EHP12371>
- Tobalu, F.O. & Enogieru, A. B. (2025) 'Lead neurotoxicity in experimental models: A systematic review on effects on the cerebrum, cerebellum, and hippocampus', *Toxicology Reports*, 14, p.102044. DOI: 10.1016/j.toxrep.2025.102044
- Turkington, R.E., et al., 2025. Recent review of arsenic, cadmium, and lead-induced mitochondrial nephrotoxicity. *Environmental Science and Pollution Research*, [online] Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11356-025-36538-6?utm>[Accessed 12 Nov 2025]
- Upadhyay, K., Viramgami, A., Bagepally, B.S. & Balachandar, R. (2024) 'Association between chronic lead exposure and markers of kidney injury: a systematic review and meta-analysis', *Toxicology Reports*, 13, p.101837. doi:10.1016/j.toxrep.2024.101837
- Virgolini, M. B. & Aschner, M. (2021) 'Molecular mechanisms of lead neurotoxicity', in *Neurotoxicity of Metals: Old Issues and New Developments* (eds M. Aschner & L. G. Costa), Advances in Neurotoxicology, Vol. 5. Elsevier, pp. 159-213. DOI: 10.1016/bs.ant.2020.11.002
- Wang, S., Zhao, X., Zhou, R., Jin, Y., Wang, X., Ma, X. & Lu, X. (2024) 'The influence of adult urine lead exposure on bone mineral density: NHANES 2015-2018', *Frontiers in Endocrinology*, 15, 1412872. DOI: 10.3389/fendo.2024.1412872
- World Health Organization (WHO). (2021). *Lead poisoning and health*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/lead-poisoning-and-health>
- Yu, X., 2022. *Lead Toxicity and Oxidative Stress: Mechanisms and Health Effects*. Journal of Environmental Health Science, 18(2), pp.101-115
- Yu, Y. L. (2022). *Public and occupational health risks related to lead exposure*. *Nature Reviews Endocrinology*, 18(5), 276-290. <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00636-3>
- Zhang, G., Zhang, Y., Jing, L. & Zhao, H. (2023) 'Lead exposure induced developmental nephrotoxicity in Japanese quail (*Coturnix japonica*) via oxidative stress-based PI3K/AKT pathway inhibition and NF-κB pathway activation', *Comparative*

Biochemistry and Physiology C: Toxicology & Pharmacology, 268, p. 109599. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1532045623000546> (Accessed: 12 November 2025).