

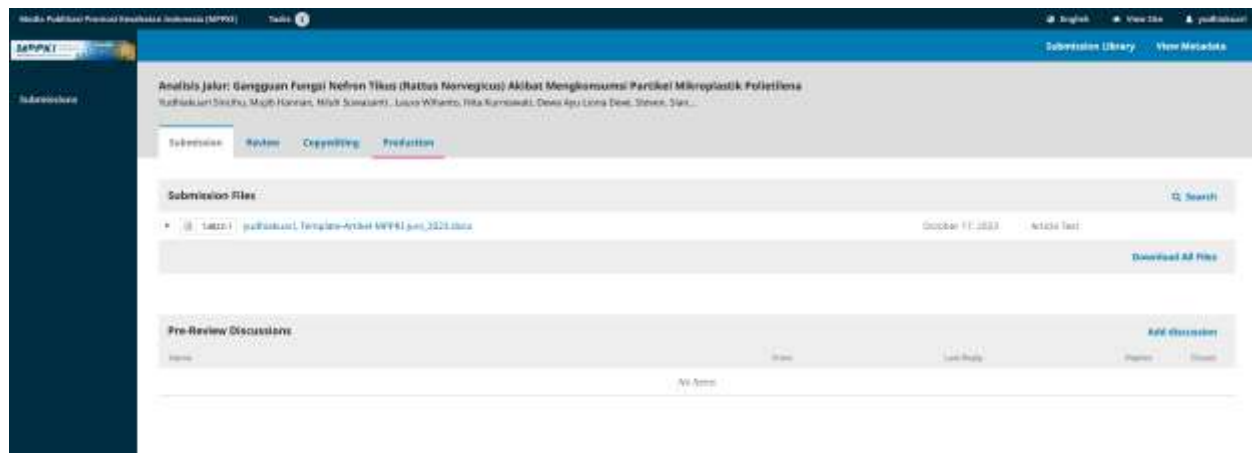
BUKTI KORESPONDENSI JURNAL

Media Publikasi Promosi Kesehatan Indonesia (MPPKI)

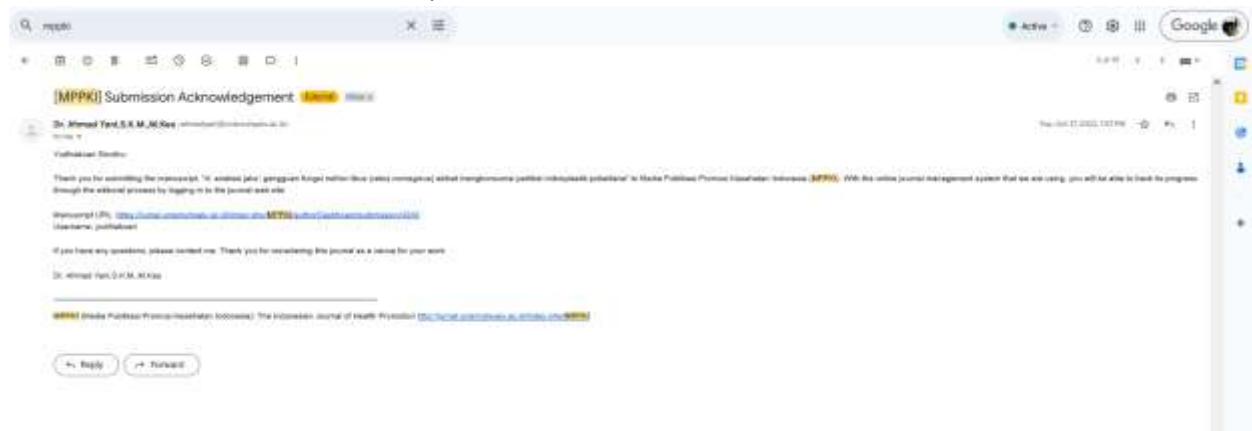
Link website jurnal: <https://jurnal.unismuhpalu.ac.id/index.php/mppki/index>

Aktivitas	Bukti	Tanggal
1. Submitted	Screenshot Email dan OJS	17 Oktober 2023
2. Editor decision	Screenshot OJS	25 Oktober 2023
3. Grammer check	Screenshot Typoonline.com	25 Oktober 2023
4. Revised version received	Screenshot E-mail	26 Oktober 2023
5. Payment	Screenshot Email dan Bukti transfer	26 Oktober 2023
6. Manuscript accepted	Screenshot jurnal dan Dokumen LoA	31 Oktober 2023
7. Send to Production	Screenshot OJS Copyediting production	2 Januari 2024
8. Paper published	Screenshor OJS dan Final Article Publish	10 Januari 2023

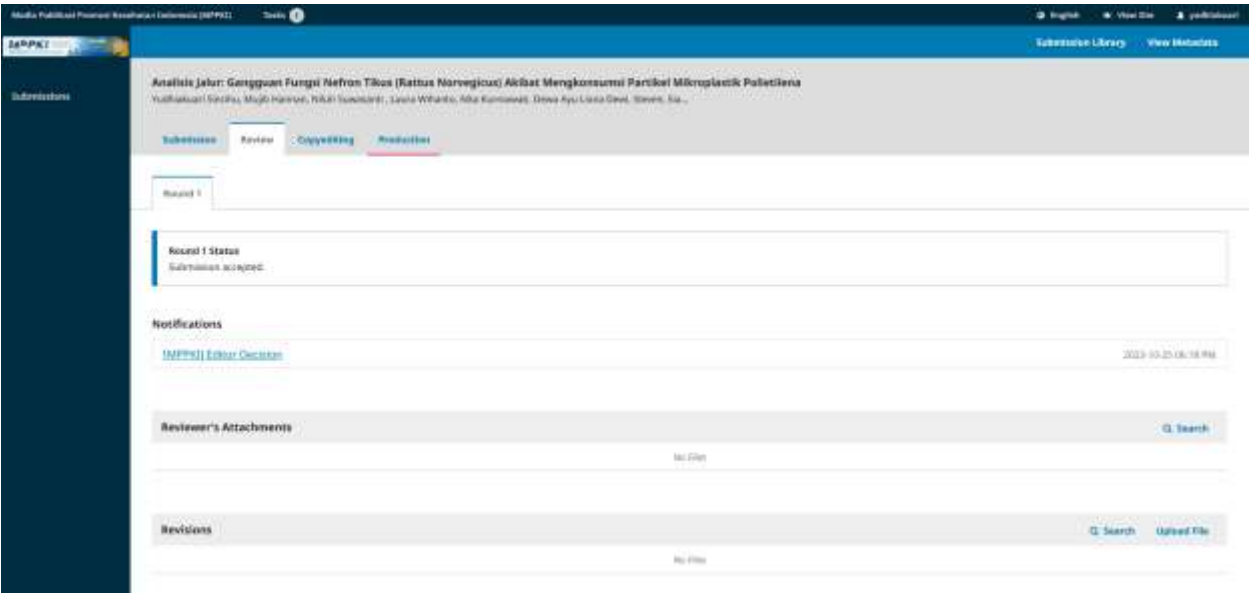
Aktivitas	Bukti	Tanggal
1. Submitted	Screenshot Email dan OJS	17 Oktober 2023



Screenshot E-mail Submit manuscript



Aktivitas	Bukti	Tanggal
2. Editor decision	Screenshot OJS	25 Oktober 2023



review comment

Reviewer 1	
1.	Sebaiknya tambahkan arah hubungan utama (positif/negatif) dan jalur signifikan utama, bukan hanya T-statistik.
2.	Rentang ukuran mikroplastik perlu konsisten (μm vs mm)
3.	belum jelasnya peran relatif MPs vs Ox-LDL terhadap biomarker ginjal
4.	Saat ini tidak ada uji beda (ANOVA/Kruskal). Walaupun fokus mekanisme, tetapi perlu diperjelas uji deskriptif perbedaan antar kelompok dosis
5.	Tambahkan satu paragraf implikasi translasi ke kesehatan manusia, tidak hanya dibandingkan pada hewan coba semata.
6.	Kesimpulan dapat dipadatkan dan difokuskan pada jalur mekanistik utama.
Reviewer 2	
Struktur penulisan	Konsistensi istilah:
- Struktur IMRAD sudah tepat. - Variabel utama dan hasil utama disebutkan jelas.	"mengonsumsi" $\rightarrow$ mengonsumsi (EYD) - mikroplastik (MPs) $\rightarrow$ konsisten, hindari "partikel MPs"; "Data di analisis" $\rightarrow$ Data dianalisis; "mengganggu pertahanan nefron" $\rightarrow$ perlu diperhalus secara mekanistik; "Pratikel" $\rightarrow$ Partikel "kandang" $\rightarrow$ kandang "standart" $\rightarrow$ standar
Metode	Perlu penjelasan mengapa <i>path analysis PLS</i> dipilih dibanding regresi linear/multivariat biasa. Tegaskan bahwa tujuan adalah model mekanisme, bukan sekadar perbedaan antar kelompok.
Hasil	Pastikan resolusi dan skala mikroskop tercantum konsisten.
Pembahasan	Beberapa paragraf masih deskriptif hasil, sebaiknya lebih interpretatif.
Simpulan	-
Konsisten dengan tujuan dan hasil.	-
Referensi	Beberapa DOI tidak konsisten formatnya.

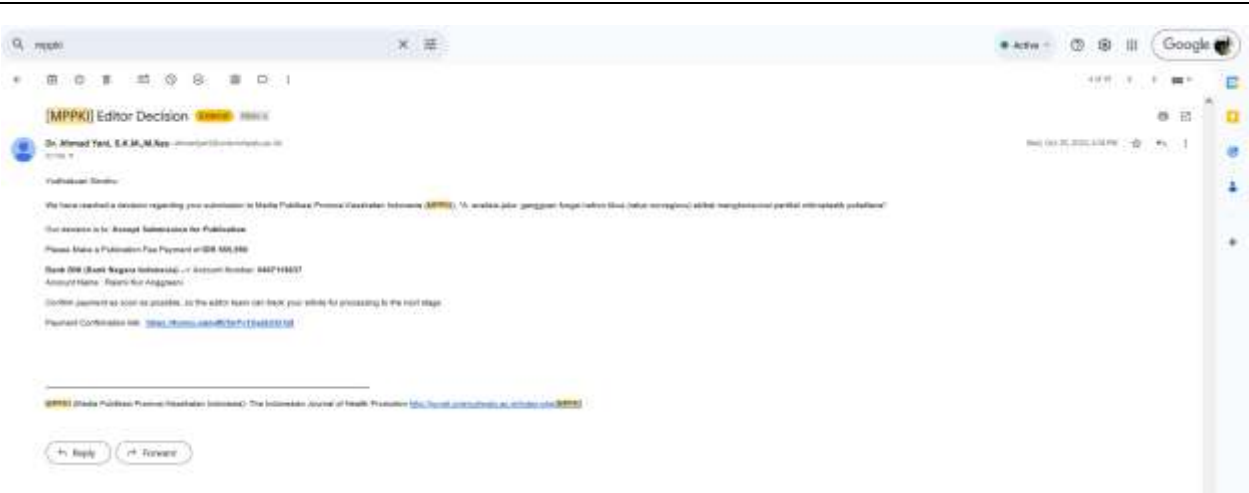
Aktivitas	Bukti	Tanggal
3. Grammer check	Screenshot Typoonline.com	25 Oktober 2023

ISSN 2597- 6052 DOI https://doi.org/10.5638/r/mpkpi	MPPKI Media Publikasi Promosi Kesehatan Indonesia The Indonesian Journal of Health Promotion
Research / Review Articles	Open Access

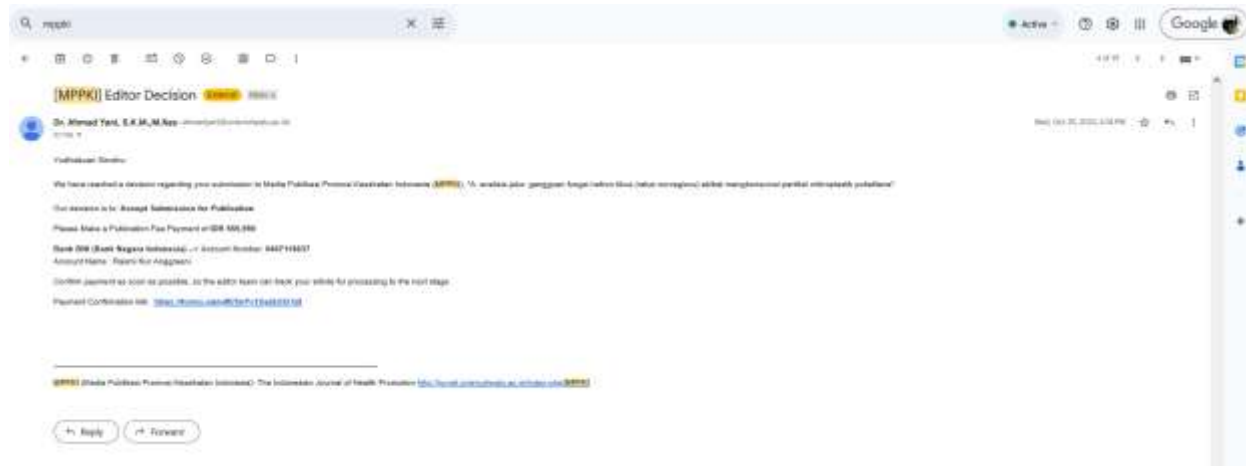
Analisis Jalur Gangguan fungsi nefron tikus (<i>Rattus norvegicus</i>) akibat mengkonsumsi partikel mikroplastik polietilena	
<i>Pathway analysis Disorders of nephron function in rats (<i>Rattus norvegicus</i>) due to intake of polyethylene microplastic particles</i>	
Yudiakuari Sincihu^{1*}, Mujib Hannan², Niluh Suwasanti¹, Laura Wihanto¹, Nita Kurniawati¹, Dewa Ayu Liona Dewi¹, Steven¹ Sianty Dewi¹, Ari Christy Mulyono¹, Irene Lingkar Pengakuan¹ Henry Ricardo Handoyo¹, FX Himawan Jong¹, Andre Youngt Alvin Julian¹ Angeline Rivia Simanjuntak¹, Marion Florentia¹ Fakultas Kedokteran, Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya) email: medical.faculty@ukwms.ac.id 2 Universitas Wiraraja email: mujib@wiraraja.ac.id *Korespondensi Penulis Kalisari Selatan No.1, Pakuwon City, Surabaya, Jawa Timur, Indonesia. 60112. Email yudiakuari@ukwms.ac.id	
Abstrak/Latar belakang Pencemaran plastik menjadi isu kesehatan saat ini. Partikel plastik berukuran mikron (MPs) dapat mengganggu kesehatan karena terkonsumsi secara tidak sengaja oleh mahluk hidup dan masuk kedalam rantai makanan manusia. Polietilena salah satu polimer plastik yang banyak mengkontaminasi makanan manusia. Partikel plastik yang terabsorpsi akan mengalami persisten dan biokumulasi dalam darah. Partikel ini mengandung bahan toksik sehingga menimbulkan reaksi oksidasi pada komponen biologi, salah satunya low-density lipoprotein (LDL, Ox-LDL) menyebabkan kerusakan pertahanan nefron sehingga memicu kaskade kerusakan. Indikator kerusakan fungsi nefron ginjal berupa serum albumin, blood urea nitrogen, dan serum kreatinin. Tujuan: Menjelaskan mekanisme gangguan fungsi nefron akibat mengonsumsi partikel MPs polietilena. Metode Penelitian eksperimental murni pada 42 ekor tikus (<i>Rattus norvegicus</i>) yang dikelompok secara random menjadi 6 kelompok. Desain penelitian adalah post-test only control group Dosis paparan yakni 0mg, 0,0375mg; 0,075mg; 0,15mg, 0,3mg, 0,6mg partikel MPs per hari diberikan secara berurutan pada setiap kelompok. Pemberian bahan MPs menggunakan sonde oral selama 90 hari. Data di analisis menggunakan program Smart-PLS untuk membuat model mekanisme gangguan fungsi nefron akibat mengonsumsi partikel MPs. Hasil Paparan peroral partikel MPs pada tikus secara signifikan meningkatkan kadar partikel MPs dalam darah dan Ox-LDL darah. Keberadaan MPs dalam darah juga akan meningkatkan Ox-LDL darah, selain itu menurunkan kadar serum albumin, meningkatkan kadar blood urea nitrogen dan serum kreatinin darah. Sedangkan peningkatan Ox-LDL hanya berkontribusi terhadap terjadinya penurunan kadar serum albumin dan peningkatan kadar blood urea nitrogen darah (semua nilai T-stat > 1,96). Kesimpulan: Mengonsumsi partikel MPs dapat menyebabkan gangguan fungsi nefron pada tikus.	
Kata Kunci fungsi ginjal; mikroplastik nefrotoksik Ox-LDL; polietilena	
Abstract/Introduction Plastic pollution is a current health problem. Micron-sized plastic particles (MPs) can harm health because they are accidentally consumed by living things and involved in the human food chain. Polyethylene was a plastic polymer that contaminates many human foods. The absorbed plastic particles will persistent and bioaccumulate in the blood. These particles contain toxic ingredients that cause oxidation reactions in biological components, one of them is low-density lipoprotein (LDL, Ox-LDL) causes damage to the nephron defenses, thereby triggering a damage cascade. Indicators of damage to kidney nephron function include serum albumin, blood urea nitrogen, and serum creatinine. Objective Explain the mechanism of nephron function disorder due to consuming polyethylene MPs particles. Method This research was a pure experimental study of 42 rats (<i>Rattus norvegicus</i>) which were randomly divided into 6 groups. The research design was a post-test only control group. The exposure dose was 0mg; 0.0375mg; 0.075mg; 0.15mg, 0.3mg, 0.6mg MPs particles per day were administered sequentially to each group. MPs particles were given using an oral probe for 90 days. The data was analyzed using the Smart-PLS program to create a mechanism model for nephron function disorder due to consuming MPs particles. Result Oral exposure to MPs particles in rats model significantly increased blood levels of MPs particles and blood Ox-LDL. The presence of MPs particles in the blood will also increase blood Ox-LDL even reduce serum albumin levels, increase blood urea nitrogen levels and serum creatinine levels. Meanwhile, increasing Ox-LDL only contributed to a decrease in serum albumin levels and an increase in blood urea nitrogen levels (all T-stat values > 1,96). Conclusion Consuming MPs particles can disrupt nephron function in rats.	
Keywords microplastics; nephrotoxic; Ox-LDL; polyethylene; renal function	

PENDAHULUAN

Aktivitas	Bukti	Tanggal
4. Revised version received	Screenshot E-mail	26 Oktober 2023



Aktivitas	Bukti	Tanggal
5. Payment	Screenshot Email dan Bukti transfer	26 Oktober 2023



Bukti transfer

Payment Confirmation - MPPKI

Please fill out the following form for the publication fee payment process through the Media Publikasi Promosi Kesehatan Indonesia (MPPKI). Kindly ensure to provide accurate and complete information as per the given instructions. Thank you for your cooperation.

Journal Title : Media Publikasi Promosi Kesehatan Indonesia (MPPKI)

DOI : prefix 10.56338/mppki

Online ISSN: 2597- 6052

Link Journal: <https://jurnal.unismuhpalu.ac.id/index.php/MPPKI>

Email: mppki@unismuhpalu.ac.id

yudhiakuarisincihu@gmail.com [Switch account](#) Draft saved

The name, email, and photo associated with your Google account will be recorded when you upload files and submit this form

** Indicates required question*

All Author's Name *

Please write all author names correctly, because this will be included in writing the LOA

yudhiakuarisincihu

Article Title *

Please write the title correctly, because this will be included in writing the LOA

Analisa Jafur: Gangguan Fungsi Nefron Tikus

Manuscript ID *

4240

Email Correspondence *

yudhiakuarisincihu@gmail.com

Upload Proof of Payment (Transfer) *

Transaksi Berhasil

Rekening Tujuan	407118637
Nama Penerima	Sdri RASMI NUR ANGGRAENI
Tanggal Transaksi	26-10-2023
Waktu Transaksi	07:04:16 WIB
Email Penerima	
Bank Tujuan	BNI
Nama Pengirim	YUDHIKUARI SINCIHU
Nominal	555.990
Fee	0
Total	555.990
Keterangan	Artikel on Yudhiakuarisincihu

Aktivitas	Bukti	Tanggal
6. Manuscript accepted	Screenshot jurnal dan Dokumen LoA	31 Oktober 2023



Dokumen LoA



Letter of Acceptance

Letter Number: mppki-4240

Date: 31 October 2023

Media Publikasi Promosi Kesehatan Indonesia (MPPKI)

Dear Author(s)

Yudhiakuari Sincihu, Mujib Hannan, Niluh Suwasanti, Laura Wihanto, Nita Kurniawati, Dewa Ayu Liona Dewi, Steven, Sianty Dewi, Ari Christy Mulyono, Irene Lingkan Parengkuan, Henry Ricardo Handoyo, FX Himawan Jong, Andre Young, Alvin Julian, Angeline Rivia Simanjuntak, Marion Florentia

It's my pleasure to inform you that, after the peer review, your paper **Analisis Jalur: Gangguan fungsi nefron tikus (Rattus norvegicus) akibat mengkonsumsi partikel mikroplastik polietilena** has been **ACCEPTED** with content unaltered to publish with MPPKI (Media Publikasi Promosi Kesehatan Indonesia): The Indonesian Journal of Health Promotion in **Volume 7 Issue 1 (January 2024)**.

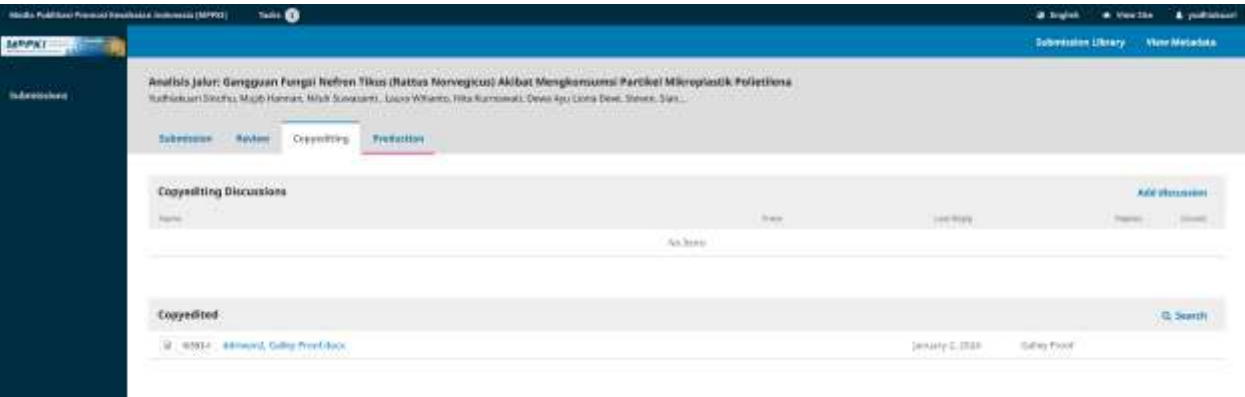
Thank you for making the journal a vehicle for your research interests

With regards
Yours sincerely



Dr. Ahmad Yani, S.K.M., M.Kes
Editor in Chief

Aktivitas	Bukti	Tanggal
7. Send to Production	Screenshot OJS Copyediting production	2 Januari 2024



Aktivitas	Bukti	Tanggal
8. Paper published	Screenshor OJS dan Final Article Publish	10 Januari 2023



ISSN 2597- 6052

DOI: <https://doi.org/10.56338/mppki.v7i1.4240>**MPPKI**Media Publikasi Promosi Kesehatan Indonesia
The Indonesian Journal of Health Promotion

Research Articles

Open Access

Analisis Jalur: Gangguan Fungsi Nefron Tikus (*Rattus Norvegicus*) Akibat Mengonsumsi Partikel Mikroplastik Polietilena*Pathway Analysis: Disorders of Nephron Function in Rats (*Rattus Norvegicus*) Due to Intake of Polyethylene Microplastic Particles*Yudhiakuari Sincihu^{1*}, Mujib Hannan², Niluh Suwasanti¹, Laura Wihanto¹, Nita Kurniawati¹, Dewa Ayu Liana Dewi¹, Steven¹, Sianty Dewi¹, Ari Christy Mulyono¹, Irene Lingkan Parengkuan¹, Henry Ricardo Handoyo¹, FX Himawan Jong¹, Andre Young¹, Alvin Julian¹, Angeline Rivia Simanjuntak¹, Marion Florentia¹¹Fakultas Kedokteran, Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya²Universitas Wiraraja*Korespondensi Penulis : yudhiakuari@ukwms.ac.id**Abstrak**

Latar belakang: Pencemaran plastik menjadi isu kesehatan saat ini. Partikel plastik berukuran mikron (MPs) dapat mengganggu kesehatan karena dikonsumsi secara tidak sengaja oleh makhluk hidup dan masuk ke dalam rantai makanan manusia. Polietilena salah satu polimer plastik yang banyak mengkontaminasi makanan manusia. Partikel plastik yang terabsorpsi akan mengalami persisten dan bioakumulasi dalam darah. Partikel ini mengandung bahan toksik sehingga menimbulkan reaksi oksidasi pada komponen biologi, salah satunya *low-density lipoprotein* (LDL). Ox-LDL menyebabkan kerusakan pertahanan nefron sehingga memicu kaskade kerusakan. Indikator kerusakan fungsi nefron ginjal berupa serum albumin, blood urea nitrogen, dan serum kreatinin.

Tujuan: Menjelaskan mekanisme gangguan fungsi nefron akibat mengonsumsi partikel MPs polietilena.

Metode: Penelitian eksperimental murni pada 42 ekor tikus (*Rattus norvegicus*) yang dikelompokkan secara random menjadi 6 kelompok. Desain penelitian adalah post-test only control group. Dosis paparan yakni 0mg; 0,0375mg; 0,075mg; 0,15mg; 0,3mg; 0,6mg partikel MPs per hari diberikan secara berurutan pada setiap kelompok. Pemberian bahan MPs menggunakan sonde oral selama 90 hari. Data di analisis menggunakan program Smart-PLS untuk membuat model mekanisme gangguan fungsi nefron akibat mengonsumsi partikel MPs.

Hasil: Paparan peroral partikel MPs pada tikus secara signifikan meningkatkan kadar partikel MPs dalam darah dan Ox-LDL darah. Keberadaan MPs dalam darah juga akan meningkatkan Ox-LDL darah, selain itu menurunkan kadar serum albumin, meningkatkan kadar blood urea nitrogen dan serum kreatinin darah. Sedangkan peningkatan Ox-LDL hanya berkontribusi terhadap terjadinya penurunan kadar serum albumin dan peningkatan kadar blood urea nitrogen darah (semua nilai T-stat > 1,96).

Kesimpulan: Mengonsumsi partikel MPs dapat menyebabkan gangguan fungsi nefron pada tikus.

Kata Kunci: Fungsi Ginjal; Mikroplastik; Nefrotoksik; Ox-LDL; Polietilena

Abstract

Introduction: Plastic pollution is a current health problem. Micron-sized plastic particles (MPs) can harm health because they are accidentally consumed by living things and involved in the human food chain. Polyethylene was a plastic polymer that contaminates many human foods. The absorbed plastic particles will persistent and bioaccumulate in the blood. These particles contain toxic ingredients that cause oxidation reactions in biological components, one of them is *low-density lipoprotein* (LDL). Ox-LDL causes damage to the nephron defenses, thereby triggering a damage cascade. Indicators of damage to kidney nephron function include serum albumin, blood urea nitrogen, and serum creatinine.

Objective: Explain the mechanism of nephron function disorder due to consuming polyethylene MPs particles.

Method: This research was a pure experimental study of 42 rats (*Rattus norvegicus*) which were randomly divided into 6 groups. The research design was a post-test only control group. The exposure dose was 0mg; 0.0375mg; 0.075mg; 0.15mg; 0.3mg; 0.6mg MPs particles per day were administered sequentially to each group. MPs particles were given using an oral probe for 90 days. The data was analyzed using the Smart-PLS program to create a mechanism model for nephron function disorder due to consuming MPs particles.

Result: Oral exposure to MPs particles in rats model significantly increased blood levels of MPs particles and blood Ox-LDL. The presence of MPs particles in the blood will also increase blood Ox-LDL, even reduce serum albumin levels, increase blood urea nitrogen levels and serum creatinine levels. Meanwhile, increasing Ox-LDL only contributed to a decrease in serum albumin levels and an increase in blood urea nitrogen levels (all T-stat values > 1.96).

Conclusion: Consuming MPs particles can disrupt nephron function in rats.

Keywords: Microplastics; Nephrotoxic; Ox-LDL; Polyethylene; Renal Function

PENDAHULUAN

Saat ini kita memasuki era plastik (1). Meluasnya penggunaan plastik dan buruknya pengelolaan sampah plastik menjadi permasalahan lingkungan dan berdampak pada kesehatan manusia (2). Partikel plastik berdiameter kurang dari 5 milimeter disebut mikroplastik (MPs). Mikroplastik dapat dengan mudah ditemukan pada berbagai produk pangan seperti air minum (94,37 partikel/L), madu (54 partikel/L), gula (0,44 partikel/g), garam meja (140,2 partikel/kg), ikan sarden (0,3 mg/g), hingga sayuran (52.050-233.000 partikel/g) (3,4,5,6,7). Diperkirakan konsumsi mikroplastik mencapai 126-142 partikel per harinya pada orang dewasa secara tidak disengaja (7). Menurut penelitian Senathirajah *et al* di tahun 2020, manusia menelan sekitar 0,1-5 gram mikroplastik/minggu (8). Kontaminan mikroplastik yang paling umum ditemukan adalah polimer polietilena (9). Mikroplastik dikenal juga sebagai “cocktail of contaminants” karena keterikatannya dengan zat aditif, logam berat, obat-obatan, pestisida, dan berbagai polutan organik persisten lainnya yang terdapat di lingkungan maupun yang ditambahkan saat proses produksi (8).

Partikel mikroplastik yang tertelan akan masuk ke traktus gastrointestinal dan mengalami mekanisme endositosis oleh sel M pada jaringan limfoid usus, yakni *Peyer's patch* sehingga terserap ke dalam aliran darah (10,11). Selanjutnya terjadi *reactive oxygen species* yang menimbulkan stress oksidatif (10). *Low-density lipoprotein* (LDL) yang terdapat dalam darah dan dinding vaskuler dapat mengalami perubahan akibat proses oksidasi sehingga menghasilkan properti aterogenik yakni *oxidized LDL* (12). Terdapat upaya homeostasis dari tubuh terhadap bahan toksik terkandung pada mikroplastik agar radikal bebas yang terbentuk tidak merusak sel, yakni dengan memproduksi enzim anti radikal bebas (antioksidan). Pada kadar toksisitas yang rendah, maka antioksidan mampu mencegah reaksi radikal bebas merusak sel, tetapi jika paparan kronis dengan dosis adekuat maka enzim anti radikal bebas ini tidak mampu mencegah terjadinya kerusakan sel, jaringan, dan organ sehingga muncul penurunan kemampuan organ (13). Patofisiologi ini juga terjadi pada organ ginjal. Selain secara langsung, adanya *oxidized LDL* juga berdampak terjadinya glomerular aterosklerosis yang memperburuk kerusakan nefron ginjal (12,14). Penyebab *Kidney Injury* dapat dikategorikan menjadi *pre-renal* oleh karena kurangnya darah di ginjal, intrinsik oleh karena kerusakan struktur ginjal (15). Pernyataan ini perlu dibuktikan kebenarannya dan menjadi kebaruan pada penelitian ini.

Oxidized LDL merupakan molekul protein dari LDL yang mengandung peroksida atau produk degradasinya yang dihasilkan dalam molekul LDL (12). *Oxidized LDL* yang terbentuk akan berikatan dengan trombosit pada reseptor CD36, sehingga menyebabkan aktivasi trombosit dan ekspresi *lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1* (LOX1). *Oxidized LDL* juga mengikat trombosit aktif pada LOX1, sehingga trombosit yang teraktivasi akan kembali menghasilkan *reactive oxygen species*. Kondisi ini menyebabkan jumlah radikal bebas dalam tubuh semakin meningkat tidak terkendali. Keduanya (*Oxidized LDL* dan trombosit aktif) dapat memberikan efek di nefron berupa proinflamasi dan prokoagulasi yang pada akhirnya menyebabkan penurunan *Glomerulus Filtration Rate* (12, 14,16).

Ginjal berperan sebagai organ ekskresi. Ginjal melakukan fungsi filtrasi yang diperankan oleh glomerulus (17). Jumlah nefron kurang lebih adalah sekitar 800.000-1.000.000 unit per satu organ ginjal. Setiap nefron terdiri atas glomerulus atau kumpulan kapiler tempat sejumlah besar cairan dari darah terfiltrasi (17). Diduga, bahan toksik pada mikroplastik dapat memicu kerusakan organ ginjal secara intrinsik yakni akibat *nephrotoxin* secara langsung, *ischemia/vascular damage*, dan proses inflamasi (15,18). Pada penelitian ini mekanisme dilihat dari gangguan vaskuler ginjal secara tidak langsung yakni terjadinya *oxidized LDL* dan secara langsung dari terjadinya stress oksidatif akibat menurunkan anti radikal bebas. Kondisi inilah yang kemudian menimbulkan *kidney injury* dan berujung pada gangguan fungsi ginjal (18).

Biomarker penurunan fungsi ginjal yang paling umum digunakan adalah serum albumin, *blood urea nitrogen*, dan serum kreatinin (19). *Blood urea nitrogen* dan serum kreatinin dapat meningkat setelah kematian sel nefron yang masif di ginjal (19), sedangkan serum albumin, dapat mendeteksi kerusakan sel nefron secara dini (19,20). Rendahnya kadar serum albumin merupakan faktor risiko mortalitas pada *kidney injury* (19). Berdasarkan penelitian Banaee *et al.* pada *Emys orbicularis* yang dipaparkan mikroplastik selama 30 hari, terjadi penurunan kadar serum albumin, peningkatan kadar *blood urea nitrogen* dan peningkatan serum kreatinin pada kelompok dosis 500 dan 1000 mg/kg-1 (21), tetapi tidak ada kejelasan tentang mekanisme gangguan fungsi ginjal. Hal ini dijadikan sebagai saran penelitian lanjutan. Patofisiologi yang jelas dapat digunakan sebagai strategi pencegahan penyakit maupun tingkat keparahannya (17).

Penelitian eksperimental toksisitas mikroplastik selalu menggunakan hewan coba karena aspek etis tidak dapat dilakukan pada manusia. Tikus (*Rattus norvegicus*) merupakan homolog genetik substansial dengan manusia sehingga dapat memodelkan terjadinya penyakit pada manusia, termasuk gangguan fungsi ginjal.

METODE

Merupakan eksperimental murni dengan desain *post-test only control group*. Unit eksperimen yang digunakan adalah tikus putih (*Rattus norvegicus* Strain Wistar) berjenis kelamin jantan, usia 8 ± 2 minggu, dan berat badan 170 ± 20 gram. Replikasi berdasarkan rumus Lemeshow (1997) didapatkan $r \geq 5$ ekor pada $\alpha 0,05$ (1,96) dan $\beta 0,10$ (1,28). Setelah dikoreksi dengan rumus Higgins pada $f=20\%$ didapatkan $n'=6,75$ yang disetarakan menjadi $n=7$. Berdasarkan perhitungan ini maka digunakan 42 ekor tikus putih yang di random alokasi ke dalam 6 kelompok secara acak (R) menggunakan *computer random number generator* menjadi kelompok kontrol (P), kelompok perlakuan yang mendapat paparan mikroplastik (P1, P2, P3, P4, dan P5). Kriteria *drop out* adalah tikus putih yang mati selama penelitian berlangsung. Penelitian dikerjakan di *Animal Laboratory* Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Adaptasi, masa perlakuan dan drop out

Rattus norvegicus di aklimatisasi selama 7 hari di Laboratorium hewan, Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya. Terdapat 7 ekor tikus tiap kelompok di awal penelitian. Mengalami *drop out* akibat kematian sebanyak 6 ekor (2 ekor di kelompok K, 1 ekor di kelompok P2, 1 ekor di kelompok P3, dan 2 ekor di kelompok P4). Tikus dirawat dalam kandang berukuran $45 \times 35 \times 12$ cm. Setiap kandang terdiri atas 2 ekor tikus. Diberi pakan standart Pur511 Bravo sebanyak 50gram perhari perkandang secara *ad libitum*. Sedangkan minum diletakkan dalam botol tikus (100 ml) dan diganti setiap hari. Subyek penelitian dipastikan mempunyai lingkungan yang bersih, diberi sekam padi, sirkulasi udara stabil, suhu ruang $18-26^\circ\text{C}$, dan kelembapan 40-70%. Perawatan subyek penelitian dilakukan oleh asisten peneliti, yakni berupa membersihkan kandang, memberikan pakan, dan memberikan bahan paparan mikroplastik. Larutan campuran antara MPs dan aquabides diberikan melalui sonde oral sesuai ketentuan dosis selama 90 hari.

Pembuatan bahan dan dosis paparan mikroplastik (MPs)

Pembuatan mikroplastik sekunder menggunakan plastik *high density polyethylene*, karena merupakan jenis plastik paling sering sebagai kontaminan makanan (1,22). Dibuat berukuran $\leq 0,020\text{mm}$ menggunakan mesin Fomac FCT Z100. Kemudian diayak menggunakan mesh 800 (berpori $18 \mu\text{m}$). Telah dilakukan pengecekan diameter ukuran menggunakan binokuler mikroskop Nikon eclipse Ci-L-DS-F12-L3, pada pembesaran 100 dengan skala $10 \mu\text{m}$ (Gambar 1). Dosis yang ditetapkan pada penelitian ini dibagi menjadi 5 kategori, yakni D1=1mg partikel MPs/L ($\approx 0,0375\text{mg}$ partikel MPs/hari), D2=2mg partikel MPs/L ($\approx 0,075\text{mg}$ partikel MPs/hari), D3=5mg partikel MPs/L ($\approx 0,15\text{mg}$ partikel MPs/hari), D4=10mg partikel MPs/L ($\approx 0,3\text{mg}$ partikel MPs/hari), dan D5=20mg partikel MPs/L ($\approx 0,6\text{mg}$ partikel MPs/hari). Dosis MPs 2mg/L merupakan estimasi jumlah partikel MPs di lingkungan akuatik (23).



Gambar 1. Diameter Bahan Paparan MPs

Pemeriksaan kadar partikel MPs, Ox-LDL, S Alb, BUN, dan SK darah

Pengukuran kadar MPs dalam darah dikerjakan di *Biomedical laboratory* Widya Mandala mengacu pada metoda Monteleone *et al.* (24), yakni tahap destruksi, isolasi dan tahap kuantifikasi partikel mikroplastik. Menggunakan kertas saring Millipore $0,45 \mu\text{m}$. Kuantifikasi jumlah partikel dilakukan pada lima lapang pandang dengan binokuler mikroskop pada pembesaran 40kali dan dicatat dalam *form result* (satuan: Partikel/cc darah). Pengukuran *Oxidized Low-density lipoprotein* (Ox-LDL) dikerjakan di Institute of Tropical Disease Universitas Airlangga secara Sandwich-ELISA menggunakan ELISA Kit. Hasil ditulis dalam *form result* (satuan: $\mu\text{g/mL}$ darah). Sedangkan pengukuran kadar serum albumin (S Alb), blood urea nitrogen (BUN) dan serum kreatinin (SK) darah dilakukan secara ELISA di Balai Besar Laboratorium Kesehatan Surabaya, Kementerian Kesehatan. Hasilnya

juga ditulis dalam *form result* (satuan serum albumin: g/dL; BUN: mg/dL; dan SK: mg/dL). Pemeriksaan dilakukan oleh pakar patologi klinik.

Analisis data

Data yang telah dikumpulkan dari hasil pemeriksaan darah disajikan dan dianalisis menggunakan *statistical package for the social sciences* versi 20 dan *Smart Partial Least Square*. Data univariat ditampilkan dalam tabel distribusi, nilai *mean* ($\bar{x}$), dan *standard deviation* (SD). Uji normalitas data menggunakan *Shapiro-Wilk test*, dan homogenitas varians menggunakan *Levene test* (normal dan homogen jika $p > 0,05$). Untuk menjawab tujuan penelitian, yakni menjelaskan mekanisme gangguan fungsi ginjal akibat intake mikroplastik dikerjakan dengan model *Path Analysis*. Model dikatakan signifikan jika nilai *t*-statistik > 1.96 .

Etik penelitian

Pengajuan laik etik melalui Universitas Airlangga, *Faculty of Dental Medicine, Health Research Ethical Clearance Commission* dengan sertifikat laik etik Number: 926/HRECC.FODM/VIII/2023 tertanggal 03 Agustus 2023.

HASIL

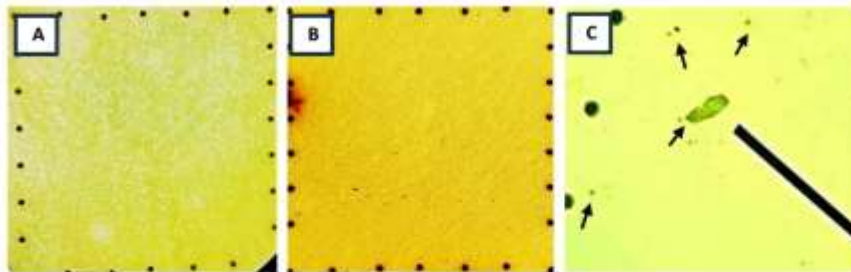
Hasil pemeriksaan kadar MPs, Ox-LDL, S Alb, BUN dan SK dalam darah tikus dijabarkan lebih rinci dengan menampilkan angka rerata (*mean*) dan simpangan baku (SD) pada Tabel 1 berikut ini.

Tabel 1. Hasil Pemeriksaan Kadar MPs, Ox-LDL, S Alb, BUN dan SK dalam Darah

Kelompok	Kadar MPs darah (mean±SD) partikel/cc	Ox-LDL (mean±SD) µg/mL	S. Alb (mean±SD) g/dL	BUN (mean±SD) mg/dL	SK (mean±SD) mg/dL
Kontrol (K)	2,80 ± 1,92	0,38 ± 0,04	3,54 ± 0,24	22,28 ± 2,90	0,22 ± 0,03
Eksperimen 1 (P1)	5,00 ± 2,55	0,37 ± 0,08	3,47 ± 0,21	23,36 ± 2,16	0,19 ± 0,03
Eksperimen 2 (P2)	8,00 ± 2,35	0,46 ± 0,06	3,42 ± 0,15	24,57 ± 1,91	0,19 ± 0,03
Eksperimen 3 (P3)	12,80 ± 4,32	0,39 ± 0,15	3,57 ± 0,08	21,23 ± 1,53	0,20 ± 0,035
Eksperimen 4 (P4)	25,00 ± 21,55	0,31 ± 0,04	3,32 ± 0,19	24,58 ± 2,75	0,21 ± 0,01
Eksperimen 5 (P5)	69,60 ± 57,23	0,30 ± 0,08	3,30 ± 0,08	26,36 ± 3,71	0,22 ± 0,03

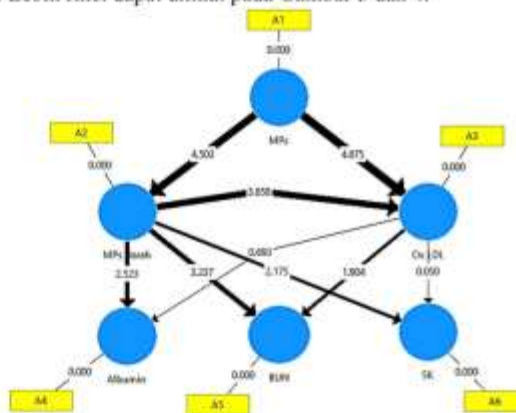
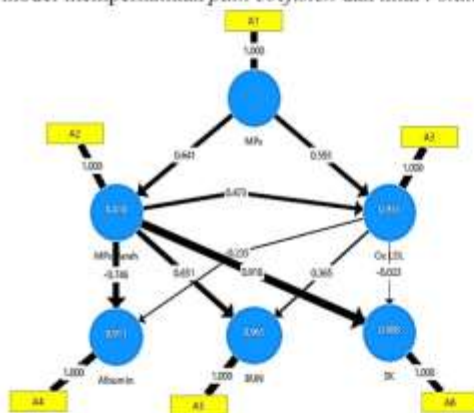
Keterangan: K=kontrol positif, P1=kelompok terpapar 0,0375mg partikel MPs/hari; P2=kelompok terpapar 0,075mg partikel MPs/hari; P3=kelompok terpapar 0,15mg partikel MPs/hari; P4=kelompok terpapar 0,3mg partikel MPs/hari; P5=kelompok terpapar 0,6mg partikel MPs/hari.

Berdasarkan tabel di atas menunjukkan bahwa pada kelompok kontrol (K) tetap ditemukan sebanyak 2,80±1,92 partikel MPs yang menandakan adanya kontaminasi diluar bahan paparan. Selanjutnya, nilai rerata keberadaan partikel MPs yang ditemukan dalam darah tikus lebih tinggi pada kelompok yang diberikan dosis paparan Mps yang lebih tinggi. Tampak jelas kenaikan kadar rerata partikel MPs pada kelompok P5 (69,90±57,23) dibanding kelompok dosis paparan dibawahnya. Gambaran mikroskopis keberadaan partikel MPs dalam darah tikus dapat dilihat pada Gambar 2. Nilai rerata kadar *Oxidized*-LDL dalam serum darah pada kelompok P1 (0,37±0,08) setara dengan kelompok K (0,38±0,04). Pada kelompok P2 rerata kadar *Oxidized*-LDL mengalami peningkatan, yakni 0,46±0,06 kemudian mengalami penurunan pada kelompok yang dipaparkan dosisi partikel MPs lebih tinggi (P3, P4, dan P5). Nilai rerata kadar S Alb darah mengalami penurunan pada kelompok P1, P2, P4 dan P5. Nilai paling rendah ditemukan pada kelompok P5 (3,30±0,08) yang diberikan dosis paparan MPs paling tinggi (0,6mg/hari). Kelompok K yang dijadikan acuan nilai normal menunjukkan rerata kadar S Alb sebanyak 3,54±0,24. Perbedaan nilai rerata antar kelompok ini hanya berkisar 0,02-0,27. Nilai rerata kadar BUN darah mengalami peningkatan pada kelompok P1, P2, P4 dan P5. Nilai paling tinggi ditemukan pada kelompok P5 (26,36±3,71) yang diberikan dosis paparan MPs paling tinggi. Kelompok K yang dijadikan acuan nilai normal menunjukkan rerata kadar BUN sebanyak 22,28±2,90. Perbedaan nilai rerata antar kelompok ini hanya berkisar 1,05-5,13. Sedangkan nilai rerata kadar SK relatif sama. Perbedaan nilai rerata ini hanya berkisar 0,01-0,03.



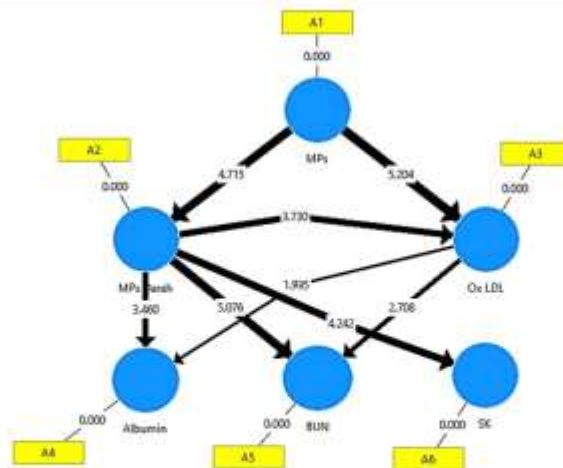
Gambar 2. Gambaran Mikroskopis Partikel MPs dalam Darah
Keterangan: **A).** Tidak tampak partikel mikroplastik pada kelompok kontrol (K) dengan pembesaran 40kali; **B).** Ditemukan banyak partikel mikroplastik (spot hitam) pada kelompok P5 dengan pembesaran 40kali; **C).** Bentuk partikel mikroplastik pada pembesaran 100kali (panah hitam).

Analisis jalur hubungan (mekanisme) antar variabel digunakan untuk menjawab tujuan penelitian ini dikerjakan menggunakan aplikasi program SmartPLS v.3.3.2. Nilai signifikansi analisis jalur hubungan ditentukan oleh nilai *t*-statistik pada tingkat kesalahan 5%. Hasil analisis dikatakan signifikan jika *t*-statistik > 1,96. Pada inner model memperhatikan *path coefisien* dan nilai *t*-statistic. Lebih rinci dapat dilihat pada Gambar 3 dan 4.



Pada Gambar 3, analisis model ini dikerjakan untuk melihat struktur penyusun setiap variabel penelitian berdasarkan nilai koefisien jalur (*path coefisien*) yang ditunjukkan. Sedangkan nilai *R-square* (R^2) yang tampak adalah nilai besar keragaman variabel terikatnya. R^2 MPs darah = 0,410; R^2 Ox-LDL = 0,933; R^2 S Alb darah = 0,911; R^2 BUN darah = 0,961; dan R^2 SK darah = 0,808.

Pada Gambar 4, analisis *inner model* dikerjakan untuk mengkaji pengaruh antar variabel dan kekuatan pengaruhnya sehingga dapat dijawab bagaimana mekanisme (jalur) gangguan fungsi ginjal tikus akibat intake mikroplastik. Pada analisis jalur ini hanya ada satu konstruk dengan satu indikator sehingga tidak ada uji reliabilitas dan validitas, tetapi dapat dilakukan dengan melihat signifikansi *t-statistik* pada perhitungan *bootstrapping*. Berdasarkan *inner model* dilakukan penghapusan jalur yang tidak signifikan untuk mendapatkan *fix model*. Adapun model yang telah fix ditunjukkan pada Gambar 5 berikut ini.



Gambar 5. Model Gangguan Fungsi Nefron *Rattus norvegicus* Akibat Intake MPs

Berdasarkan ketiga gambar di atas, nilai koefisien jalur dan *t*-statistik dari model yang telah baku dijabarkan lebih terperinci pada Tabel 2 berikut ini.

Tabel 2. Analisis Jalur Hubungan Antar Variabel pada Intake Mikroplastik

Pengaruh antar variabel	Path Coefisien	T-statistic	Keterangan
Paparan MPs → MPs darah	0,641	4,715	Signifikan , berbanding lurus
Paparan MPs → Ox-LDL	0,593	5,204	Signifikan , berbanding lurus
MPs dalam darah → Ox-LDL	0,473	3,730	Signifikan , berbanding lurus
MPs dalam darah → S. Alb	-0,746	3,460	Signifikan , berbanding terbalik
MPs dalam darah → BUN	0,651	5,076	Signifikan , berbanding lurus
MPs dalam darah → SK	0,918	4,242	Signifikan , berbanding lurus
Ox-LDL → S. Alb	-0,235	1,995	Signifikan , berbanding terbalik
Ox-LDL → BUN	0,365	2,708	Signifikan , berbanding lurus

Signifikan jika T-statistik > 1,96.

Berdasarkan tabel di atas, dapat dijelaskan bahwa intake MPs peroral sebagai bahan paparan pada tikus secara signifikan meningkatkan kadar partikel MPs dalam darah dan kadar Ox-LDL. Keberadaan partikel MPs dalam darah juga akan meningkatkan kadar Ox-LDL darah, selain itu menurunkan kadar S Alb, meningkatkan kadar BUN dan SK darah tikus. Sedangkan peningkatan Ox-LDL hanya berkontribusi terhadap terjadi penurunan kadar S Alb dan peningkatan kadar BUN darah tikus.

PEMBAHASAN

Plastik dikategorikan menjadi makropartikel (>5 mili meter), mikropartikel (5 mili meter – 5 mikron meter), dan nanopartikel (<5 mikron meter) berdasarkan ukurannya. Ukuran partikel plastik ini menentukan toksisitasnya pada kesehatan hewan maupun manusia (24). Partikel berdiameter $\leq 130\mu\text{m}$ dapat melewati barrier usus melalui celah sel di ujung vili usus dibantu gerakan peristaltik usus sehingga menembus ke sistem peredaran darah dan terdeposit ke jaringan (25,26). Selain itu, konsentrasi jumlah juga menentukan dampak yang di timbulkan (24,25). Pada penelitian ini konsentrasi (dosis) di bagi menjadi 5 kategori, yakni 0,0375mg, 0,075mg, 0,015mg, 0,03mg, 0,06mg partikel MPs perhari selama 90 hari. Pembagian dosis ini dapat menggambarkan kondisi patofisiologi gangguan nefron pada model tikus akibat bahan paparan MPs. Gambar 1 memperlihatkan bahwa bahan paparan adalah polimer plastik polietilena berdiameter bervariasi sampai dengan maksimal $18,6\mu\text{m}$, padat karena tidak terbus cahaya, dengan tepian yang kasar dan tajam serta bentuk yang tidak beraturan. Tepian partikel yang tajam berpotensi menimbulkan inflamasi lokal saat terkontak dengan jaringan biologis (27). Selain bentuk dan ukuran partikel MPs, bahan toksik terkandung dalam partikel MPs juga berperan dalam toksisitasnya terhadap sel biologis (8,28). Bahan toksik terkandung berasal dari bahan yang ditambahkan saat proses produksi seperti penstabil ultra violet, *plasticizer*, antioksidan, pelumas, pewarna, dan yang di serap saat plastik berada di lingkungan alam, seperti *polychlorinated biphenyls*; *polycyclic aromatic hydrocarbon*; *1,1,1-trichloro - 2,2-bis(p-chlorophenyl) ethane* dan

1,1-dichloro-2,2 bis (chlorophenyl) ethylene (29). Pada penelitian ini bahan toksik terkandung tidak di bahas lebih lanjut.

Temuan penelitian ini menunjukkan adanya kontaminasi partikel MPs pada kelompok kontrol. Temuan ini serupa dengan penelitian kami sebelumnya (26,30). Kontaminasi tersebut dapat berasal dari udara tempat perawatan tikus, dan kontaminasi pada makan / minum tikus. Tetapi pada penelitian oleh Hamed, et al (2019) pada ikan nila yang dipapar MPs melalui air tidak ditemukan partikel MPs pada kelompok kontrol. Hal ini karena telah dilakukan pencegahan kontaminasi pada air yang digunakan (31). Meskipun begitu hasil temuan penelitian ini serupa dengan berbagai penelitian lainnya, dimana jumlah partikel MPs dalam tubuh akan semakin tinggi sejalan dengan tingginya dosis paparan MPs (18,30,31,32,33). Peningkatan dosis paparan sejalan dengan semakin tingginya oksidan dalam tubuh yang memicu terjadi kaskade kerusakan seluler (15,24,26).

Partikel MPs dalam darah dijadikan indikator biomarker paparan (*eskposure biomarker*) pada penelitian ini. Ditemukannya partikel mikroplastik dalam darah mengindikasikan bahwa bahan paparan mikroplastik yang diberikan peroral dapat berada dalam sistem sirkulasi darah tikus sehingga dapat terdistribusi ke berbagai organ. Partikel plastik yang merupakan benda asing dan kandungan bahan toksik didalamnya akan memicu terbentuknya radikal bebas dalam tubuh (34). Selanjutnya senyawa radikal bebas memicu timbulnya stress oksidatif yang berdampak kerusakan jaringan biologis (23,29,34). Tingginya radikal bebas akan mengoksidasi lemak tubuh, *low density lipoprotein* (LDL) salah satunya (12,14). Radikal bebas dari MPs juga akan mengganggu produksi lemak dan banyaknya pemakaian lemak sebagai energi (35). Hal ini yang menjelaskan temuan penelitian, dimana kadar Ox-LDL kelompok yang mendapat dosis paparan rendah mengalami peningkatan karena semakin banyak LDL yang teroksidasi, lalu kemudian mengalami penurunan pada kelompok yang dipaparkan dosis partikel MPs lebih tinggi karena gangguan sintesa lemak maupun metabolisme lemak sebagai sumber energi. Temuan penelitian ini sejalan dengan penelitian Hargi dan Banaee (2017) yang memaparkan paraquat dan mikroplastik dosis besar pada *Cyprinus carpio* (35). Penelitian Nnoruka et al (2022) pada *Wistar rats* menunjukkan peningkatan profil total kolesterol, trigliserida, *high density lipoprotein* dan *low density lipoprotein* pada paparan dosis kecil (36).

LDL teroksidasi (Ox-LDL) dijadikan indikator biomarker kerentanan (*susceptibility biomarker*) terhadap mekanisme gangguan fungsi ginjal karena memainkan peran sentral dalam berbagai penyakit melalui proses aterosklerosis dengan bekerja pada banyak sel seperti sel endotel, makrofag, trombosit, fibroblas, dan sel otot polos. Termasuk kerusakan pada ginjal (37). Ox-LDL ini menyebabkan glomerular aterosklerosis yang memperburuk kerusakan nefron (12,14). Temuan penelitian ini menunjukkan bahwa keberadaan partikel MPs dapat secara langsung meningkatkan kadar Ox-LDL darah, menurunkan kadar serum albumin, meningkatkan kadar *blood urea nitrogen* dan serum kreatinin darah tikus. Demikian pula kadar Ox-LDL juga berkontribusi terhadap penurunan kadar serum albumin dan peningkatan kadar *blood urea nitrogen* darah tikus. Temuan ini sejalan dengan penelitian oleh Wang et al, (2023) pada *Juvenils rats* yang dipaparkan MPs sebanyak 2mg/KgBB/hari (38) dan Banaee et al, (2021) pada *Emys orbicularis* yang dipapar 500-1000mg/Kg MPs (21).

Serum albumin (S Alb), *blood urea nitrogen* (BUN), dan serum kreatinin (SK) dalam darah merupakan indikator gangguan fungsi nefron pada tikus model dalam penelitian ini. S Alb sebagai biomarker efek (*effect biomarker*) gangguan fungsi ginjal karena merupakan protein yang akan menunjukkan penurunannya di serum darah pada *prekidney injury* (iskemia) akibat nefrotoksin oleh bahan mikroplastik (38,39), termasuk akibat proses aterosklerosis. Adanya penurunan kadarnya dalam serum darah menunjukkan proses patologi di ginjal seperti *loss of polarity*, *tight junction integrity*, *cell substrate* meskipun belum menunjukkan gejala penyakit (19). S Alb mendeteksi gangguan fungsional nefron di fase awal (19,21). Berdasarkan Gambar 5, S Alb mendapat dua pengaruh langsung, yakni dari keberadaan partikel MPs dalam darah dan Ox-LDL darah, hal ini membuat kadar S Alb darah signifikan terpengaruh mengalami penurunan. Serum albumin yang menurun ini dikarenakan keluar melalui urin akibat terganggunya fungsi filtrasi (21).

BUN dan SK sebagai biomarker prognosis (*prognostic biomarker*) gangguan fungsi ginjal karena merupakan hasil pemecahan protein menjadi urea di dalam hepar dan hasil katabolisme otot dari *creatine* dan *creatine phosphate*. Kedua biomarker ini menandakan proses *kidney injury*, berbeda dengan S Alb yang menunjukkan proses *prekidney injury* (20,21). BUN dan SK mendeteksi gangguan fungsional nefron di fase lanjut saat terjadi kerusakan nefron yang masif (21). Kegagalan sel nefron dalam filtrasi menyebabkan peningkatan kadar BUN dan kadar SK dalam darah (17,20,21,40). Temuan penelitian ini menunjukkan bahwa partikel MPs sebagai bahan paparan bersifat nefrotoksik sehingga dapat menyebabkan terjadinya gangguan fungsional sel nefron ini akibat kematian sel nefron (40). Berdasarkan Gambar 5, BUN mendapat dua pengaruh langsung, yakni dari keberadaan partikel MPs dalam darah dan Ox-LDL darah, sedangkan SK hanya mendapatkan pengaruh dari kadar MPs darah. Hal ini membuat kadar BUN darah tampak signifikan terpengaruh mengalami peningkatan dibanding kadar SK darah tikus. Meskipun begitu jika paparan MPs dibuat dosis besar dan atau durasi paparan lebih lama maka dapat terjadi peningkatan pada SK darah yang lebih signifikan. Penelitian yang menunjukkan pernyataan ini

telah dilakukan oleh Banace et al pada *Emys orbicularis* yang dipapar MPs sebanyak 500-1000mg/Kg selama 30 hari menunjukkan terjadinya peningkatan BUN dan SK (21).

Penelitian ini tidak terlepas dari keterbatasan. Penelitian ini hanya membahas jalur oksidatif stress melalui Ox-LDL, sehingga tidak dapat menjelaskan proses inflamasi didalam ginjal. Keberadaan partikel MPs hanya di ukur dalam darah dan tidak dapat dijelaskan pengaruh kontak langsung partikel MPs terhadap sel nefron. Terakhir, peranan biomarker antioksidan tidak dapat dijelaskan sebagai reaksi keseimbangan oksidan-antioksidan dalam tubuh tikus model. Meskipun begitu, temuan ini dapat dijadikan landasan teori untuk penelitian pada tingkat lebih tinggi, seperti mamalia.

KESIMPULAN

Penelitian ini menyimpulkan bahwa intake mikroplastik polietilene menyebabkan gangguan fungsi nefron tikus melalui mekanisme peningkatan kadar partikel mikroplastik dalam darah dan peningkatan kadar Ox-LDL dalam darah. Peningkatan kadar partikel mikroplastik dalam darah akan menyebabkan turunnya kadar serum albumin, meningkatnya kadar blood urea nitrogen dan serum kreatinin darah tikus, sedangkan peningkatan kadar Ox-LDL akan menyebabkan turunnya kadar serum albumin dan meningkatnya kadar blood urea nitrogen darah tikus.

SARAN

Penelitian ini merekomendasikan kepada praktisi di bidang kedokteran dan masyarakat umum bahwa mikroplastik mempunyai dampak terhadap kerusakan ginjal sehingga perlu di upayakan untuk mencegah intake partikel mikroplastik melalui makanan/minuman.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wright, S. L. and Kelly, F. J. (2017) 'Plastic and Human Health: A micro issue?', *Environment Science Technology*, 51(12), pp. 6634–6647.
2. Jambeck, J. R. et al. (2015) 'Plastic Waste Inputs from Land into The Ocean', *Science*, 347(6223), pp. 768–771.
3. Diaz-Basantes, M. F. Conesa, J. A. and Fullana, A. (2020) 'Microplastics in Honey, Beer, Milk and Refreshments in Ecuador as Emerging Contaminant', *Sustainability*, 12(14):5514.
4. Lee, H. et al. (2019) 'Microplastic Contamination of Table Salts from Taiwan, Including a Global Review', *Science Reports*, 9(1), pp. 10145.
5. Ribeiro, F. et al. (2020) 'Quantitative Analysis of Selected Plastics in High-Commercial-Value Australian Seafood by Pyrolysis Gas Chromatography Mass Spectrometry', *Environment Science Technology*, 54(15), pp. 9408–9417.
6. Oliveri, C. G. et al. (2020) 'Micro- and Nano-Plastics in Edible Fruit and Vegetables. The First Diet Risks Assessment for The General Population', *Environment Research*, 187, pp. 109677.
7. Cox, K. D. et al. (2019) 'Human Consumption of Microplastics', *Environment Science Technology*, 53(12), pp. 7068–7074.
8. Senathirajah, K. et al. (2021) 'Estimation of The Mass of Microplastics Ingested – A Pivotal First Step Towards Human Health Risk Assessment', *Journal of Hazard Materials*, 404, pp. 124004.
9. Toussaint, B. et al. (2019) 'Review of Micro- and Nanoplastic Contamination in The Food Chain', *Food Additives and Contaminants*, 36(5), pp. 639–673.
10. Rahman, A. et al. (2021) 'Potential Human Health Risks Due to Environmental Exposure to Nano- and Microplastics and Knowledge Gaps: A Scoping Review', *Science of The Total Environment*, 757, pp. 143872.
11. Prata, J. C. et al. (2020) 'Environmental Exposure to Microplastics: An Overview on Possible Human Health Effects', *Science of The Total Environment*, 702, pp. 134455.
12. Poznyak, A. V. et al. (2021) 'Overview of OxLDL and Its Impact on Cardiovascular Health: Focus on Atherosclerosis', *Frontiers Pharmacology*, 11, pp. 11-20.
13. Zheng, T. Yuan, D. and Liu, C. (2019) 'Molecular Toxicity of Nanoplastics Involving in Oxidative Stress and Desoxyribonucleic Acid Damage', *Journal of Molecular Recognition*, 32(11), pp. 1-12.
14. Gasecka, A. et al. (2021) 'LDL-Cholesterol and Platelets: Insights into Their Interactions in Atherosclerosis', *Life*, 11(1), pp. 39-48.
15. Dennis, J. and Witting, P. (2017) 'Protective Role for Antioxidants in Acute Kidney Disease', *Nutrients*, 9(7), pp. 718-727.
16. Roumeliotis, S. et al. (2021) 'Oxidized LDL is Associated with eGFR Decline in Proteinuric Diabetic Kidney Disease: A Cohort Study', *Oxid Med Cell Longev*, 2021, pp. 1–9.
17. Guyton, J. and Hall. (2018) 'Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. 13th ed. -M. Widjajakumah, Antonia Tanzil, Ermita Ilyas', Elsevier, 2018, pp. 79-102.

18. Deng, Y. et al. (2017) 'Tissue Accumulation of Microplastics in Mice and Biomarker Responses Suggest Widespread Health Risks of Exposure', *Scientific Reports*, 7(1), pp. 46687.
19. Cheon, J. H. et al. (2016) 'Pyruvate Kinase M2: A Novel Biomarker for the Early Detection of Acute Kidney Injury', *Toxicological Research*, 32(1), pp. 47–56.
20. Wiedermann, C. J. Wiedermann, W. and Joannidis, M. (2010) 'Hypoalbuminemia and Acute Kidney Injury: A Meta-Analysis of Observational Clinical Studies', *Intensive care medicine*, 36(10), pp. 1657–1665.
21. Banace, M. et al. (2021) 'Effects of Microplastic Exposure on The Blood Biochemical Parameters in The Pond Turtle (*Emys Orbicularis*)', *Environmental Science and Pollution Research*, 28(8), pp. 9221–9234.
22. Liebmann, B. et al. (2018) 'Assessment of Microplastic Concentrations in Human Stool - Final Results of a Prospective Study' in Conference on Nano and microplastics in technical and freshwater systems, *Microplastics 2018 At: Monte Verità, Ascona, Switzerland*. Medical University of Vienna.
23. Deng, Y., Zhang, Y., Qiao, R., Bonilla, M. M., Yang, X., Ren, H. and Lemos, B. (2018). 'Evidence that Microplastics Aggravate the Toxicity of Organophosphorus flame Retardants in Mice (*Mus Musculus*)', *Journal of Hazardous Materials*, 6(June), pp. 1-28. doi: 10.1016/j.jhazmat.2018.06.017.
24. Hwang, J. et al. (2020) 'Potential Toxicity of Polystyrene Microplastic Particles', *Scientific reports*, 10(2020), pp7391. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64464-9>.
25. Mercogliano, R. et al. (2020) 'Occurrence of Microplastics in Commercial Seafood under the Perspective of the Human Food Chain. A Review', *Journal of Agricultural and food chemistry*, 68(19), pp. 5296-5301. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c01209>.
26. Sincihu, Y. et al. (2023) 'Wistar Rats Hippocampal Neurons Response to Blood Low-Density Polyethylene Microplastics: A Pathway Analysis of SOD, CAT, MDA, 8-OHdG Expression in Hippocampal Neurons and Blood Serum Aβ42 Levels', *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 19(2023), pp. 73-83. doi: <https://doi.org/10.2147/NDT.S396556>.
27. Choi, D. et al. (2021) 'In Vitro Toxicity from a Physical Perspective of Polyethylene Microplastics Based on Statistical Curvature Change Analysis', *Science of The Total Environment*, 752(January), pp. 142242. doi: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.142242>.
28. Fred-Ahmadu, O. H. et al. (2020) 'Interaction of Chemical Contaminants with Microplastics: Principles and Perspectives', *Science of The Total Environment*, 706(March), pp. 135978. doi: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.135978>.
29. Hollman, P., Bouwmeester, H. and Peters, R. (2013) 'Microplastics in The Aquatic Food Chain: Sources, Measurement, Occurrence and Potential Health Risks'. Netherlands: RIKILT Wageningen UR. June:7-32.
30. Sincihu, Y. Elias, S. M. and Keman, S. (2022) 'Low-Density Polyethylene Microplastics in Blood Does Not Increase Serum Aβ1-42 Levels as a Biomarker of Alzheimer's Disease in Wistar rats', *Journal of Pharmaceutical Negative Results*, 13(4), pp. 1837-1844. doi: 47750/pnr.2022.13.04.252.
31. Hamed, M. et al. (2019) 'Assessment the Effect of Exposure to Microplastics in Nile Tilapia (*Oreochromis Niloticus*) Early Juvenile: Blood Biomarkers', *Chemosphere*, 228(2019), pp. 354-350. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.04.153>.
32. Sen, Y. Z. et al. (2022) 'Evidence on Invasion of Blood, Adipose Tissues, Nervous System and Reproductive System of Mice After a Single Oral Exposure: Nanoplastics versus Microplastics', *Biomedical and Environmental Sciences*, 35(11), pp. 1025-1037. doi: <https://doi.org/10.3967/bes2022.131>.
33. Lee, S. et al (2022) 'Toxicity Study and Quantitative Evaluation of Polyethylene Microplastics in ICR Mice', *Polymers*, 14(3), pp. 402. doi: <https://doi.org/10.3390/polym14030402>.
34. Campanale, C. et al. (2020) 'A Detailed Review Study on Potential Effects of Microplastics and Additives of Concern on Human Health', *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(1212), pp. 1-26. doi:10.3390/ijerph17041212.
35. Haghi, B.N. and Banaee, M. (2017) 'Effects of Micro-Plastic Particles on Paraquat Toxicity to Common Carp (*Cyprinus carpio*): Biochemical Changes. *International Journal of Environmental Sciences Technology*, 14(March), pp. 521–530. doi: <https://doi.org/10.1007/s13762-016-1171-4>.
36. Nnoruka, A. C. et al. (2022) 'Impact of Polystyrene Microplastic Exposure on Lipid Profile and Oxidative Stress Status of Male and Female Wistar rats', *Environmental Analysis, Health and Toxicology*, 37(3), pp. e2022024. doi: 10.5620/eah.2022024.
37. Kattoor, A.J. et al. (2019) 'Role of Ox-LDL and LOX-1 in Atherogenesis', *Current Medicinal Chemistry*, 26(9), pp.1693-1700.
38. Wang, W. et al. (2023) 'Polystyrene Microplastics Induced Nephrotoxicity Associated with Oxidative Stress, Inflammation, and Endoplasmic Reticulum Stress in Juvenile Rats', *Nutrition and Food Science Technology*, 9(January), pp. 1059660. doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1059660>.

39. Meng, X. et al. (2022) 'Effects of Nano- and Microplastics on Kidney: Physicochemical Properties, Bioaccumulation, Oxidative Stress and Immunoreaction', *Chemosphere*, 288(part7), pp. 132631.
40. Palyama, P. N. Sincihu, Y. and Parengkuan I. L. (2023). 'Effect of Oral Intake of Microplastic on The Changes in Nephron Structure Among Male Wistar Rats', *Widya Medika Junior*, 5(3), pp. 162-169.