

**DAMPAK PEMBERIAN MIKROPLASTIK POLIETHILEN PERORAL
TERHADAP HITUNG JENIS SEL LEUKOSIT DARAH
*RATTUS NORVEGICUS STRAIN WISTAR***

Yudhiakuari Sincihu^{1,2}, Soedjajadi Keman^{3*}, Steven¹, David Kurnia Jaya¹, Leonardo Suryanto Wicaksono¹, Priskilla Naomi Palyama¹, Adinda Putri Studytasari¹, Vincentius Supit⁴

¹Departemen Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya
Jl. Kalisari Selatan Nomor 1, Pakuwon City, Surabaya, Indonesia

²Mahasiswa Program Doktor, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Airlangga Surabaya

³Departemen Kesehatan Lingkungan, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Airlangga Surabaya

⁴Rumah Sakit Gotong Royong Surabaya

*E-mail: soedja_keman@fkm.unair.ac.id

ABSTRACT

*Microplastics have been identified as food chain contaminants. Most plastic polymers are polyethylene. Microplastics in the gastrointestinal tract will undergo persorption through the cell gap at the end of the intestinal villi into the blood circulation to be distributed throughout the tissue. It is suspected that microplastics will trigger chronic inflammation. The aim of the study was to analyze the impact of oral exposure to polyethylene microplastics on the blood leukocyte cell count. Pure experimental research with posttest only control group design. Random allocation was used to divide 30 *Rattus norvegicus wistar* strains into each group of the same number. There were 4 exposure groups with a dose of D1=0.0375mg, D2=0.075mg, D3=0.15mg, D4=0.6mg of microplastic particles per day through an oral probe and 1 control group that was not given microplastics. Exposure is given for 90 days. One-way ANOVA test was used to analyze the difference in values between groups. The results of this study show an increasing trend in the mean of leukocyte biomarkers, neutrophil and basophil counts in the exposure group (1,2,3,4) compared to the control (0). Statistical tests showed significant values for leukocyte biomarkers ($P= .048$) and basophils ($P= .040$), where more exposure doses will cause an increase in the level of these biomarkers in the blood. Oral exposure to polyethylene microplastics had an effect on leukocytosis in the blood of *Rattus norvegicus wistar* strain.*

Keywords: *Counting blood cell, chronic infection, leukocytosis, microplastics, polyethylene*

ABSTRAK

Mikroplastik telah diketahui sebagai kontaminan rantai makanan. Polimer plastik terbanyak adalah polietilen. Mikroplastik di saluran cerna akan mengalami persopsi melalui celah sel di ujung vili usus masuk ke sirkulasi darah untuk menuju keseluruh jaringan. Diduga mikroplastik akan memicu inflamasi kronis. Tujuan penelitian adalah menganalisis dampak paparan mikroplastik polietilen peroral terhadap jumlah sel leukosit darah. Penelitian eksperimental murni dengan *post-test only control group design*. Alokasi random digunakan untuk membagi 30 ekor *Rattus norvegicus*

strain wistar kedalam tiap kelompok sejumlah sama banyak. Terdapat 4 kelompok paparan dengan dosis D1=0,0375mg, D2=0,075mg, D3=0,15mg, D4=0,6mg partikel mikroplastik perhari melalui sonde oral dan 1 kelompok kontrol yang tidak diberikan mikroplastik. Paparan diberikan selama 90 hari. Uji ANOVA satu arah digunakan untuk analisis perbedaan nilai antar kelompok. Hasil penelitian menunjukkan tren peningkatan nilai rerata pada biomarker leukosit, hitung jenis neutrofil dan basofil pada kelompok paparan (1,2,3,4) dibanding kontrol (0). Uji statistika menunjukkan nilai signifikan pada biomarker leukosit (P= .048) dan basofil (P= .040), dimana semakin tinggi dosis paparan yang diberikan menyebabkan peningkatan kadar biomarker tersebut di dalam darah. Paparan mikroplastik polietilen peroral pengaruh terhadap leukositosis di dalam darah *Rattus norvegicus strain wistar*.

Kata kunci: Hitung jenis leukosit, infeksi kronis, leukositosis, mikroplastik, polietilen

PENDAHULUAN

Indonesia sebagai negara penyumbang sampah plastik terbesar kedua di dunia setelah cina. Sampah plastik di Indonesia mencapai 3.22 juta metrik ton per tahun.^{1,2} Angka ini akan terus meningkat seiring banyaknya permintaan masyarakat terhadap plastik.¹⁻³ Sifat plastik yang sulit hancur menyebabkan plastik terdegradasi ke ukuran lebih kecil akibat proses oksidasi termal sinar ultraviolet maupun mekanis. Hasil degradasi plastik berukuran kurang dari 5 milimeter disebut mikroplastik.^{1,3}

Mikroplastik perlu menjadi perhatian karena berdampak besar terhadap lingkungan dan makhluk hidup.¹ Ukurannya yang kecil dan jumlahnya yang banyak menyebabkan mikroplastik mudah termakan dan masuk ke dalam tubuh biota laut. Dilaporkan temuan mikroplastik pada ikan laut, udang, kerang dan tiram.^{3,4} Cepat atau lambat seluruh rantai makanan akan terkontaminasi mikroplastik, dan jumlahnya semakin meningkat jika tidak ada perhatian khusus.⁴ Berdasarkan studi,

ditemukan sebanyak 0,44 mikroplastik/gram gula, 0,11 mikroplastik/gram garam, 0,03 mikroplastik/liter alkohol, dan sebanyak 0,09 mikroplastik dalam botol 600ml air minum. Manusia diperkirakan mengkonsumsi 80 partikel mikroplastik perhari melalui buah dan sayur yang terkontaminasi.⁵ Polimer plastik sebagai kontaminan yang paling banyak ditemukan adalah polietilen, polipropilen, dan polistiren.⁶

Efek toksik mikroplastik pada makhluk hidup berkaitan dengan zat kimia dari lingkungan yang menempel pada mikroplastik (*bisphenol A*, *phthalates*, dan berbagai logam berat), dan zat aditif tambahan selama proses produksi (*plasticizers*, *UV stabilizer*, *flame-retardants*, pelumas, dan pewarna).⁵ Toksisitas mikroplastik bergantung pada dosis, durasi paparan, dan profil subjek terpapar.^{5,6} Penyerapan mikroplastik di lumen saluran pencernaan terjadi melalui persorpsi paraseluler dan fagositosis, sehingga partikel plastik mampu melewati celah epitel selapis

tunggal untuk masuk ke dalam sistem peredaran darah dan didistribusikan ke jaringan sekunder, seperti hati, otot, dan otak.⁶

Mikroplastik akan merangsang respons inflamasi, dimulai dari saluran cerna.⁷ Mikroplastik akan menginduksi kerusakan pada sel disekitarnya, sehingga sel yang rusak akan melepaskan mediator inflamasi seperti histamin, prostaglandin, dan bradikinin.^{6,7} Selanjutnya terjadi pelebaran pembuluh darah agar lebih banyak darah dan sel darah putih mengalir ke area tersebut. Hasilnya, area yang mengalami inflamasi nampak membengkak dan hangat.^{7,8} Proses ini juga bertujuan untuk mengisolasi zat asing agar tidak merusak jaringan lainnya.^{8,9} Mikroplastik merupakan partikel yang tidak dapat dihancurkan oleh fagosit,⁷ sehingga induksi inflamasi terus berlanjut kronis dan menyebabkan perubahan profil darah jika prosesnya terus berlanjut. Dampak mikroplastik terhadap profil hitung jenis sel leukosit masih belum jelas. Hal ini menjadi kebaharuan penelitian.

Tujuan penelitian ini adalah menganalisis dampak paparan mikroplastik polietilen peroral terhadap jumlah dan hitung jenis sel leukosit dalam darah menggunakan model hewan coba *Rattus norvegicus*.

METODE PENELITIAN

Merupakan penelitian eksperimental murni pada hewan coba di laboratorium dengan pendekatan *post-test only control group design*. Desain ini untuk melihat efek

pemberian paparan (mikroplastik polietilen) terhadap organ target (sel leukosit). Penelitian dikerjakan di Laboratorium Biomedik, Fakultas Farmasi, Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya. Unit eksperimental adalah *Rattus norvegicus strain wistar* sejumlah 30 ekor, berjenis kelamin jantan, berusia 2-3 bulan, berat badan 150 ± 20 gram dan keadaan sehat.

Alokasi random menggunakan sistem komputer untuk membagi 30 ekor hewan coba ke dalam 5 kelompok (4 kelompok paparan dan 1 kelompok kontrol). Tidak ada unit eksperimental yang tereksklusi karena sakit.

Bahan paparan menggunakan *low density polyethylene* yakni kantong plastik makanan. Plastik dibuat berukuran $< 20 \mu\text{m}$ secara mekanik menggunakan miller FCT Z100 selama berkali-kali sampai mendapatkan ukuran serbuk yang sesuai. Serbuk plastik disaring menggunakan sieve mesh ukuran 800. Selanjutnya diperiksa menggunakan binokuler mikroskop Nikon eclipse Ci-L-DS-F12-L3, pada pembesaran 400 dengan skala $10 \mu\text{m}$ untuk memastikan ukuran mikroplastik. Serbuk plastik diperiksa menggunakan *fourier-transform - infrared spectroscopy* (FT-IR) untuk mendeteksi polimer dan bahan terkandung.

Paparan mikroplastik polietilen dibagi menjadi empat dosis paparan, yakni D1=0,0375mg; D2=0,075mg; D3=0,15mg; D4=0,6mg partikel mikroplastik perhari dilarutkan dalam aquabides 1 cc (suspensi)

dan diberikan peronde oral. Sedangkan kelompok kontrol hanya diberikan aquabides 1 cc peronde oral tanpa mengandung mikroplastik. Paparan diberikan selama 90 hari. Dosis mengacu pada efektifitas kerusakan sel akibat mikroplastik, yakni 5mg mikroplastik perliter minum. Tikus mengkonsumsi 20% air minum berdasarkan berat tubuhnya. Dosis ini ekuivalen dengan pemberian 0.15mg mikroplastik perhari (D3).

Hewan coba penelitian di aklimatisasi selama 7 hari di Laboratorium hewan. Dirawat dalam kandang berukuran 45x35x12 cm. Setiap kandang terdiri atas 2 ekor tikus. Diberi pakan standart BR511 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, sirkulasi udara stabil, suhu ruang 18-26°C, dan kelembapan 40-70%.

Sampel darah diambil sebanyak 1cc dengan teknik *cardiac puncture* menggunakan spuit 2,5cc dan jarum 26Gx½. Sampel darah dimasukkan dalam BD vacutainer EDTA 3cc. Sampel darah kemudian dibawa ke Balai Besar Laboratorium Kesehatan (BBLK) Surabaya yang berjarak 30 menit perjalanan dalam box styroform untuk diperiksa profil jumlah sel leukosit dan hitung jenis sel leukosit menggunakan *hematology analyzer*. Terdapat sampel darah yang gagal analisis, yakni 3 sampel pada kelompok D3 dan 1 sampel pada kelompok D4 karena mengalami *gross clotting*

akibat proses pengambilan sampel darah yang terhambat.

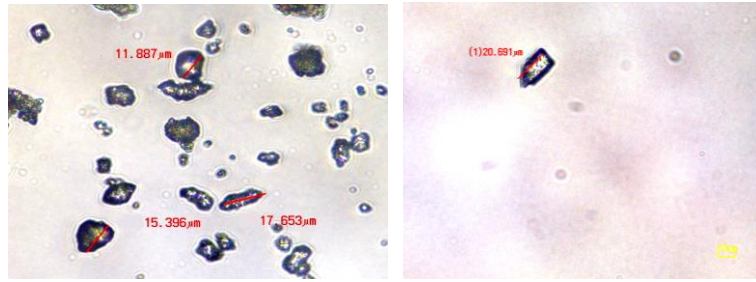
Analisis data menggunakan Uji ANOVA satu arah untuk menentukan adanya perbedaan nilai rerata biomarker leukosit dan hitung jenis sel leukosit darah antar kelompok penelitian. Setiap kelompok berdistribusi normal.

Penelitian ini mendapat sertifikat laik etik dari *The Health Research Ethics Committee* (HERC) Widya Mandala dengan nomor referensi 209/WM12/KEPK/DOSEN/T/2021.

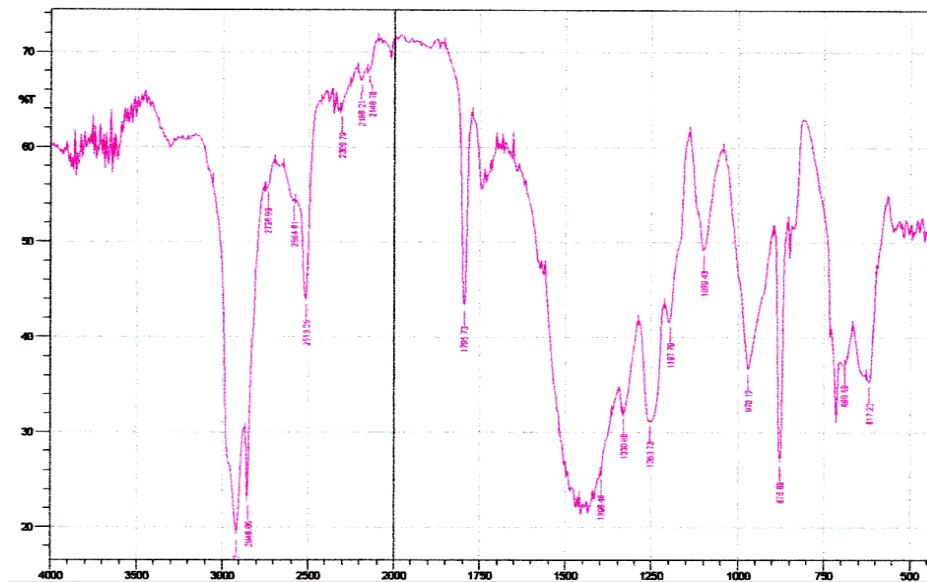
HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Mikroplastik Polietilen

Karakteristik bahan mikroplastik polietilen yang digunakan pada penelitian ini mempunyai ukuran bervariasi sampai dengan diameter <20µm. Memiliki tepian yang tajam, permukaan kasar, dan merupakan partikel padat karena tidak tertembus oleh cahaya mikroskop (Gambar 1). Pemeriksaan FT-IR menunjukkan puncak pada ujung gelombang 3010-3095 dan 675-995cm⁻¹ yang kemungkinan adalah gugus fungsi C-H Alkena. Gugus fungsi ini merupakan ciri khas *low density polyethylene*. Selain itu terdapat gelombang 3010-3100 dan 690-900cm⁻¹ yang merupakan cincin aromatik, gelombang 1050-1300cm⁻¹ merupakan gugus fungsi C-O Alkohol/Eter/Asam karboksilat/Ester, dan gelombang 1180-1360cm⁻¹ yang merupakan gugus fungsi C-N Amina. Senyawa lain yang teridentifikasi adalah NO₂ dan OH (Gambar 2).



Gambar 1. Diameter partikel plastik polietilen



Gambar 2. Hasil identifikasi bahan paparan menggunakan FT-IR

Jumlah Leukosit dan Hitung Jenis Sel Leukosit Darah

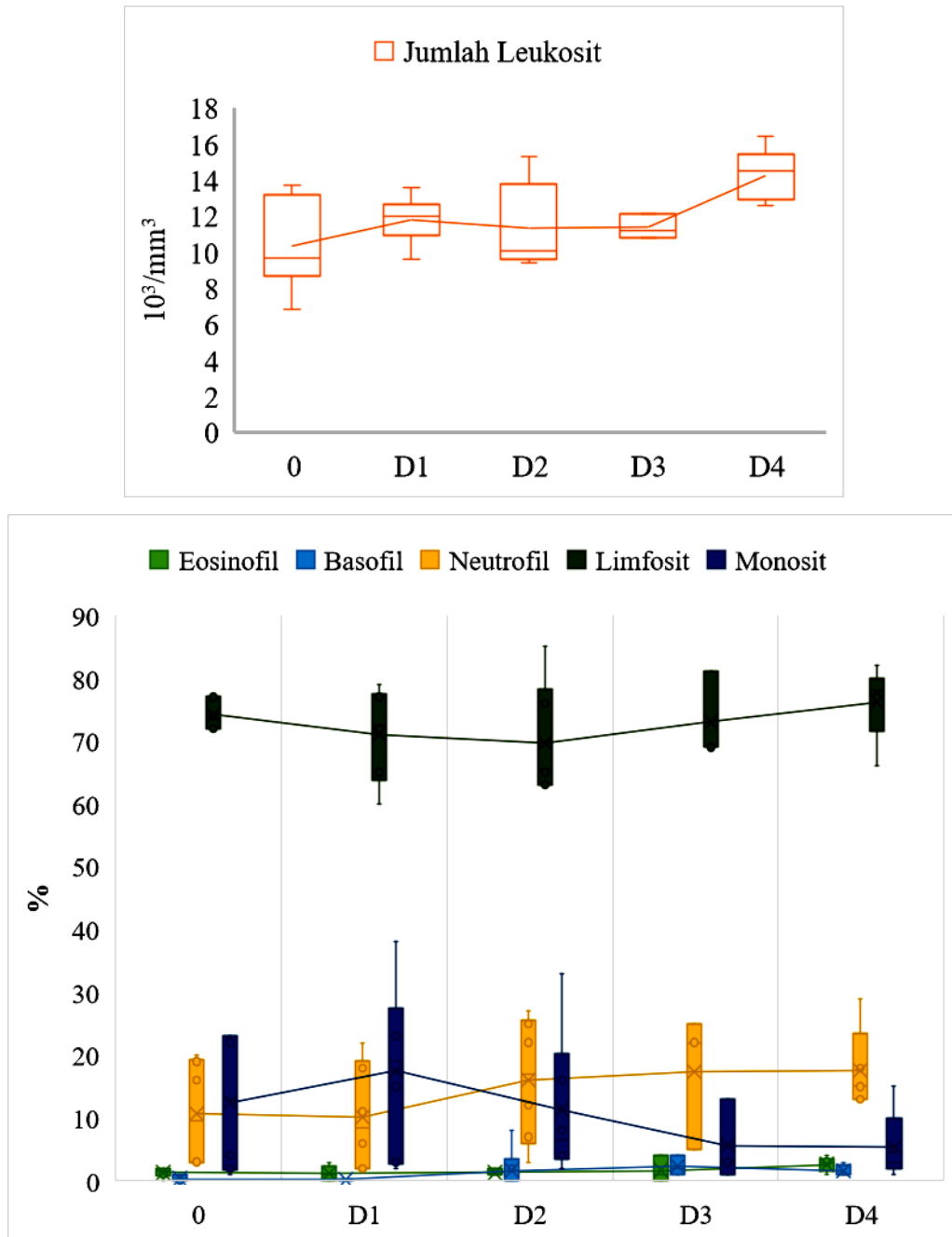
Terlihat adanya tren peningkatan nilai rerata pada biomarker jumlah leukosit darah *Rattus norvegicus strain wistar* pada kelompok paparan mikroplastik polietilen, yakni D1= 11,82±1,3; D2,= 11,32±2,4; D3= 11,37±0,6, dan D4= 14,24±1,4 dibanding kelompok kontrol, yakni 0= 10,37±2,6. Pada hitung jenis sel leukosit darah diketahui jenis basofil (0= 0,33±0,5; D1= 0,17±0,4; D2= 1,67±3,2; D3= 2,33±1,5; dan D4= 3,2±0,8) dan jenis neutrofil (0= 10,67±8,5; D1= 10,17±8,4; D2= 16,00±10,1; D3=

17,33±10,8; dan D4= 17,6±6,7) yang menunjukkan tren peningkatan seiring peningkatan dosis paparan mikroplastik polietilen. Sedangkan hitung jenis eosinofil (0= 1,33±0,8; D1= 1,17±1,1; D2= 1,33±0,5; D3= 1,67±2,6; dan D4=2,6±1,1), limfosit (0= 74,17±2,3; D1= 71,00±7,2; D2= 69,67±8,9; D3= 73,00±6,9; dan D4= 76,20±6,0), dan monosit (0= 12,50±11,2; D1= 17,50±13,8; D2= 11,33±11,69; D3= 5,67±6,4; dan D4= 5,4±5,5) tidak menunjukkan tren kenaikan maupun penurunan antara kelompok (Gambar 3).

Uji Statistika

Uji *one-ways* ANOVA digunakan untuk menentukan adanya perbedaan nilai rerata antar kelompok karena data berskala parametrik dengan kelompok lebih dari dua. Hasil uji statistika menunjukkan nilai yang signifikan

pada biomarker jumlah leukosit ($P= .048$) dan hitung jenis basofil ($P= .040$) dengan *confidence interval* 95%. Sedangkan eosinofil ($P= .245$), neutrofil ($P= .487$), limfosit ($P= .521$), dan monosit ($P= .390$) tidak menunjukkan nilai uji yang signifikan.



Gambar 3. Tren nilai rerata jumlah leukosit dan hitung jenis sel leukosit darah

Pemeriksaan sampel darah oleh Monteleone, 2019 mengindikasikan adanya partikel mikroplastik.¹⁰ Schwabl dkk menemukan bahwa semua sampel feses yang diambil mengandung mikroplastik. Polimer terbanyak adalah polipropilen dan polietilen.¹¹ Toksisitas mikroplastik berasal dari bahan monomer, aditif endogen, dan polutan lingkungan terserap.⁶ Ditemukannya monomer polietilen, cincin aromatik, senyawa alkohol, asam karboksilat, ester, amida, NO₂ dan OH pada pemeriksaan FT-IR (Gambar 2) memenuhi ketiga unsur toksisitas mikroplastik dalam penelitian ini. Selain itu, efek toksik juga ditentukan oleh persistensi dan bioakumulasi partikel tersebut dalam jaringan biologis. Semakin kecil diameter partikel plastik dan paparan terus menerus, maka bioakumulasi akan semakin besar. Campanella dkk menyebutkan bahwa diameter partikel plastik < 150 µm dapat menembus epitel gastrointestinal mamalia masuk kedalam sistem sirkulasi darah dan limfatik, kemudian menimbulkan efek sistemik.⁵ Sependapat dengan hal di atas, Deng dkk menyebutkan bahwa partikel mikroplastik yang lebih besar banyak ditemukan pada liver karena merupakan organ penyaring tingkat pertama dibandingkan pada ginjal.⁷ Ukuran diameter < 20 µm dapat menembus berbagai organ, seperti liver, ginjal, paru-paru, usus, dan pankreas,⁵ sedangkan ukuran < 10 µm dapat menembus berbagai barrier sistem, dan

membran sel sehingga ditemukan pada seluruh bagian plasenta,^{5,12} otot,^{5,6} serta otak.⁵

Efek toksik mikroplastik polietilen tidak secara langsung menimbulkan dampak pada mahluk hidup, melainkan perlu bioakumulasi sampai dosis tertentu.^{5,6,13} Hwang dkk menyebutkan bahwa dosis paparan masih menjadi perdebatan bagi peneliti. Akan tetapi diameter ukuran partikel maksimal 20 µm telah dinyatakan berpotensi menimbulkan bahaya kesehatan pada mahluk hidup.¹³

Mikroplastik di dalam tubuh mahluk hidup akan menimbulkan serangkaian respon inflamasi,^{6,7} dan stres oksidatif.^{6,14,15} Toksisitas melalui jalur inflamasi disebabkan karena sifat plastik yang hidrofobik dan komposisi bahan kimia terkandung. Efek toksiknya bergantung pada dosis. Semakin tinggi dosis maka efek yang timbul akan semakin besar.⁵ Hal ini yang menjelaskan hasil penelitian, dimana semakin tinggi dosis mikroplastik polietilen yang diberikan pada kelompok paparan, maka jumlah sel leukosit dalam darah *Rattus norvegicus* semakin tinggi pula. Pada kelompok D1, D2, dan D3 terlihat tren peningkatan ringan jika dibandingkan kelompok kontrol, sedangkan kelompok D4 (dosis 0,6 mg partikel mikroplastik perhari) mempunyai nilai rerata yang berbeda, dimana terjadi peningkatan yang drastis dibandingkan kontrol (Gambar 3).

Permukaan, tepian, dan bentuk partikel mikroplastik polietilen yang tidak beraturan

(Gambar 1) juga akan memicu terjadinya jejas pada sel sekitar yang akhirnya memicu inflamasi lokal. Sel sekitar akan memulai insiasi nekrosis dengan melepaskan histamin, prostaglandin, dan bradikinin.^{6,7} Pembuluh darah sekitar akan mengalami vasodilatasi untuk mengalirkan lebih banyak darah, terutama sel leukosit ke area tersebut.⁷⁻⁹ Proses ini merupakan inflamasi akut yang bertujuan untuk menghancurkan, mengurangi ataupun mengurung (sekuuster) pemicu timbulnya jejas tersebut.¹⁶ Inflamasi akut ini ditandai dengan keluarnya sel basofil dan limfosit.^{8,9,16} Akan tetapi karena mikroplastik merupakan bahan eksogen yang tidak dapat dihancurkan sel leukosit, maka inflamasi terus berlanjut menjadi kronis sampai dengan terjadinya kerusakan jaringan yang ditandai dengan keluarnya enzim nitrit oksida, enzim lisosom, neutrofil dan makrofag.¹⁶ Hasil penelitian ini menunjukkan adanya tren peningkatan basophil dan neutrophil darah pada kelompok paparan seiring dengan penambahan dosis paparan mikroplastik polietilen. Hal ini mengindikasikan terjadinya proses inflamasi akut dan kronis secara terus menerus.

Penyebab basofilia pada penelitian ini diduga akibat peradangan pada traktus gastrointestinal,¹⁴ dan proses reaksi alergi karena paparan mikroplastik polietilen.^{13,14} Sel basofil berfungsi untuk mengenali benda asing baru,⁹ yakni partikel mikroplastik. Peradangan usus disebabkan karena sifat fisik mikroplastik polietilen (baik diameter ukuran, permukaan,

tepi, maupun bentuknya), sifat kimia (adanya bahan aditif bersifat toksik), konsentrasi, dan adanya pertumbuhan biofilm mikroba.¹⁷ Selain itu, sitotoksitas akibat mikroplastik sebagai *hydrophobic organic chemicals* juga diduga berperan dalam peradangan usus.⁶ Pernyataan ini perlu dibuktikan pada penelitian lebih lanjut dengan pengamatan histopatologis pada sel duodenum, jejunum, dan ileum terutama menilai kerusakan sel dan keberadaan mediator inflamasi di jaringan usus. Deng dkk telah membuktikan bahwa paparan mikroplastik polietilen menurunkan enzim antioksidan sehingga terjadi reaksi radikal bebas didalam darah hewan coba dan menyebabkan kematian sel. Sedangkan di usus terjadi oksidatif stress akibat penumpukan mikroplastik berdiameter 0,5-1 μm .¹⁸ Prata dkk mendukung hasil penelitian ini dengan menyebutkan bahwa paparan mikroplastik dosis adekuat menyebabkan toksisitas melalui stres oksidatif, lesi inflamasi dan neoplasia.¹⁶

Adanya partikel asing didalam tubuh akan menimbulkan respon seluler alamiah dengan cara memfagosit benda asing tersebut.^{5,13,16,19} Fungsi fagositosis ini diperankan oleh neutrophil polimorfonuklear (PMNs) dan monosit atau makrofag (MMs) sebagai sel fagosit.²⁰ Sel fagosit aktif akan berupaya menghancurkan benda asing melalui mekanisme oksigen dependen dengan proses oksidatif dan mekanisme oksigen independen yakni dengan bantuan IFN γ , TNF α tipe 1, dan interleukin 6 ke sumsum

tulang.^{19,20} Kedua mekanisme ini akan menghasilkan lebih banyak leukosit dalam darah (leukositosis). Pada penelitian ini, neutrofil menunjukkan tren peningkatan sejalan dengan peningkatan dosis paparan mikroplastik polietilen walaupun tidak signifikan pada uji statistik. Neutrofil merupakan sistem kekebalan tubuh pertama yang menyerang benda asing, sambil memberikan signal kepada sel fagosit lainnya.^{8,20,21} Pada penelitian ini diduga neutrofil masih mampu melakukan pertahanan tubuh sehingga nilai rerata hitung jenis sel monosit, eosinophil, dan limfosit tidak tampak mengalami peningkatan ataupun penurunan pada kelompok paparan (Gambar3).

SIMPULAN DAN SARAN

Paparan mikroplastik polietilen peroral pengaruh terhadap terjadinya leukositosis di dalam darah *Rattus norvegicus strain wistar*. Hitung jenis sel basofil yang signifikan mengalami peningkatan. Terdapat keterbatasan, bahwa penelitian ini hanya mengukur biomarker efek dari paparan mikroplastik polietilen terhadap jumlah sel leukosit dan hitung jenis sel leukosit, tidak menilai biomarker paparan dan biomarker kerentanan di dalam tubuh hewan coba. Hal ini menyebabkan patomekanisme leukositosis dan basofilia tidak dapat dijelaskan dengan pasti dan perlu penelitian lebih lanjut.

UCAPAN TERIMA KASIH

Kami menyampaikan terima kasih kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya atas pendanaan yang diberikan. Juga kepada Professor Paul Tahalele, Dr. Sumi Wijaya, Dr. Adi Pramono, dr. Niluh Suwasanti, dr. Shella Morina, Micheal Iskandar, Anang Subagiyo, Monica, Jennifer, Elis dan Detti atas kontribusinya selama penelitian berlangsung.

REFERENSI

1. Prokić MD, Radovanonić TB, Gavarić JP, Faggio C. Ecotoxicological effects of microplastics: Examination of biomarkers, current state and future perspectives. *TrAC*. 2019;111: 37–46.
2. Jambeck JR, Geyer R, Wilcox C, Siegler TR, Perryman M, Andrady A, Narayan R, Law KL. Plastic waste inputs from land into the ocean. *Sci J*. 2015; 347(6223): 768–772.
3. Widianarko B, Hantoro I. Mikroplastik dalam Seafood dari Pantai Utara Jawa. Semarang: Universitas Katolik Soegijapranata; 2018.
4. Wang YL, Lee YH, Chiu IJ, Lin YF, Chiu HW. Potent impact of plastic nanomaterials and micromaterials on the food chain and human health. *Int J Molecular Sci*. 2020; 21(5):1-8.
5. Campanale C, Massarelli C, Savino I, Locaputo V, Uricchio VF. A detailed review study on potential effects of microplastics and additives of concern on human health. *Int J Environ Res Pub Heal*. 2020; 17(4):1212-1219.

6. Wright SL, Kelly FJ. Plastic and human health: a micro issue?. *Environ Sci Tech.* 2017; 51(12): 6634–6647.
7. Deng Y, Zhang Y, Lemos B, Ren H. Tissue accumulation of microplastics in mice and biomarker responses suggest widespread health risks of exposure. *Sci.Rep.* 2017; 7(46687): 1-10.
8. Doda DVD, Polii H, Marunduh S, Sapulete IM. *Fisiologi sistem hematologi.* Manado: Universitas Sam Ratulangi; 2020.
9. Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH. *Hematologi.* Edisi 4. Jakarta: ECG; 2014.
10. Monteleone A, Schary WM, Fath A, Wenzel F. Validation of an extraction method for microplastics from human materials. *Clin Hemorrh Microcir.* 2019; 73(8): 1-15.
11. Schwabl P, Köppel S, Königshofer P, Bucsics T, Trauner M, Reiberger T, Liebmann B. Detection of various microplastics in human stool: a prospective case series. *Ann Intern Med.* 2019; 171(7): 453-457.
12. Ragusa A, Svelato A, Santacroce C, Catalano P, Notarstefano V, Carnevali O, Papa F, Rongioletti MCA, Baiocco F, Draghi S, D'Amore E, Rinaldo D, Matta M, Giorgini E. Plasticenta: first evidence of microplastics in human placenta. *Environ Int.* 2021; 146(106274): 1-8.
13. Hwang J, Choi D, Han S, Jung SY, Choi J, Homong J. Potential toxicity of polystyrene microplastic particles. *Sci Report.* 2020; 10(7391): 1-12.
14. Kole PJ, Löhr AJ, Belleghem FGAJV, Ragas AMJ. Wear and tear of tyres: a stealthy source of microplastics in the environment. *Int J Environ Res Public Health.* 2017; 14(10): 1-31.
15. Dehaut A, Cassone AL, Frere L, Hermabessiere L, Himber C, Rinnert E, Riviere G, Lambert C, Soudant P, Huvet A, Duflos G, Paul-Pont I. Microplastics in seafood: benchmark protocol for their extraction and characterization. *Environ Poll.* 2016; 215: 223–233.
16. Prata JC, da Costa JP, Lopes I, Duarte AC, Rocha-Santos T. Environmental exposure to microplastics: an overview on possible human health effects. *Sci Tot Environ.* 2019; 702(134455): 1-31.
17. Smith M, Love DC, Rochman CM, Neff RA. Microplastics in seafood and the implications for human health. *Cur Environ Heal Reports.* 2018; 5: 375-386.
18. Deng Y, Zhang Y, Qiao R, Bonilla MM, Yang X, Ren H, Lemos B. Evidence that microplastics aggravate the toxicity of organophosphorus flame retardants in Mice (*Mus Musculus*). *J Hazard Mat.* 2018; Jun(6): 1-28.
19. Othman A, Hasan HA, Muhamad MH, Ismail NI, Abdullah SRS. Microbial degradation of microplastics by enzymatic processes: a review. *Environ Chem Letters.* 2021; 19(4): 3057–3073.
20. Kantari C, Pederzoli-Ribeil M, Witko-Sarsat V. The role of neutrophils and monocytes in innate immunity. *Tren Innate Immun.* 2008; 15: 118–146.
21. Amulic B, Cazalet C, Hayes GL, Metzler KD, Zychlinsky A. Neutrophil function: from mechanisms to disease. *Ann Rev Immun.* 2012; 30: 459-489.