

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Timbal

##### 2.1.1 Definisi dan Sifat

Timbal atau yang biasa disebut timah hitam merupakan logam lunak yang berwarna putih keperakan atau keabu-abuan, mempunyai titik lebur  $327,5^{\circ}\text{C}$  dan titik didih  $1744^{\circ}\text{C}$ . Timbal mempunyai simbol Pb; nomor atom 82; berat atom 207,2; berat jenis 11,34. Dalam sistem periodik, logam Pb termasuk dalam grup IV A dan mempunyai valensi 0, +2, dan +4. Pb(+2) biasanya ditemukan dalam bentuk garam anorganik, sedangkan Pb(4+) adalah unsur utama dalam senyawa organik. Simbol Pb untuk timbal adalah singkatan dari kata Latin untuk timbal, plumbum.<sup>14,15</sup>

Timbal memiliki titik lebur dan rendah, mudah dibentuk, serta mudah dikombinasikan dengan logam lain untuk membentuk logam campuran. Dengan alasan tersebut, timbal telah digunakan oleh manusia selama ribuan tahun dan banyak digunakan hingga sekarang.<sup>15</sup>

##### 2.1.2 Sumber Paparan Timbal

Timbal terdapat di mana-mana dalam lingkungan, karena terdapat di alam dan digunakan dalam industri.<sup>1</sup> Kira-kira 10% dari hasil tambang timbal digunakan untuk produksi Pb tetraetil, yang ditambahkan pada bensin sebanyak 1 mL/L bensin sebagai *antiknock*. Pb tetraetil digunakan secara luas sebagai bahan tambahan pada bensin selama tahun 1930 hingga 1970. Namun, setelah itu penggunaannya sudah

dieliminasi oleh sebagian besar negara karena terbukti berdampak buruk bagi kesehatan.

Selain itu, pajanan timbal juga berasal dari penguapan batubara di mana timbal dapat dijumpai dalam jumlah yang sangat kecil, juga dapat dijumpai pada tangki air yang menggunakan pipa yang mengandung timbal. Timbal juga dapat dijumpai pada baterai, insektisida, tinta koran, serta cat yang mengandung timbal. Penggunaan timbal yang paling umum saat ini berasal dari baterai yang didaur ulang. Sekitar 97% baterai di dunia dilaporkan didaur ulang, terutama di negara berpenghasilan rendah.<sup>15</sup>

Timbal merupakan bahan alami yang terdapat dalam kerak bumi. Oleh karena itu, aktivitas alam seperti proses pelapukan dan erupsi gunung berapi juga dilaporkan berkontribusi secara signifikan terhadap polusi logam berat ini di lingkungan.<sup>3</sup>

### **2.1.3 Kadar Timbal dalam Darah**

Anak-anak, bayi, dan janin memiliki kerentanan yang lebih tinggi terhadap efek timbal dalam darah. Dengan demikian, jumlah timbal yang lebih kecil akan memiliki efek lebih besar pada anak-anak daripada orang dewasa. Selain itu, penyerapan timbal bisa sampai lima kali lebih besar pada anak dibandingkan dengan orang dewasa.<sup>16</sup>

Tidak ada kadar timbal dalam darah yang dianggap aman terhadap anak-anak. Namun, *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) telah

menetapkan kadar 5 mikrogram per desiliter (5 µg/dL) untuk digunakan sebagai referensi dari definisi peningkatan kadar timbal dalam darah.<sup>17</sup>

Hingga tahun 2012, anak-anak diidentifikasi memiliki peningkatan kadar timbal dalam darah jika kadarnya melebihi 10 µg/dL. CDC kemudian mengevaluasi dan tidak lagi menggunakan referensi tersebut untuk mengidentifikasi peningkatan kadar timbal dalam darah. Nilai yang baru ini dimaksudkan agar lebih banyak anak-anak yang dapat teridentifikasi telah terpajan timbal sehingga orangtua, dokter, serta tenaga medis lainnya dapat menindaklanjuti hal tersebut lebih dini.<sup>16,17</sup>

#### **2.1.4 Toksikokinetik Timbal**

Timbal diabsorpsi terutama melalui saluran cerna dan saluran napas. Timbal juga mampu diabsorpsi melalui kulit, namun dalam jumlah yang tidak signifikan, dan terbatas pada jenis timbal inorganik.<sup>18</sup>

Absorpsi timbal melalui saluran napas dipengaruhi oleh ukuran partikel, kecepatan ventilasi dalam bernapas, serta mekanisme klirens pada sistem mukosilier saluran pernapasan. Sedangkan pada saluran pencernaan, timbal diabsorpsi melalui usus orang dewasa kira-kira 10%, pada anak kira-kira 40%.

Absorpsi melalui saluran gastrointestinal sangat tergantung pada faktor nutrisi. Ada dugaan bahwa timbal dan kalsium berkompetisi dalam transport lewat mukosa usus, karena ada suatu hubungan timbal-balik antara kadar kalsium makanan dan absorpsi timbal. Selain itu, vitamin C, zat besi, zinc, dan fosfor mengurangi kadar timbal dalam darah melalui mekanisme penurunan absorpsi.

Kadar timbal dalam darah juga dipengaruhi oleh vitamin B1 dan B9 melalui mekanisme peningkatan ekskresi.<sup>9,19,20</sup>

Timbal yang telah diabsorpsi kemudian terdistribusi di darah, jaringan lunak, tulang, gigi, dan rambut. Timbal mula-mula terdistribusi di jaringan lemak, terutama dalam ginjal dan hati. Kemudian mengalami redistribusi ke dalam tulang (95%), gigi, dan rambut. Sejumlah kecil Pb ditimbun dalam otak. Dalam sirkulasi, 99% timbal berikatan dengan eritrosit. Bila kadar Pb relatif tinggi, barulah ditemukan Pb dalam plasma.<sup>1</sup>

Secara biokimiawi, kadar timbal dalam darah merupakan komponen yang paling signifikan dan konsentrasinya menggambarkan pajanan yang baru terjadi. Waktu paruh timbal adalah sekitar 35 hari.<sup>21</sup>

Sekitar 70% timbal diekskresikan ke urin. Kadar Pb dalam urin berbanding langsung dengan kadarnya dalam plasma. Namun, sebagian besar dari Pb berada dalam eritrosit sehingga sangat sedikit Pb yang ditemukan dalam urin. Dalam jumlah yang lebih sedikit, Pb juga diekskresikan melalui empedu, kulit, rambut, kuku, keringat, serta ASI.

### **2.1.5 Toksisitas Timbal**

Timbal beracun baik dalam bentuk logam maupun garamnya. Timbal asetat merupakan penyebab keracunan timbal yang paling sering. Timbal mampu membentuk kompleks dengan banyak senyawa. Timbal mengganggu aktivitas enzim dan memberikan efek toksik terhadap sistem hematopoiesis, reproduksi,

neurologi, ginjal, dan kardiovaskular. Timbal juga berbahaya bagi janin karena dapat melewati plasenta.<sup>12</sup>

Keracunan timbal dapat terjadi secara akut maupun kronis. Paparan timbal akut secara terus menerus dengan dosis yang tinggi dapat mengakibatkan keracunan yang simtomatis. Keracunan akut terjadi ketika timbal secara tidak sengaja terkontaminasi dalam makanan atau sumber air dalam jumlah yang cukup banyak. Dapat ditandai dengan adanya ensefalopati (sakit kepala, stupor, *coma*, dan kejang) dan bisa juga terjadi kolik usus, hipertensi, dan anemia hemolitik.<sup>15,22</sup> Keracunan timbal kronis lebih sering diakibatkan karena paparan timbal anorganik yang efeknya juga berhubungan dengan komplikasi pada sistem gastrointestinal, reproduksi, neurologi, dan hematologi.<sup>12</sup>

Salah satu tanda terjadinya keracunan timbal yang cukup mudah untuk ditemukan adalah terdapatnya garis Burton atau *gingival lead line* yang merupakan garis biru keunguan pada gusi. Garis ini ditemukan jika kadar timbal dalam darah melebihi 10 µg/dL. Hal ini disebabkan oleh reaksi antara timbal dengan ion sulfat yang dilepaskan oleh aktivitas bakteri mulut, yang mengakibatkan akumulasi timbal sulfida di perbatasan gigi dan gusi.<sup>23</sup>

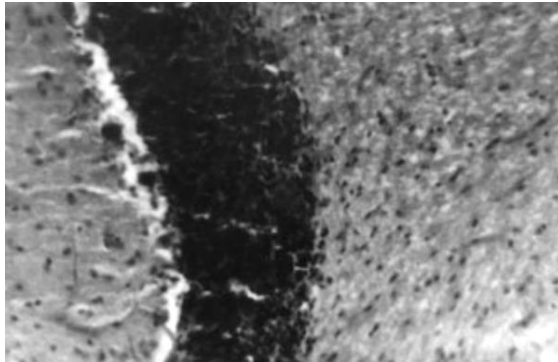


**Gambar 1.** *Burton's line*<sup>24</sup>

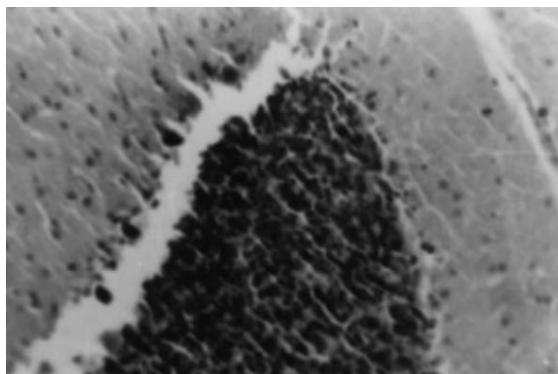
Pada pemeriksaan postmortem, sampel yang sering diperiksa adalah hepar dan ginjal. Perubahan yang terjadi adalah degenerasi pada hepar dengan *inclusion bodies*, serta nekrosis pada sel-sel epitel tubular ginjal. *Inclusion bodies* intranuklear merupakan gambaran spesifik yang dapat ditemukan di sel-sel tubulus proksimal dan juga sel-sel hepar akibat paparan timbal.<sup>25</sup>

Terhadap sistem saraf, keracunan timbal dapat mengakibatkan efek segera dengan mempengaruhi aktivitas kimia, fisiologi, dan histologi dari otak. Ketika timbal telah mencapai otak, kerusakan yang pertama kali terjadi adalah di daerah korteks prefrontal, cerebellum, dan hipokampus, yang mengakibatkan perubahan berbagai aktivitas biologis pada level molekuler, seluler, serta intraseluler sehingga mengakibatkan perubahan morfologi otak yang menetap meskipun kadar timbal dalam darah telah berkurang.<sup>25</sup>

Keterlibatan neurologis ditandai dengan edema otak, demielinisasi dari substansia alba cerebrum dan cerebellum, dan juga mengakibatkan neuropati perifer.<sup>24</sup> Histologi normal dari cerebellum terdiri dari 3 lapisan, yaitu lapisan molekular, lapisan Purkinje/ganglion, dan lapisan granular. Penelitian oleh Sindhu *et al* pada tahun 2004 menunjukkan adanya penurunan signifikan terhadap massa otak akibat timbal yaitu sebesar 16,11%. Cerebrum mengalami penurunan sebesar 15,8% sedangkan cerebellum sebesar 28,41%. Selain itu, pemberian timbal selama 8 minggu juga merusak struktur normal dari ketiga lapisan dari cerebellum di mana terdapat jarak cukup lebar antara lapisan Purkinje dengan lapisan molekular ataupun lapisan granular.<sup>26</sup>



**Gambar 2.** Potongan melintang cerebellum tikus normal. Lapisan Purkinje terlihat tersusun berdekatan dengan lapisan molekular dan granular<sup>26</sup>



**Gambar 3.** Potongan melintang cerebellum tikus yang diberi timbal. Lapisan Purkinje tampak terpisah dari lapisan granular<sup>26</sup>

## 2.2 Anemia

Anemia secara fungsional didefinisikan sebagai penurunan jumlah massa sel darah merah sehingga tidak dapat memenuhi fungsinya untuk membawa oksigen secara adekuat ke jaringan perifer. Parameter yang digunakan untuk menunjukkan anemia adalah kadar hemoglobin, hematokrit, dan hitung eritrosit. Akan tetapi, nilai normal untuk parameter ini cukup bervariasi tergantung dari jenis kelamin, usia, kehamilan, dan ketinggian tempat tinggal.<sup>22,27</sup>

Manifestasi klinik dari anemia sangat bervariasi, mulai dari ringan hingga berat. Anemia ringan bisa tidak menunjukkan tanda atau gejala apapun. Jika disertai

dengan gejala, seseorang dengan anemia ringan biasanya merasakan lelah, lemah, kepala pusing, atau kulit yang pucat. tanda dan gejala tersebut juga dapat terjadi pada derajat anemia yang lebih berat dan akan terlihat lebih jelas. Semakin berat derajat anemia, seseorang mungkin akan merasa berkunang-kunang, berkeringat, nadi lemah dan cepat, sesak napas, dan bahkan dapat terjadi kerusakan otak. Kekurangan sel darah merah juga dapat mengakibatkan gejala kardiak karena jantung dipaksa bekerja lebih keras untuk dapat menghantarkan darah yang mengandung oksigen ke seluruh tubuh. Anemia berat dapat mengakibatkan aritmia, murmur, kardiomegali, atau bahkan gagal jantung.<sup>28</sup>

Penyebab terjadinya anemia dapat dikelompokkan menjadi tiga, yaitu anemia akibat produksi sel darah merah yang kurang, anemia akibat kehilangan terlalu banyak sel darah merah, dan anemia akibat proses penghancuran sel darah merah sebelum waktunya. Normalnya, sel darah merah mengalami proses destruksi ketika telah berumur 120 hari. Namun, berbagai faktor dapat mengakibatkan lisisnya sel darah merah sebelum waktunya atau yang disebut sebagai anemia hemolitik.<sup>28</sup>

## **2.3 Hemoglobin**

### **2.3.1 Definisi dan Fungsi Hemoglobin**

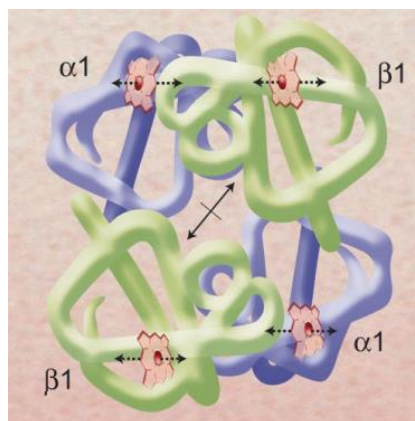
Hemoglobin (Hb) merupakan pigmen pembawa oksigen utama di tubuh. Hemoglobin terkandung dalam sel darah merah dalam jumlah yang cukup untuk membawa oksigen dari paru-paru ke jaringan untuk memenuhi kebutuhan sel-sel dalam metabolisme oksidatif.<sup>29</sup>



Fungsi utama hemoglobin adalah sebagai pembawa oksigen ( $O_2$ ) dari paru-paru ke jaringan, namun juga berinteraksi secara spesifik dengan 3 gas lain, karbondioksida ( $CO_2$ ), karbonmonoksida (CO), dan nitrit oksida (NO), yang memiliki peran biologis penting.<sup>30</sup>

Hemoglobin merupakan suatu protein yang mengandung banyak zat besi. Hemoglobin dapat membentuk oksihemoglobin ( $HbO_2$ ) karena terdapatnya afinitas terhadap  $O_2$  itu sendiri. Melalui fungsi ini, maka  $O_2$  dapat ditranspor dari paru-paru ke jaringan-jaringan.

### 2.3.2 Struktur Hemoglobin



**Gambar 4. Struktur hemoglobin<sup>30</sup>**

Molekul hemoglobin tersusun atas pasangan dimer rantai polipeptida, yaitu dua rantai globin  $\alpha$  dan dua rantai globin  $\beta$ . Masing-masing rantai polipeptida ini berikatan secara non kovalen dan membentuk struktur tetramer. Molekul  $\alpha_2\beta_2$  ini membentuk sebagian besar dari hemoglobin orang dewasa. Setiap subunit  $\alpha$  tersusun atas 141 asam amino, sedangkan subunit  $\beta$  terdiri atas 146 asam amino.<sup>29,30</sup>

Masing-masing dari keempat rantai polipeptida dalam tetramer hemoglobin ini memiliki ruangan pada bagian pusatnya yang merupakan tempat heme terikat. Heme merupakan sebuah molekul besi-protoporfirin IX yang berikatan secara nonkovalen. Pada gugus heme inilah besi dapat berikatan dengan O<sub>2</sub> atau gas lain secara reversibel sehingga secara keseluruhan hemoglobin memiliki kapasitas berikatan dengan empat molekul O<sub>2</sub>.<sup>30</sup>

### 2.3.3 Nilai Normal Hemoglobin

**Tabel 2.** Klasifikasi kadar hemoglobin menurut WHO<sup>31</sup>

Populasi	Non-Anemia	Anemia		
	(g/dL)	Ringan	Sedang	Berat
Anak-anak, 6 - 59 bulan	≥ 11,0	10,0 – 10,9	7,0 – 9,9	< 7,0
Anak-anak, 5 - 11 tahun	≥ 11,5	11,0 – 11,4	8,0 – 10,9	< 8,0
Anak-anak, 12 - 14 tahun	≥ 12,0	11,0 – 11,9	8,0 – 10,9	< 8,0
Pria dewasa	≥ 13,0	11,0 – 12,9	8,0 – 10,9	< 8,0
Wanita dewasa tidak hamil	≥ 12,0	11,0 – 11,9	8,0 – 10,9	< 8,0
Wanita dewasa hamil	≥ 11,0	10,0 – 10,9	7,0 – 9,9	< 7,0

Kadar hemoglobin menunjukkan konsentrasi protein hemoglobin yang dapat mengikat oksigen dalam darah. Nilai ini merupakan salah satu parameter yang dapat menunjukkan status anemia. Batas normal kadar hemoglobin cukup bervariasi tergantung dari usia, jenis kelamin, ras, ketinggian, perilaku merokok,

dan status kehamilan. Namun, WHO telah menetapkan batas normal hemoglobin serta klasifikasi anemia berdasarkan usia dan jenis kelamin.

#### **2.4 Hematokrit**

Hematokrit atau yang dalam Bahasa Inggris disebut *packed cell volume* (PCV) merupakan pengukuran yang menunjukkan rasio volume eritrosit terhadap volume darah total. Nilainya diperoleh dengan membandingkan volume sel-sel eritrosit di dalam  $100 \text{ mm}^3$  darah dan dinyatakan dalam satuan persen (%).<sup>32</sup>

Kadar hematokrit yang berada di bawah nilai rujukan dapat menunjukkan anemia, sedangkan nilai yang lebih tinggi dari rujukan dapat menunjukkan keadaan polisitemia. Hematokrit adalah nilai yang menunjukkan persentase volume sel-sel eritrosit terhadap volume darah total sehingga nilainya sangat tergantung dengan jumlah cairan plasma.<sup>22</sup>

Pada pemeriksaan hematokrit secara manual, darah disentrifus kemudian dibandingkan panjang kolom sel darah merah dengan kolom total. Sedangkan dengan pemeriksaan otomatis, penghitungan kadar hematokrit tidak bergantung dengan proses sentrifugasi, namun dengan mengkalkulasi jumlah eritrosit dengan volume rata-rata eritrosit.<sup>22</sup>

Nilai normal hematokrit (Ht) sangat bervariasi menurut jenis kelamin dan juga menurut laboratorium atau metode pemeriksaan. Namun, secara umum kadar hematokrit normal pada pria dewasa berkisar antara 41,5-50,4% sedangkan pada wanita 35,9-44,6%.<sup>33</sup>

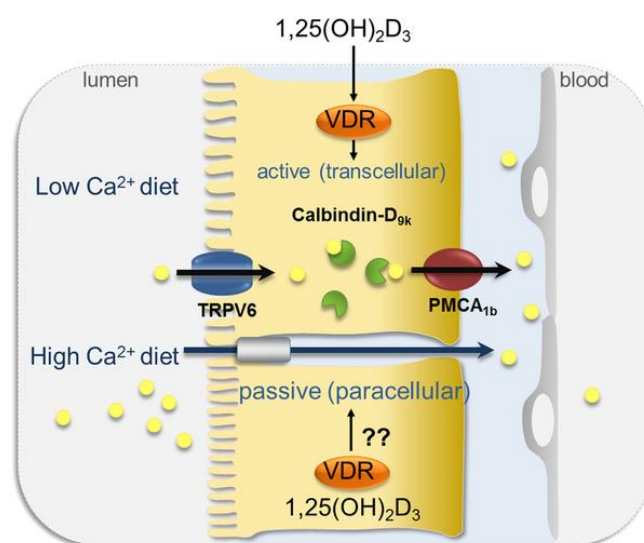
## 2.5 Kalsium

Kalsium merupakan mineral yang paling banyak didapatkan di dalam tubuh. Sekitar 99% kandungan kalsium dalam tubuh terdapat di tulang dan gigi, sedangkan 1% sisanya terdapat dalam darah, otot, dan jaringan lunak.<sup>34</sup>

Kalsium terkandung baik dalam produk hewani maupun nabati. Sumber makanan dengan kandungan kalsium paling tinggi adalah produk olahan susu. Di antara bahan makanan nabati, kalsium banyak juga terkandung dalam sayur-sayuran hijau.<sup>34</sup>

Kebutuhan tubuh akan kalsium cukup bervariasi untuk setiap orang. Secara umum, asupan kalsium yang direkomendasikan untuk dikonsumsi setiap harinya adalah sekitar 1000 mg bagi orang dewasa. Namun, kebutuhan kalsium akan meningkat selama masa pertumbuhan, laktasi, dan pada wanita pascamenopause.<sup>2,35</sup>

### 2.5.1 Farmakokinetik Kalsium



Gambar 5. Absorpsi kalsium<sup>36</sup>

Kalsium diabsorpsi secara transport aktif dan juga difusi pasif melalui mukosa intestinal. Transport aktif kalsium dipengaruhi oleh hormon kalsitriol, yang merupakan bentuk aktif vitamin D, serta reseptor vitamin D di sel-sel intestinal. Mekanisme transport aktif secara transeluler ini memegang peranan utama dalam absorpsi kalsium pada konsentrasi rendah hingga sedang dan terjadi terutama di bagian duodenum.<sup>37</sup>

Berbeda dengan transport secara aktif, difusi pasif kalsium lebih sering terjadi saat konsentrasi kalsium tinggi dan dapat terjadi di sepanjang usus halus. Difusi pasif ini melibatkan perpindahan kalsium di antara sel-sel mukosa intestinal atau secara paraselular.<sup>37</sup>

Mempertahankan kadar ion kalsium dalam rentangan yang normal sangat penting untuk menjaga fungsi tubuh agar tetap dalam keadaan fisiologis. Kontrol kalsium serum diatur melalui suatu sistem hormonal, yaitu terutama kalsitriol dan *parathyroid hormone* (PTH).<sup>37</sup>

Konsentrasi kalsium dalam serum diatur secara ketat untuk tetap berada di antara 8,5-10,5 mg/dL (2,12-2,62 mmol/L). Jika konsentrasinya sedikit saja menyimpang, reseptor kalsium pada kelenjar paratiroid akan memberikan signal untuk sekresi PTH. PTH kemudian akan menstimulasi ginjal untuk memproduksi kalsitriol dan juga mengaktifasi resorpsi tulang yang akan meningkatkan kadar kalsium ekstraselular. Kalsitriol dalam meningkatkan kadar kalsium serum bekerja melalui aktivitas endokrin pada usus, tulang, dan ginjal. Kalsitriol juga bekerja pada usus dan ginjal untuk meningkatkan kadar fosfor. Kalsitriol juga secara langsung

dipengaruhi oleh kadar fosfor serum. Kadar kalsium serum yang tinggi akan mensupresi pembentukan kalsitriol, sebaliknya kadar yang rendah akan menstimulasi pembentukannya.<sup>37</sup>

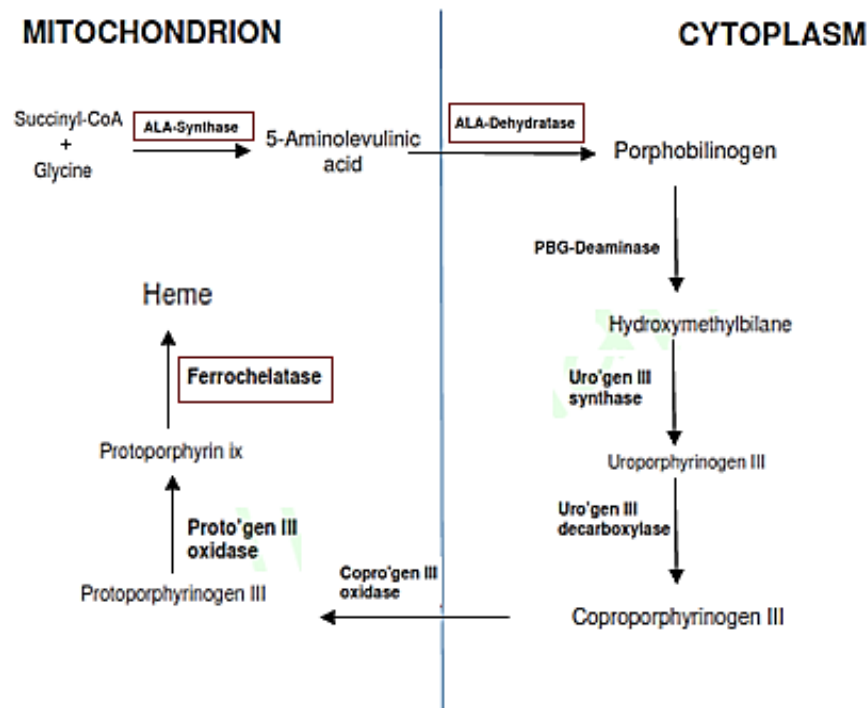
Kalsium diekskresikan dari tubuh terutama melalui urin dan feses, namun juga terdapat pada jaringan-jaringan dan cairan tubuh, seperti keringat. Ekskresi kalsium dalam urin merupakan suatu fungsi keseimbangan antara kalsium yang difiltrasi oleh ginjal dan efisiensi reabsorpsi dari tubulus ginjal.<sup>37</sup>

## **2.6 Mekanisme Anemia akibat Paparan Timbal**

Timbal secara langsung berpengaruh terhadap sistem hematopoietik melalui penekanan sintesis hemoglobin dengan cara menghambat enzim-enzim yang terlibat dalam sintesis heme. Timbal juga meningkatkan aktivitas destruksi sel darah merah yang ada di sirkulasi dengan cara meningkatkan fragilitas sel membran eritrosit.<sup>8,38</sup>

Timbal mempengaruhi jalur sintesis heme dengan menekan aktivitas dari ketiga enzim yang terlibat dalam sintesis heme<sup>39</sup>

- 1) *Aminolevulinic acid synthetase* (ALAS), enzim mitokondria yang mengkatalisis pembentukan *aminolevulinic acid* (ALA)
- 2) *δ-aminolevulinic acid dehydratase* (ALAD), enzim sitosolik yang mengkatalisis pembentukan porfobilinogen dari *δ-aminolevulinic acid* (ALA)
- 3) *Ferrochelatase*, enzim mitokondria yang mengkatalisis penyisipan besi ke dalam protoporfirin untuk membentuk heme.



Gambar 6. Sintesis heme<sup>22</sup>

Banyak logam berat, termasuk timbal, diketahui mampu memicu produksi *reactive oxygen species* (ROS) dan meningkatkan peroksidasi lipid, menurunkan asam lemak jenuh, dan meningkatkan kandungan asam lemak tak jenuh dalam membran sel. Timbal juga meningkatkan produksi ROS pada sel-sel tubuh dan mengakibatkan terjadinya stress oksidatif.<sup>40</sup>

Penghambatan timbal terhadap enzim ALAD yang mencegah pembentukan porfobilinogen dan mengakibatkan akumulasi ALA dalam plasma memegang peranan signifikan terhadap patogenesis destruksi sel darah merah akibat keracunan timbal. Peningkatan kadar ALA dapat menyebabkan meningkatnya produksi ROS yang mengakibatkan kerusakan oksidatif. Penelitian juga menyebutkan bahwa

pajanan timbal menyebabkan perubahan defensif antioksidan melawan radikal-radikal bebas. ROS memiliki kereaktifan yang sangat tinggi terhadap membran lipid, protein, dan DNA. Hal tersebut membuat eritrosit menjadi jauh lebih rentan terhadap stres oksidatif, kehilangan integritas membrannya, dan mengakibatkan hemolisis.<sup>40,41</sup>

Mekanisme timbal dalam menghambat sintesis hemoglobin serta peningkatan fragilitas eritrosit tersebut kemudian mengakibatkan terjadinya anemia.

## **2.7 Interaksi antara Timbal dan Kalsium**

Kalsium adalah salah satu nutrisi yang paling penting dalam menurunkan kadar timbal dalam darah. Diet yang rendah kalsium dapat mengakibatkan peningkatan absorpsi dan toksisitas dari timbal.<sup>42,43</sup>

Timbal dan kalsium berkompetisi pada lokasi yang sama di dalam tubuh dan disimpan dalam tulang, walaupun timbal memiliki afinitas yang lebih tinggi terhadap banyak lokasi pengikatan kalsium dibandingkan dengan kalsium itu sendiri. Hal ini membuat pergantian timbal oleh kalsium menjadi tidak mungkin terjadi. Namun, kalsium dalam jumlah yang lebih besar dapat meningkatkan kemungkinan pengikatan kalsium sebelum timbal terikat pada *binding site*.<sup>43</sup>

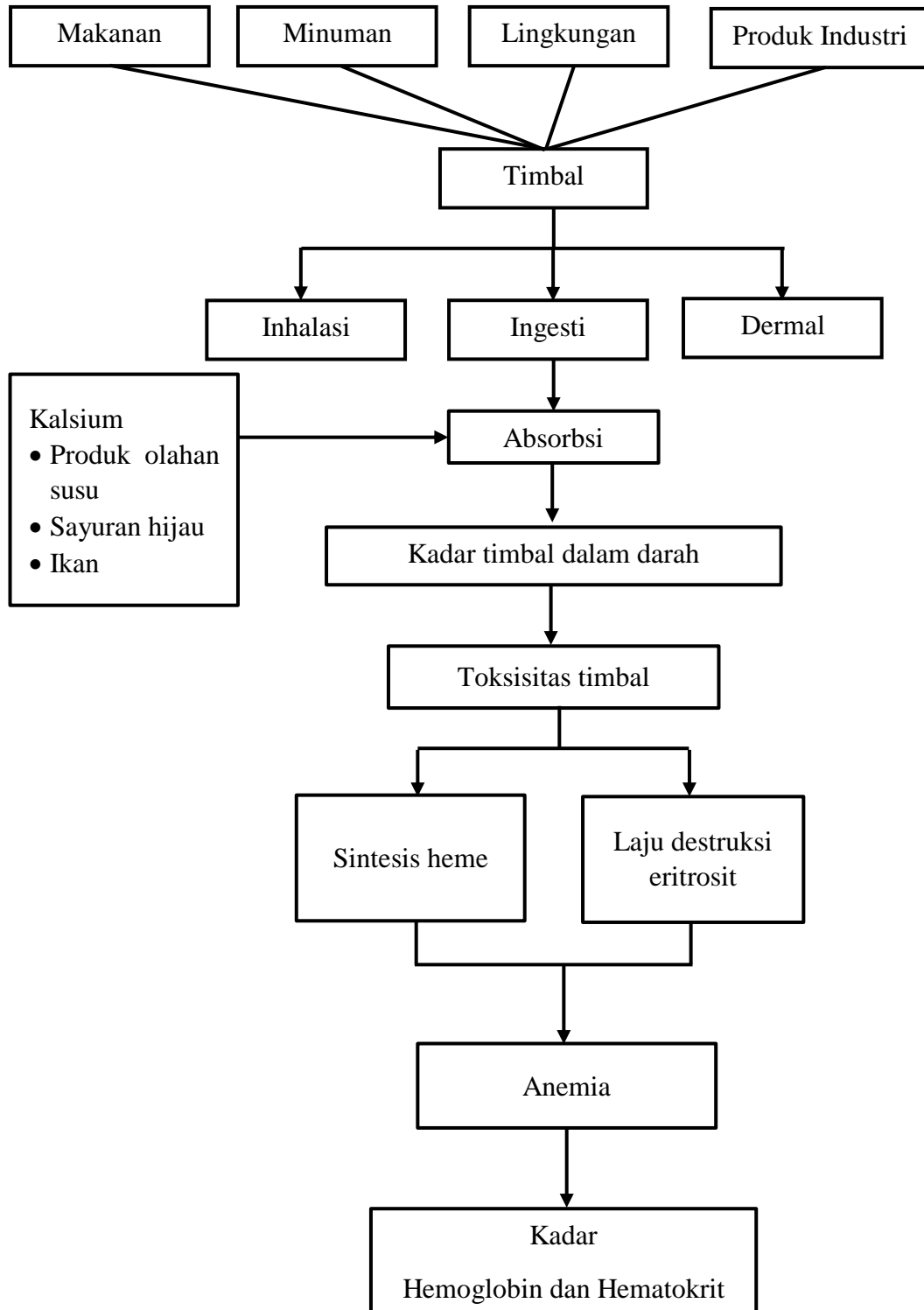
Kalsium yang digantikan oleh pengikatan timbal pada otak dan sistem saraf merupakan salah satu jalur utama dari toksisitas timbal. Maka, kadar kalsium yang adekuat dapat menurunkan kemampuan timbal dalam mengganggu fungsi tersebut. Kadar kalsium yang tinggi, jika dikombinasikan dengan kadar nutrisi yang adekuat



seperti magnesium dan vitamin D, juga dapat menurunkan pelepasan timbal dari simpanannya di tulang ke peredaran darah dan juga organ-organ lain di tubuh. Oleh karena itu, pemeliharaan kadar kalsium secara terus-menerus penting bagi individu dengan pajanan timbal yang tinggi untuk mengurangi toksisitas timbal terhadap otak serta organ lain akibat pelepasan timbal yang terjadi dari tulang.<sup>20</sup>

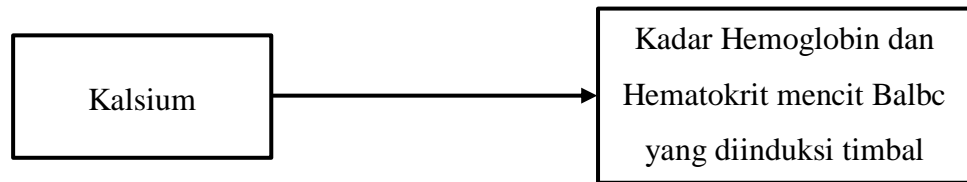
Komponen diet, khususnya kalsium, diduga berinteraksi dengan timbal melalui beberapa cara: mengikat atau mempresipitasi timbal di usus sehingga tidak dapat diabsorpsi, berkompetisi dengan timbal di usus pada lokasi transport dan mekanisme absorpsi, merubah aviditas sel intestinal terhadap timbal, dan dengan merubah afinitas jaringan target terhadap timbal. Kedua faktor terakhir yang mempengaruhi metabolisme kalsium dan timbal tersebut diatur oleh sistem endokrin cholecalciferol melalui 1,25-dihydroxyvitamin D dan protein yang berkaitan dengan kalsium.<sup>12</sup>

## 2.8 Kerangka Teori



Gambar 7. Kerangka teori

## 2.9 Kerangka Konsep



**Gambar 8. Kerangka konsep**

## 2.10 Hipotesis

### 2.10.1 Hipotesis Mayor

Pemberian kalsium dapat berpengaruh positif terhadap kadar hemoglobin dan hematokrit mencit Balb/c yang diinduksi timbal.

### 2.10.2 Hipotesis Minor

Hipotesis minor dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

- 1) Kadar hemoglobin mencit Balb/c yang diberikan kalsium (P2) lebih tinggi jika dibandingkan dengan kadar hemoglobin mencit Balb/c yang hanya diinduksi timbal (P1).
- 2) Kadar hematokrit mencit Balb/c yang diberikan kalsium (P2) lebih tinggi jika dibandingkan dengan kadar hematokrit mencit Balb/c yang hanya diinduksi timbal (P1).