

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Tinjauan Teori**

##### **1. Paparan Timbal**

Timbal (Pb) adalah logam berat berwarna kelabu kebiruan yang hanya ditemukan dalam jumlah kecil di batu-batuan, tumbuh-tumbuhan, dan tanah. Bijih timbal yang banyak dijumpai adalah serusit ( $\text{PbCO}_3$ ) dan anglesit ( $\text{PbCO}_4$ ) (Anies, 2015). Timbal secara alami ditemukan pada kerak bumi, namun karena sifatnya yang mudah digunakan dan minim biaya maka timbal seringkali dikombinasikan dengan logam lain di dunia industri (Alwaleedi, 2016). Sebab timbal mudah diubah bentuk dan bersifat resisten terhadap korosi sehingga dapat membentuk lapisan yang mampu melindungi dari serangan air maupun udara. Namun, penambahan timbal dalam jumlah besar dapat memberikan efek toksik pada sistem kesehatan seperti saluran cerna, saraf, dan ginjal (Anies, 2015). Menurut PMK RI No.1077 tahun 2011 tentang pedoman penyehatan udara dalam ruangan mengatakan bahwa faktor risiko paparan timbal berasal dari cat yang berbahan dasar timbal atau gas bertimbal yang dapat berasal dari luar ruangan (Permenkes, 2011).

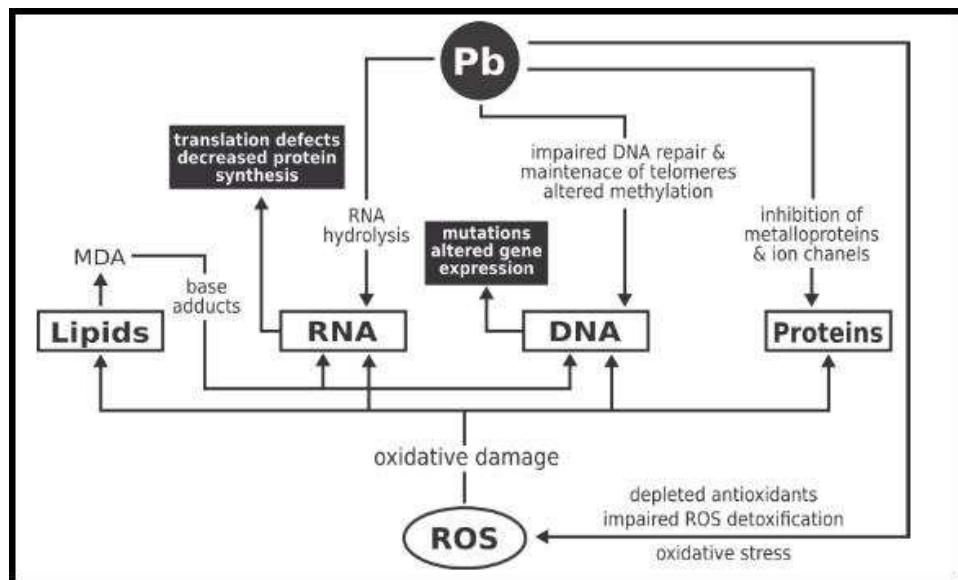
##### **a. Mekanisme Timbal Masuk ke Dalam Tubuh**

Timbal dapat masuk ke dalam tubuh melalui beberapa media seperti udara, air, makanan, dan sebagainya. Terdapat tiga jalur utama masuknya timbal ke dalam tubuh yakni melalui sistem pencernaan, kulit dan sistem pernapasan (Morrissey, 2017). Pada orang dewasa 50 % absorpsi timbal melalui jalur pernapasan. Setelah diabsorpsi timbal akan terdistribusi ke darah, tulang dan jaringan lunak. Timbal yang masuk ke aliran darah sebagian akan terikat dengan eritrosit, tetapi sebagian lainnya akan menetap di plasma darah dan tersebar di jaringan sekitarnya dan hampir 95% timbal berada pada tulang (Alwaleedi, 2016). Timbal diekskresikan melalui ginjal dan memerlukan waktu rata-rata 30 hari untuk melakukan pembersihan apabila ginjal berfungsi dengan normal. Namun, pembersihan darah bisa

melambat jika tubuh memiliki riwayat paparan timbal yang cukup lama dan terdapat penimbunan pada tulang. Timbal biasanya menyebabkan gejala setelah beberapa minggu hingga satu bulan setelah paparan (Wani *et al.*, 2015). Pemaparan timbal yang tinggi dapat menyebabkan kerusakan pada tubulus proksimal ginjal, sedangkan pengaruh lainnya dapat terjadi interstitial fibrosis, atrofi glomerulus dan sklerosis bila terpapar kadar yang tinggi dan dalam periode waktu yang lama (Palar, 2012).

#### b. Efek Toksik Timbal Terhadap Ginjal

Paparan timbal dalam kadar tinggi ( $>60 \mu\text{g/dL}$ ) dapat menyebabkan gangguan fungsi ginjal, bahkan kadar timbal yang rendah juga sangat memungkinkan terjadi masalah yang sama. Ada dua jenis kelainan fungsi ginjal yaitu nefropati akut dan kronis. Nefropati akut dapat ditandai secara fungsional dengan defisit umum mekanisme transport tubulus (sindrom falconi) yang secara morfologis terdapat perubahan degeneratif pada epitel tubulus dan badan inklusi inti yang mengandung kompleks protein timbal (Assi, 2016).



Sumber : Szymanski, 2015

Gambar 2.1 Mekanisme dan Target Timbal dalam Tubuh

Sasaran utama kerusakan ginjal adalah stress oksidatif. Interaksi timbal dengan protein, RNA, DNA, dan stres oksidatif merupakan cara timbal dalam merusak organ dan jaringan tubuh. Jalur pertama, timbal

mengintervensi secara langsung terhadap RNA, DNA dan protein. Pada jalur lain timbal mengalami pembentukan ROS (*Reactive Oxygen Species*). Senyawa ROS yang mengandung oksigen dari berbagai proses hasil produksi biokimia seperti pernapasan, reaksi anabolik atau katabolik. Konsentrasi ROS yang normal dijaga oleh enzim antioksidan dan sintesis senyawa antioksidan. Apabila produksi dan detoksifikasi ROS tidak seimbang, ROS menyebabkan stress oksidatif dan dapat merusak jaringan dengan mengubah lipid dan protein kemudian mengurangi kinerja antioksidan sehingga konsentrasi ROS menjadi terganggu. Pada bagian ginjal khususnya tubulus kolektivus proksimal dapat terpengaruh oleh paparan timbal karena mengganggu fungsi mitokondria, menurunkan reabsorpsi glukosa, fosfat, dan asam amino (Szymanski, 2015).

#### c. Efek Toksik Timbal Terhadap Hematologi

Timbal dipercaya bahwa timbal memiliki kemampuan untuk berinteraksi secara kovalen dengan ion fosfat tertier yang terdapat pada asam-asam nukleat. Sistem hematopoietik, sistem saraf tepi, sistem saraf pusat, dan ginjal adalah organ target timbal. Timbal dapat masuk ke tubuh melalui saluran pencernaan, pemaparan, dan inhalasi. Karena afinitas eritrosit yang tinggi terhadap serapan timbal, pengaruh timbal terhadap eritrosit dapat diamati dengan jelas. Timbal akan mengikat 99% eritrosit dalam darah. Timbal memiliki potensi untuk menyebabkan membran sel tidak stabil, menurunkan mutu pergerakan membran, dan meningkatkan percepatan hemolisis. Timbal dianggap sebagai agen hemolitik yang memicu destruksi eritrosit melalui pembentukan peroksida-peroksida lipid di membran sel. Menghambat enzim aminolevulinat dehydrogenase pada eritroblas *bone marrow* dan sel darah merah pada sintesis heme adalah efek hematotoksitas timbal. (Rahayu, 2018).

#### d. Timbal di Tempat Percetakan

Berdasarkan standar baku mutu udara nasional untuk timbal yang ditetapkan PP-RI No.41 tahun 1999 tentang pengendalian pencemaran udara adalah sebesar  $2 \mu\text{g}/\text{Nm}^3$  untuk pengukuran dalam 24 jam. Sedangkan WHO menetapkan standar untuk konsentrasi timbal di udara adalah 0,5

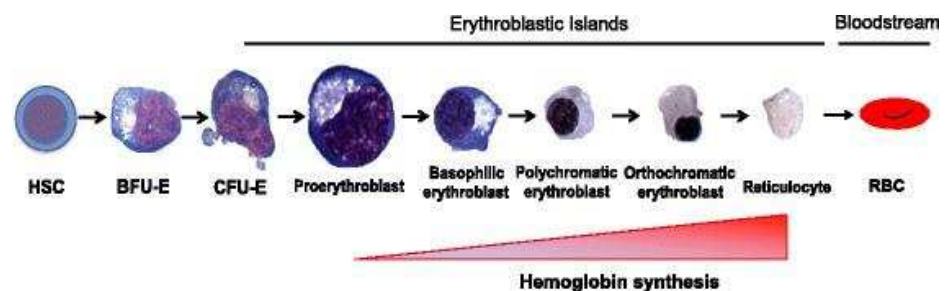
$\mu\text{g}/\text{Nm}^3$  (KLH,1999). Pada dasarnya, pekerja di industri percetakan dihadapkan dengan berbagai bahan kimia yang terkandung dalam tinta percetakan. Tiga komponen utama pada tinta yang digunakan adalah pigmen warna, pelarut, dan resin. Pigmen warna tersuspensi dalam bahan pelarut yang terkandung timbal sulfat, timbal kromit, dan timbal oksida. Penyebarannya melalui udara akibat fase penguapan cat pada produk yang dicetak (Sedghi Noushabadi et al., 2019).

## 2. Hematopoiesis dan Eritropoiesis

### a. Hematopoiesis

Proses pembentukan sel-sel darah dikenal dengan hematopoiesis. Pembentukan darah terjadi di sumsum tulang pada orang dewasa, seperti pada sternum, vertebra, pelvis, tulang tengkorak, iga, dan epifisis tulang panjang. Pada usia 0-3 bulan interauterine terjadi pada *yolksac*, sedangkan pada usia 3-6 bulan intrauterine mengalami pembentukan pada hati dan limpa. Sel induk pluripotent merupakan sel induk yang paling primitif, berdiferensial menjadi sel induk myeloid dan sel induk limfoid sebelum berkembang menjadi sel induk darah (Nugraha, 2015). Myeloid stem sel akan melakukan rangkaian pembelahan dan menghasilkan sel eritrosit melalui proses eritropoiesis. Sumsum tulang adalah sumber utama proses hematopoiesis. Selama perkembangan embrio dan dalam kondisi lain seperti hati dan limpa juga dapat terlibat dalam proses hematopoiesis (Jotowiyono, 2018).

### b. Eritropoiesis



Sumber: Zivot, 2018

Gambar 2.2 Bagan Proses Eritropoiesis

Eritropoiesis merupakan proses pembentukan eritrosit yang diawali dengan pembentukan proeritroblas yang berasal dari sel batang

hematopoetik. Tahapan mulai berkembang pada kurun waktu 3-5 hari seperti sintesis Hb dan poliferasi ribosom. Eritrosit muda dikenal dengan sebutan retikulosit yang didalamnya terdiri dari ribosom dan retikulum endoplasma, memasuki darah lalu berubah menjadi eritrosit dewasa setelah 1-2 hari. Apabila proses eritropoiesis terdapat gangguan maka ini merupakan akibat dari defisiensi zat-zat yang berperan dan menghasilkan kelainan. Proses eritropoiesis yang abnormal dapat menyebabkan anemia, jenisnya tergantung dari unsur atau zat yang mengalami defisiensi contohnya bisa berdampak menjadi anemia defisiensi B12, kekurangan asam folat, atau anemia defisiensi besi (Kiswari, 2014).

Sintesis dipengaruhi oleh pematangan sel darah merah, yang terjadi selama proses eritropoiesis (Tarwoto & Wartonah, 2008). Apabila tubuh terpapar timbal dalam periode waktu yang lama, maka dapat menyebabkan gangguan pada biosintesis hem, terjadi efek neurologik, dan efek-efek lainnya pada organ termasuk memicu anemia. Dalam kejadian keracunan timbal akut akan terjadi anemia hemolitik yang sering disertai dengan eritrosit berbintik basofilik, hal ini disebabkan oleh menurunnya masa hidup eritrosit akibat intervensi logam timbal dalam sintesis hemoglobin (Ardillah, 2016).

### **3. Kreatinin**

#### **a. Definisi**

Kreatinin merupakan produk sisa otot yang ditemukan di dalam tubuh dan dijadikan sebagai penanda apakah ginjal bekerja dengan baik atau tidak. Gangguan ginjal kronis akan menyebabkan penurunan Laju Filtrasi Glomerulus atau penurunan fungsi penyaringan ginjal, akibatnya kreatinin pada air seni mengalami penurunan namun pada darah mengalami peningkatan (Heriansyah, 2019). Kreatinin sangat bergantung pada filtrasi glomerulus untuk diekskresikan dan tidak direabsorpsi. (Guyton *et al.*, 2014). Metabolisme fosfokreatin dan kreatin merupakan produk akhir kreatinin. Sebagian besar kreatin ditemukan di otot rangka, tempat zat ini berfungsi dalam penyimpanan energi sebagai kreatin fosfat. Kreatinin mengalami pembentukan di otot dari kreatin fosfat melalui proses dehidrasi

nonenzimatik *irreversible* dan penghilangan fosfat (Graner *et al.*, 2012). Masa otot tubuh seseorang menentukan jumlah kreatinin yang diproduksi. Katalisasi enzim kreatin kinase dapat mengubah kreatin fosfat menjadi kreatinin. Jika didapati gangguan pada fungsi ginjal maka kadar kreatinin dalam darah akan mengalami peningkatan sebab ginjal tidak dapat mengeluarkan sisa metabolisme seperti ureum dan kreatinin yang sudah menumpuk dan hampir sebanding dengan kerusakan nefron (Guyton *et al.*, 2014).

Tabel 2.1 Kadar Serum Kreatinin

Usia	Kadar Kreatinin Tubuh
Laki- laki dewasa	0,6-1,2 mg/dL
Perempuan dewasa	0,5-1,1 mg/dL
Remaja	0,5-1,0 mg/dL
Anak-anak	0,3-0,7 mg/dL
Bayi	0,2-0,4 mg/dL

Sumber: Labkesda Provinsi Lampung

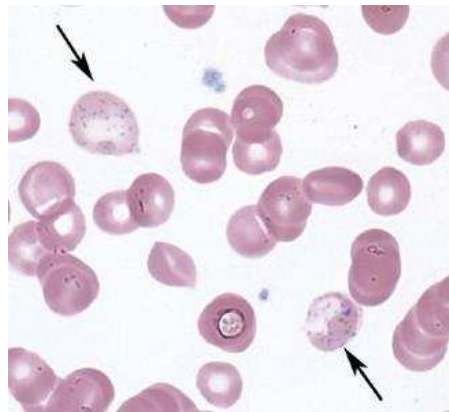
#### b. Metabolisme Kreatinin

Kreatin pada otot diambil dari darah sebab otot tidak memiliki kemampuan dalam mensintesis kreatin, hampir 94% kreatin banyak di temukan di jaringan otot. Kreatin melangsungkan proses biosintesis di ginjal dan melibatkan asam amino arginin dan glisin. Sebagian dari kreatinin yang dibentuk dalam otot akan didestruksi kemudian diubah kembali menjadi kreatin, dan sebagiannya lagi diekskresikan melalui jalur intestinal dan mengalami degradasi lebih lanjut oleh kreatininase bakteri di usus. Kreatininase bakteri kemudian mengubah kreatinin menjadi kreatin yang kemudian terserap kembali ke dalam darah dalam proses yang dikenal sebagai *enteric cycling*. Produk yang dihasilkan dari degradasi kreatinin ini adalah 1-metilhidanton, sarkonsin, urea, glikolat, metilamin, glioksilat, dan metilguanidin (Wulandari, 2015). Faktor lain seperti usia, jenis kelamin, Indeks Masa Tubuh (IMT), aktivitas fisik, tekanan darah, diet, diabetes dan pengaruh obat tertentu juga dapat mempengaruhi kadar kreatinin di dalam tubuh (Wideman *et al.*, 2014).

#### 4. Basofilik Stipling

##### a. Definisi

Basofilik stipling adalah sisa agregat dari gagalnya pembentukan hemoglobin. Bintik basofilik merupakan salah satu contoh dari beberapa inklusi eritrosit yang secara klinis diidentifikasi pada apusan darah tepi. (Kiswari, 2014). Bintik-bintik basofilik terjadi karena resolusi asam ribonukleat (RNA) yang tidak sempurna dan struktur ribosom yang tidak normal, serta mencerminkan komposisi hemoglobin, heme, dan kelainan gabungan zat besi. Bintik basofilik terjadi pada keracunan timbal, keracunan benzene, dan anemia (Kano et al., 2022).



Sumber: Maslak, 2009

Gambar 2.3 Mikroskopis Basofilik Stipling

##### b. Histologi Basofilik Stipling

Agregat dalam retikulosit dan eritrosit yang bersirkulasi dapat membentuk ribosom dan fragmen RNA ribosom/protein ribonuklear akibat dari paparan penyakit. Agregat ini menetap di sitoplasma dan tampak seperti inklusi eritrosit lainnya seperti Pappenheimer bodies dan Howell-Jolly, tetapi basofilik stipling memiliki komposisi yang berbeda. Pada dasarnya, eritrosit tetap memerlukan organel yang sama seperti sel-sel manusia lainnya agar dapat berfungsi dan mensintesis bahan yang diperlukan untuk melanjutkan pematangan. Ribosom membantu translasi mRNA untuk membuat protein yang digunakan dalam berbagai fungsi seluler dan tetap ada dalam retikulosit. Retikulosit akan mengeluarkan organel yang tersisa selama fase pematangan berikutnya. Ketika pembersihan ribosom selama fase pematangan selanjutnya diperkirakan terjadi di mana retikulosit

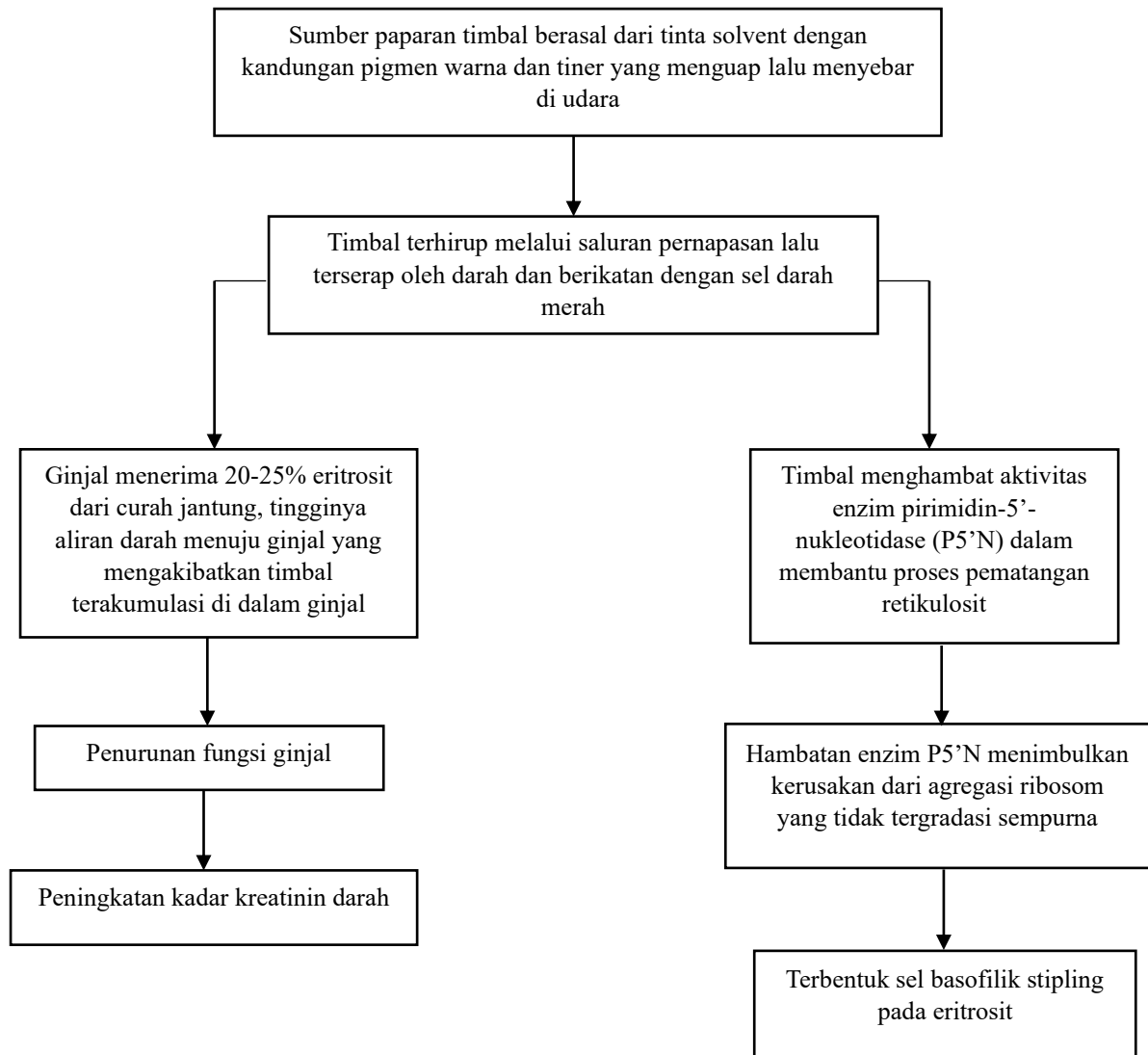
memasuki sirkulasi di sumsum tulang untuk menyelesaikan pematangannya menjadi eritrosit (Sanchez & Lynch, 2022).

Ribosomen atau sisa ribosom mengendap dalam eritrosit yang bersirkulasi, apabila ditunjukkan pada mikroskop akan terlihat sebagai titik basofilik, hal ini merupakan hasil dari degradasi ribosom yang tidak lengkap atau gagal. Toksisitas logam berat dan anemia, terutama terkait enzimopati yang diwariskan, adalah beberapa kelainan hematologi yang mengalami dengan pematangan terminal tidak sempurna. Misalnya, nukleotida pirimidin adalah enzim penting yang mengikat ribosom dan RNA sebagai pembawa pesan selama pematangan terminal. Anemia dengan bercak basofilik pada apusan tepi disebabkan oleh defisiensi atau penghambatan enzim ini (Sanchez & Lynch, 2022).

Bintik basofilik stipling dianggap sebagai temuan patognomonik pada keracunan timbal bersamaan dengan anemia mikrositik hipokromik dan pengendapan timbal pada gingiva dan sendi. Selain itu, defisiensi pirimidin-5'-nukleotidase (P5'N) adalah enzimopati resesif autosomal langka yang ditandai dengan anemia hemolitik dengan bintik basofilik yang signifikan pada apusan darah tepi (Sanchez & Lynch, 2022).

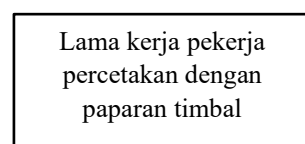


## B. Kerangka Teori

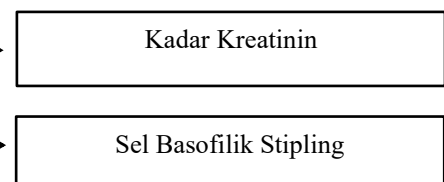


## C. Kerangka Konsep

Variabel Independen



Variabel Dependen



**D. Hipotesa**

- $H_0$  : Tidak ada hubungan antara lama kerja terhadap kadar kreatinin dan jumlah sel basofilik stipling pada pekerja percetakan di Kota Bandar Lampung.
- $H_1$  : Ada hubungan antara lama kerja terhadap kadar kreatinin dan jumlah sel basofilik stipling pada pekerja percetakan di Kota Bandar Lampung.