

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Timbal

1. Pengertian

Timbal atau timah atau plumbum (Pb) adalah salah satu bahan pencemar udara yang berbahaya bagi tubuh manusia dan dapat menimbulkan masalah kesehatan serta mampu mengancam jiwa manusia. Penggunaan timbal untuk bahan bakar sudah banyak ditinggalkan, tetapi pencemaran timbal masih sangat tinggi. Sumber utama pada keracunan timbal pada lingkungan dapat berasal dari proses pertambangan, proses peleburan, pemurnian logam, hasil timah industri, asap kendaraan bermotor dan servis elektronik dan lain-lain. Resiko terbesar keracunan timbal terjadi pada anak-anak, wanita hamil, dan pekerja industri, sehingga dampak yang timbul pada tubuh manusia adalah anemia yang bias mempengaruhi jumlah eritrosit, hematokrit, basofilik stipling dan retikulosit (Santoso B, *et al.* 2015). Paparan timbal pada manusia dapat terjadi dengan cara timbal terkontaminasi udara, makanan dan minuman. Resiko tinggi pada keracunan timbal adalah anak-anak, wanita hamil dan pekerja industri. Tanda-tanda utama keracunan timbal pada penderita anemia yaitu penurunan hematokrit, penurunan hemoglobin, kehadiran inklusi dalam sel darah merah (RBC) (Santoso B, *et al* 2014).

2. Toksisitas Timbal

Keracunan timbal terjadi apabila di dalam darah terdapat akumulasi timbal yang berlebihan. Keracunan pada timbal biasanya jika timbal dalam darah kadarnya berjumlah 10 µl sampai 14 µl (sebagai ambang batas), jika kadar timbal dalam darah lebih dari 15 µl sudah memerlukan intervensi, untuk gejala keracunan timbal secara umum kadar timbal dalam darah tidak lebih dari 50 µl, dan jika kadar timbal darah

kurang dari 10 µl, masih belum menandakan sebagai keracunan timbal. Jumlah timbal yang berlebihan yang terserap dan tertimbun di tulang akan menimbulkan masalah yang serius karena dapat menyebabkan toksisitas sistem saraf pusat (Cecily *etal*, 2009).

3. Metabolisme Timbal

a. Absorpsi

Keracunan yang ditimbulkan oleh senyawa logam timbal yang terdapat terjadi karena senyawa logam tersebut masuk ke dalam tubuh manusia. Proses masuknya logam ke dalam tubuh manusia melalui banyak jalur yaitu melalui makanan dan minuman, pembesaran atau penetrasi pada selaput atau lapisan kulit, serta udara (pernafasan/inhalasi).

Absorpsi timbal yang melalui saluran pernafasan di pengaruhi oleh tiga proses yaitu deposisi, pembersihan mukosiliar dan pembersihan alveolar (DeRoos 1997 & OSHA, 2005). Timbal bersikulasi dalam darah akandistribusikan dalam jaringan lunak yakni tubulus ginjal dan sel hati, tetapi berinkorporasi dalam tulang, gigi, rambut untuk disimpan. 90% timbal akan disimpan dalam tulang dan sebagian kecil di simpan di otak. Rata-rata 10-30% timbal yang terinhalasi diabsorbsi melauai paru-paru dan sekitar 5-10% dari yang tertelan diabsorbsi melauai saluran cerna. Uap timbal tetra etil diabsorbsi dengan baik melalui paru-paru. Penyebab absorbs meningkat disebabkan oleh penurunan kandungan hemoglobin, peningkatan jumlah retikulosit (eritrosit muda).

b. Distribusi Dalam Tubuh

Timbal di absorbsi dari saluran pernafasan, pencernaan atau kulit akan diangkat oleh darah ke organ-organ lain. Sekitar 95% timbal dalam darah akan terikat oleh sel darah merah (SDM) dan 5% dalam plasma darah. Sebagian timbal plasma dalam bentuk yang dapat berdifusi, diperkirakan dalam keseimbangan dengan poll timbal tubuh lainnya yang dapat di bagi menjadi dua yaitu: jaringan lunak (sistem saraf, otak, paru-paru, sumsum tulang, limpa, ginjal, hati, otot, dan jantung) dan jaringan

keras (tulang, rambut, gigi, dan kuku). Dapat diperkirakan bahwa hanya timbal dalam jaringan lunak toksik secara langsung, sedangkan dalam jaringan keras tetap terikat pada jaringan dan bersifat toksik jika *pool* tersebut akan bertindak sebagai sumber lunak (Anies, 2005).

4. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Kadar Timbal(Pb)

Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi toksisitas timbal terhadap kesehatan di bagi menjadi 2 kelompok besar yaitu :

a. Faktor Manusia

1) Lama kerja

Lamanya seseorang menjalani suatu pekerjaan secara umum akan mempengaruhi sikap dan tindakan dalam bekerja. Semakin lama waktu kerja sopir angkot dalam sehari maka akan semakin besar pula resiko terhadap paparan timbal yang dapat mempengaruhi kesehatan.

2) Usia

Semakin tua umur seseorang maka semakin tinggi pula konsentrasi timbal yang terakumulasi di jaringan tubuh. Hal ini terjadi karena aktivitas enzim biotransformasi berkurang seiring dengan bertambahnya usia dan daya tahan organ tertentu akan berkurang terhadap efek timbal.

3) Jenis kelamin

Perbedaan faktor ukuran tubuh, keseimbangan hormonal, dan perbedaan metabolisme mengakibatkan efek toksik pada wanita lebih rentan dari pada pria.

4) APD (Alat Pelindung Diri)

Alat pelindung diri adalah alat yang di pakai oleh pekerja untuk melindungi diri dari kecelakaan yang terjadi akibat pekerjaannya. APD yang digunakan untuk mengurangi absorbs timbal adalah masker. Penggunaan masker ini diharapkan dapat menurunkan resiko bahaya penyakit dari paparan timbal yang diakibatkan oleh pekerjaannya.

b. Faktor Lingkungan

1) Jalur pemaparan (cara kontak)

Efek timbal menjadi lebih berbahaya terhadap kesehatan apabila memasuki jalur yang tepat. Orang yang sedang mengalami sumbatan pada hidung akan lebih berisiko tinggi, karena pernafasan lewat mulut akan lebih mempermudah senyawa timbal masuk ke tubuh.

2) Dosis dan lama paparan

Dosis timbal yang besar dan lamanya paparan dapat menimbulkan efek yang berat dan berbahaya.

3) Kelangsungan pemaparan

Pernafasan timbal secara terus menerus memberikan efek yang berat dibandingkan dengan pemaparan yang tidak terus menerus, karena berat ringannya efek timbal tergantung pada proses pemaparan timbal.

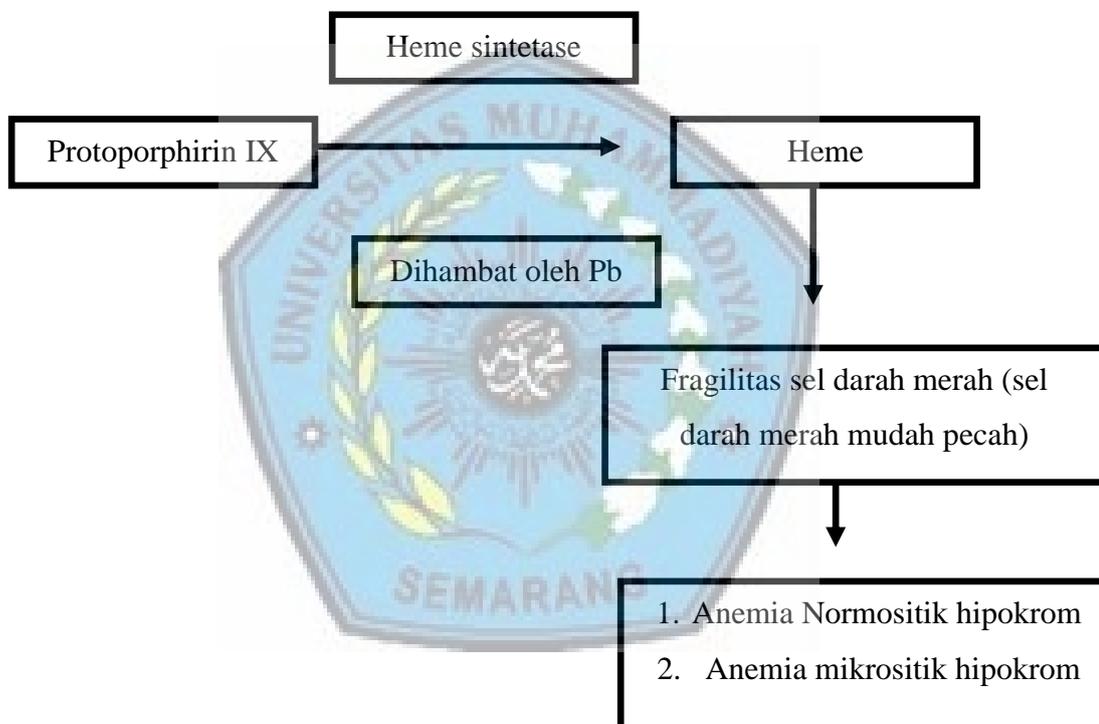
5. Dampak Timbal (Pb) Terhadap Kesehatan

Timbal (Pb) merupakan racun yang sistemik di dalam tubuh, jika akumulasi timbal dalam tubuh berlebih maka dapat mengakibatkan berbagai gangguan kesehatan. Akumulasi timbal dalam darah yang relative tinggi dapat menyebabkan anemia, sindrom saluran pencernaan, kerusakan ginjal, kerusakan syaraf pusat, *hipertensi*, *neuromuscular*, penurunan kesadaran, sindroma saluran cerna, dan perubahan tingkah laku. Penyerapan timbal yang terus menerus melalui pernafasan juga dapat berpengaruh pada sistem haematopoietik karena senyawa-senyawa timbal dapat memberikan efek racun terhadap berbagai fungsi organ tubuh. Konsentrasi timbal pada saraf 40-50 $\mu\text{g/dL}$ mampu menghambat sintesis hemoglobin yang akhirnya dapat merusak hemoglobin darah.

Kadar hemoglobin pada orang yang keracunan timbal cenderung berada dibawah nilai normal dan dapat menjadi anemia. Anemia merupakan keadaan berkurangnya jumlah eritrosit atau hemoglobin

(protein pembawa O₂ dalam jumlah yang cukup ke jaringan perifer sehingga pengiriman O₂ ke jaringan menurun. Timbal dapat menyebabkan 2 macam anemia yang disertai dengan eritrosit berbintik *basofilik*, yaitu anemia hemolitik dan anemia makrositik hipokromik jika sudah kronis. Hal ini terjadi karena menurunnya masa hidup eritrosit akibat interfensi logam dalam sintesis hemoglobin dan karena peningkatan *corproporfirin* di dalam urin (ATSDR, 2003).

Skema mekanisme terjadinya anemia yang diakibatkan oleh paparan Pb dapat dilihat pada gambar berikut:



Gambar 1. Skema Mekanisme

B. Darah

1. Pengertian Umum Darah

Darah merupakan medium transport tubuh. Volume darah manusia sekitar 7%-10% dari berat badan normal dan berjumlah sekitar 5 liter. Darah tersusun dari plasma dan sel darah. Plasma terbentuk cairan yang didalamnya terkandung albumin, globulin, kekebalan, factor pembekuan dan komplemen, tranferin, seruloplasmin, kinin, enzim, polipeptida, glukosa, asam amino, lipid, mineral dan beberapa hormone lainnya. Isi dari sel darah berupa sel eritrosit, sel granulosit, sel monosit dan sel trombosit (Permono *etal*, 2012).

2. Fungsi Darah

Fungsi lain adalah sebagai alat pengangkut air, pengangkut oksigen dan membawa sari makanan untuk disebarkan keseluruh tubuh dan di transport oksigen dari paru-paru ke jaringan dan oksigen dari jaringan ke paru-paru, sebagai transport zat-zat makanan yang diabsorbsi, sebagai transport sisa-sisa metabolisme ke ginjal, paru-paru, kulit dan usus untuk dibuang, sebagai pengatur suhu tubuh dan untuk keseimbangan asam basa tubuh (Haribi, 2009).

3. Komponen Darah

Darah terdiri dari 2 komponen utama yaitu plasma dan sel darah. Plasma berbentuk cairan yang didalamnya terkandung albumin, globulin, kekebalan, faktor pembekuan dan komplemen, tranferin, seruloplasmin, kinin, enzim, polipeptida, glukosa, asam amino, lipid, mineral dan beberapa hormon lainnya. Isi dari sel darah berupa sel eritrosit, sel granulosit, sel monosit, dan sel trombosit (Permono *et al*, 2012).

Bahan-bahan pembentuk darah adalah asam folat dan vitamin B12 yang merupakan bahan pokok pembentuk inti sel, besi yang sangat

dibutuhkan dalam pembentukan hemoglobin, cobalt, magnesium Cu, Zn, asam amino, dan vitamin C dan B kompleks (Bakta, 2006).

Tabel 2. Derajat Anemia

Derajat Anemia	Kadar Hemoglobin (g/dl)
Ringan sekali	10
Ringan	8-9,9
Sedang	6-7,9
Berat	<6

C. Hemoglobin (Hb)

1. Pengertian Hemoglobin (Hb)

Hemoglobin merupakan zat protein yang terdapat dalam sel darah merah (eritrosit) yang member warna merah pada darah dan merupakan pengangkut oksigen utama dalam tubuh. Hemoglobin terdiri dari dua bagian utama, yaitu hem dan globin. Setiap molekul hemoglobin memiliki 4 gugus hem identik yang melekat pada 4 rantai globin. Keempat rantai globin itu merupakan rantai polipeptida yang terdiri atas dua buah rantai alfa (α) dan dua buah rantai beta (β). Selain itu, hemoglobin juga memiliki 4 molekul nitrogen protoporphyrin IX, dan 4 atom besi dalam bentuk ferro (Fe^{2+}) yang berpasangan dengan protoporphyrin IX untuk membentuk 4 molekul hem.

Hem disintesis di mitokondria eritrosit. Hem terdiri dari 4 struktur 4-karbon berbentuk cincin simetris yang disebut cincin pirol, yang membentuk satu molekul porfirin. Gugus karbon tersebut berasal dari asam amino glisin dan sukksil koenzim A. Pembentukan hema terjadi secara bertahap, dimulai dari pembentukan kerangka porfirin, disusul dengan insersi atau pelekatan besi (Fe) ke masing-masing gugus hem. Gugus hem selanjutnya akan melekat ke gugus globin, penggabungan ini terjadi di sitoplasma eritrosit.

Globin disintesis di sel muda eritrosit (proeritroblast atau eritroblast basofilik) dan berlanjut dengan tingkat yang terbatas, bahkan sampai di

retikulosit. Pembentukan hemoglobin memerlukan bahan-bahan penting, yaitu besi (Fe), vitamin B12 (siano-kobalamin), dan asam folat (asam pteroilglutamat). Hemoglobin berfungsi sebagai pembawa oksigen (O₂) dan karbon dioksida (CO₂) dalam Jaringan-jaringan tubuh dengan cara mengambil oksigen dari paru-paru untuk dibawa ke seluruh tubuh, kemudian mengambil karbon dioksida dari jaringan sebagai hasil metabolisme untuk dibawa ke paru-paru untuk dibuang. Jika jumlah hemoglobin berkurang, tentu saja fungsi-fungsi tersebut akan terganggu (Riswanto, 2013).

Asam amino adalah komponen penting dari setiap rantai globin. Posisi khas dari asam amino dalam setiap rantai, serta kekhususan dari asam amino itu sendiri, adalah penting untuk fungsi normal dari molekul hemoglobin. Kelainan struktural dari rantai protein dapat menyebabkan cacat hemoglobin (dr. Rukman Kiswari, 2014).

2. Metode Pemeriksaan Hemoglobin

Pemeriksaan hemoglobin dapat ditentukan dengan metode 1) Fotoelektrik (Hemoglobin-sianida, oksihemoglobin). 2) Skala warna (Tallquist). 3) Cupri Sulfat (berguna pada skrining calon pendonor darah) dan 4) Automatik. 5) Sahli. Cara Sahli kurang akurat, karena tidak semua macam hemoglobin diubah menjadi asam hematin, selain itu alat untuk pemeriksaan hemoglobin cara Sahli tidak di standarkan, sehingga ketelitian yang dapat di capai hanya ± 10% (Gandasoebrata R, 2013).

3. Pembentukan Hemoglobin

Pembentukan Hb terjadi pada semua sumsum tulang sampai seseorang berusia 5 tahun, kecuali sumsum tulang bagian proksimal humerus dan tibia. Setelah berusia 20 tahun, Hb diproduksi dalam sumsum tulang membra, seperti vertebra, sternum, iga dan ilium (Guyton, 2008). Tahap pembentukan Hb dimulai dalam eritoblast dan terus berlangsung sampai tingkat *normoblast* dan *retikulosit*. Sebagian besar sintesis terjadi di

dalam mitokondria. Langkah awal sintesis adalah pembentukan senyawa pirol, selanjutnya 4 senyawa pirol bersatu membentuk *senyawaprotoporfirin* yang kemudian berikatan dengan besi membentuk molekul hem, akhirnya keempat molekul hem berikatan dengan satu molekul globin. Satu globin yang disintesis dalam *ribosom retikulom endoplasma* membentuk Hb (Subarkah, 2008).

4. Kadar Hemoglobin (Hb)

Batas normal kadar hemoglobin seseorang sulit ditentukan karena kadar hemoglobin bervariasi antara suku bangsa. Kadar hemoglobin adalah jumlah total hemoglobin dalam pembuluh darah perifer dan menggambarkan jumlah total sel darah merah yang terdapat di dalam darah. Kadar hemoglobin dihitung dengan satuan per 100 ml darah (Muchnick, 2008).

Tabel 3. Batas Kadar Hemoglobin

Kelompok Umur	Batas Kadar Hemoglobin
Anak 6 bulan - 6 tahun	11,0
Anak 6 tahun – 14 tahun	12,0
Pria dewasa	13,0
Wanita dewasa	12,0
Ibu hamil	11,0

Sumber: WHO dalam arisman 2009

5. Fungsi Hemoglobin (Hb)

Fungsi hemoglobin dalam tubuh antara lain (Sherwood, 2012):

- 1) Mengangkut oksigen dari alveolus yang terdapat di paru-paru ke sel-sel tubuh manusia dengan cara membentuk oksihemoglobin. Oksihemoglobin ini akan beredar secara luas pada seluruh jaringan tubuh.
- 2) Mengangkut karbon dioksida dari sel-sel tubuh dibawa ke paru-paru dan dieksresikan ke luar tubuh melalui system pernafasan.

- 3) Hemoglobin berikatan dengan nitrat oksida yang bersifat vasodilator.
- 4) Hemoglobin menyangga asam karbonat sehingga asam ini tidak banyak menyebabkan perubahan Ph dalam darah.

6. Macam-macam bentuk hemoglobin

Hemoglobin terdiri dari beberapa macam yaitu (Julia Juli, 2016).

1) Oksi hemoglobin

Oksi hemoglobin merupakan hemoglobin tanpa oksigen (hemoglobin tereduksi) yang mempunyai warna ungu muda, hemoglobin teroksigenasi penuh dengan tiap pasangan heme + globulin membawa dua atom oksigen berwarna kuning merah. Simbol untuk oksihemoglobin adalah HbO_8 , tetapi HbO_2 adalah konvensional.

2) Karboksihemoglobin

Karboksihemoglobin merupakan karbonmonoksida yang terikat ke hemoglobin 200 kali lebih besar dari pada oksigen. Sehingga adanya karbonmonoksida karena menghisap rokok, maka lebih mungkin terbentuk *karbosihemoglobin*. *Karboksihemoglobin* berwarna merah ceri, terutama di dalam larutan encer.

3) Hemoglobin terglukosilasi

Hemoglobin terglukosilasi merupakan hemoglobin yang diikat ke glukosa untuk membentuk dirifat yang stabil bagi kehidupan eritrosit.

4) Mioglobin

Mioglobin merupakan hemoglobin yang disederhanakan, terdapat di otot rangka dan jantung, di tempat mioglobin dapat bekerja sebagai reservoir oksigen yang sedikit dan lepaskan setelah atau *Crush Injury* atau *iskemia*. Karena berat molekulnya rendah, ia cepat di bersihkan dari plasma dan terdapat sebagai mioglobinuria yang merupakan indeks kerusakan sel otot yang sensitive juga dari gerak badan yang hebat.

5) Haptoglobin

Haptoglobin merupakan globulin spesifik yang mengikat hemoglobin pada globin. Berfungsi untuk mengkonserfasi besi setelah hemolisa

intrafakuler, ia mengikat hemoglobin sekitar 1,25g/L plasma dan hanya konsentrasi itu ada hemoglobin bebas yang hilang ke dalam urin atau terikat koheмоpeksin.

6) *Hemopeksin*

Hemopeksin merupakan glikoprotein yang terikat dengan sisa hemoglobin konsentrasinya dalam plasma normal sekitar 0,5g/L.

7. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Kadar Hemoglobin

1) Umur

Kadar hemoglobin menurun berdasarkan peningkatan umur. Bayi yang baru lahir memiliki kadar hemoglobin yang lebih tinggi dibanding anak-anak dan orang dewasa. Kadar hemoglobin terlihat menurun pada usia 50 tahun keatas.

2) Jenis kelamin

Laki-laki memiliki kadar hemoglobin lebih dibandingkan perempuan karena dipengaruhi oleh fungsi fisiologis dan metabolisme laki-laki turun karena perempuan mengalami siklus menstruasi yang rutin setiap bulannya. Pada saat menstruasi perempuan banyak kehilangan zat besi oleh karena itu kebutuhan zat besi perempuan lebih banyak dari pada laki-laki (Gibson, 2005).

3) Kebiasaan merokok

Merokok merupakan salah satu factor penting yang mempengaruhi kadar hemoglobin. Rokok ini mengandung banyak zat beracun dan komponen yang berbahaya bagi kesehatan seperti nikotin, karbonmonoksida, nitrogen oksida, hydrogen sianida dan radikal bebas. Karbon monoksida 245 kali lebih muda dan berikatan dengan hemoglobin dibandingkan oksigen dengan hemoglobin (Geol *etal*, 2010).

Karbonmonoksida yang berikatan dengan membentuk karboksilhemoglobin (CHOHb) yang dalam keadaan normal jumlahnya didalam darah sangat rendah. Kadar karboksilhemoglobin yang tinggi pada perokok menyebabkan rendahnya penyerapan oksigen oleh tubuh,

oleh karena itu tubuh merespon dengan keadaan meningkatnya kadar hemoglobin.

4) Kebiasaan minum tea atau kopi

Kebiasaan minum teh bisa memiliki pengaruh terhadap absorbs besi (Fe) karena kandungan tannin yang terdapat pada kopi dan teh dapat menurunkan absorbs besi tersebut dapat mempengaruhi pembentukan hemoglobin karena besi merupakan factor utama pembentukan hemoglobin (Guthrie dalam Ekorinawati W,2010).

5) Logam berat

Logam berat Pb yang masuk kedalam tubuh melalui pernafasan akan langsung berinteraksi dengan darah. Pb yang masuk dalam darah 90% akan berikatan dengan eritrosit, yang dapat menimbulkan gangguan pada sistem hematopoietik. Pb dapat menghambat biosintesis heme dengan cara menghambat enzim ferokelatase sehingga dapat produksi heme menjadi berkurang ditentukan. Banyaknya penyerapan radiasi kemudian diukur pada panjang gelombang tertentu menurut jenis logamnya (Darmoeno dalam Utami, 2015).

8. Dampak kekurangan Hemoglobin (Hb)

Beberapa dampak akut dari kekurangan hemoglobin antara lain (Handayani & Andi, 2008).

- a. Sering pusing, merupakan respon dari sistem saraf pusat akibat otak sering mengalami periode kekurangan pasokan oksigen yang di bawa hemoglobin saat tubuh memerlukan oksigen banyak.
- b. Mata berkunang-kunang, merupakan respon dari saraf pusat akibat kurangnya oksigen ke otak dan mengganggu saraf mata.
- c. Sesak nafas, merupakan respon dari sistem kardiovaskuler. Jika hemoglobin kurang, maka kebutuhan oksigen otot juga berkurang dan komposisinya menaikkan frekuensi nafas.

- d. Pucat, merupakan respon dari jaringan epitel, hemoglobin yang mewarnai sel darah menjadi merah akan tampak pucat karena kekurangan yang ekstrim.

D. Mekanisme Kadar Hemoglobin Akibat Paparan Timbal

Hemoglobin disusun oleh molekul heme dan globin. Molekul heme disusun oleh unsur besi dan porfirin yang terjadi pada tahap akhir proses biosintesis heme. Proses biosintesis heme dapat terhambat salah satunya karena pengaruh Pb yang masuk ke dalam tubuh manusia. Timbal masuk ke paru-paru melalui pernafasan akan terserap dan berikatan dengan darah yang kemudian diedarkan keseluruh jaringan dan organ tubuh. Lebih dari 90% timbal yang terserap oleh darah berikatan dengan sel-sel darah merah, dan efek dominan dari timbal adalah gangguan pada biosintesis heme dan hematopoiesis (Santosa B, 2015).

Senyawa timbal yang terdapat dalam tubuh akan mengikat gugus aktif dari enzim ALAD di sitosol dan *koproporphirinogen oksidase* dalam mitokondria, juga menghambat ferokelatase dalam mitokondria. Sebagai konsekuensinya akan meningkatkan aktivitas ALA sintase. Ikatan yang terbentuk antara logam timbal dengan gugus ALAD akan mengakibatkan pembentukan intermediet *phorphobilinogen* dan kelanjutan dari proses reaksi ini tidak dapat berlanjut (terputus) (Palar, 2004). Gangguan aktivitas ALAD menyebabkan penimbunan ALA. Metabolisme *koproporphirin* tertekan, dan pemasukan besi dalam bentuk Fe ke dalam *protoporphirin* terhambat karena timbal juga menghambat sintesis heme. Penekanan sintesis heme menyebabkan sel darah merah menimbun *protoporphirin* secara berlebihan (Sacher *et al*, 2004).

Timbal menghambat enzim ferokelatase yang merupakan enzim pada tahap akhir pada proses biosintesis heme. Hambatan pada enzim ferokelatase ini menghambat biosintesis sehingga mengganggu pembentukan hemoglobin. Gangguan pembentukan hemoglobin tersebut

mengakibatkan penurunan kadar hemoglobin sebagai indicator anemia (Santosa B, 2015).

Keracunan yang terjadi akibat kontaminasi timbal dapat menimbulkan hal-hal berikut:

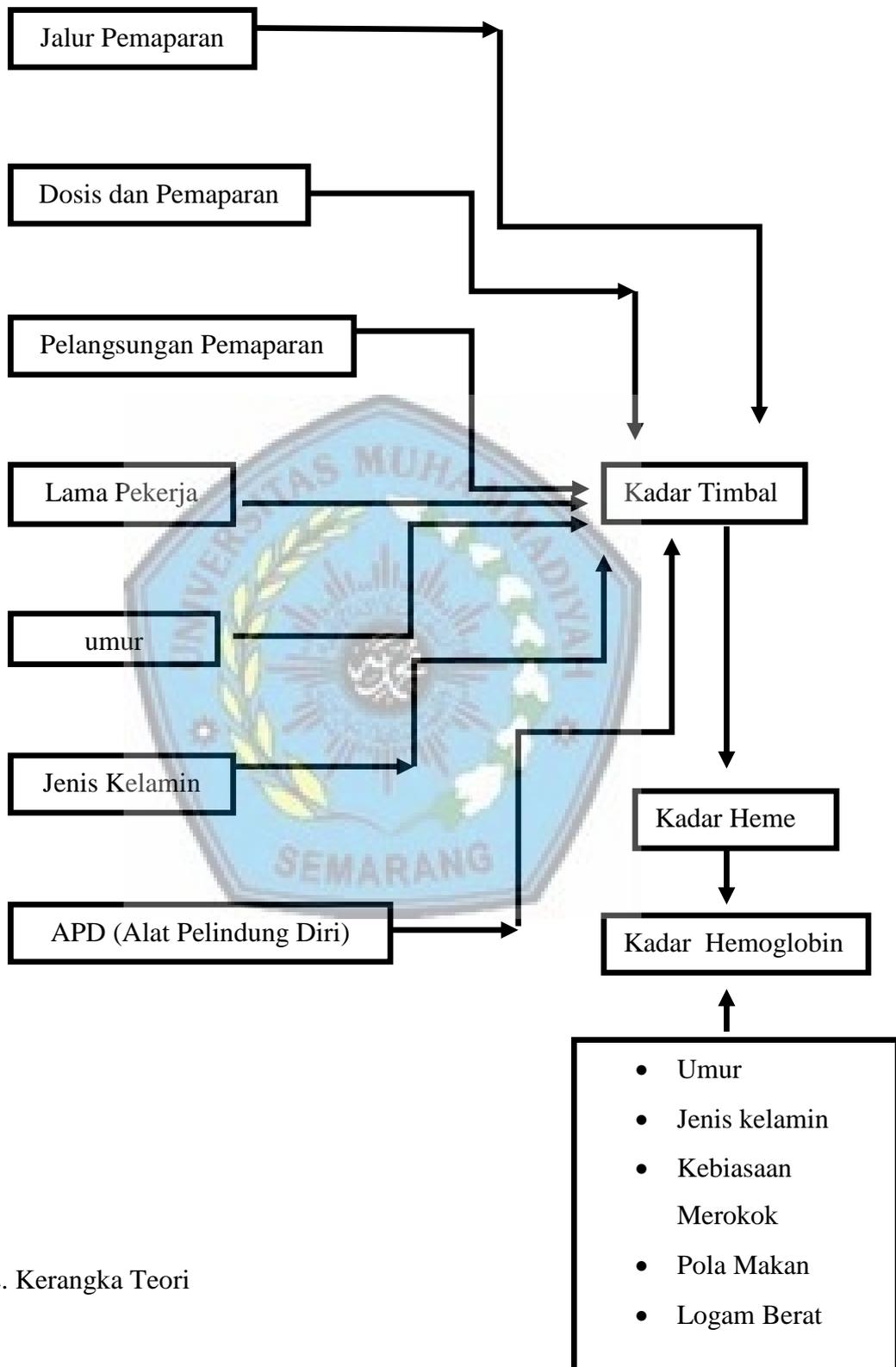
1. Meningkatkan kandungan logam Fe dalam plasma darah
2. Peningkatan jumlah eritrosit berbintik *basofilik*
3. Peningkatan jumlah sel darah merah yang masih muda (retikulosit)
4. Memperpendek umur dan menurunkan jumlah sel darah merah
5. Peningkatan kadar *Amino Levulinic Acid* (ALA)

Timbal akan menghambat enzim heme sintetase yang mengakibatkan menurunnya produksi heme. Penurunan produksi heme tersebut akan meningkatkan aktivitas ALA sintetase, yang pada akhirnya produksi ALA menjadi meningkat. Peningkatan ALA dapat dilihat dari ekskresi ALA di urin.

6. Peningkatan kadar *protoporphirin* dalam sel darah merah

Perubahan *protoporphirin IX* menjadi heme akan terhambat dengan adanya timbal, sehingga hal ini akan menyebabkan terjadinya akumulasi pada *protoporphirin IX* yang dapat diketahui pada plasma (Palar, 2004).

E. Kerangka Teori



Gambar 2. Kerangka Teori