

BUKU REFERENSI

PAJANAN TIMBAL (Pb) DAN KESEHATAN IBU



SUHARTONO



Diterbitkan oleh:
FKM-UNDIP PRESS
UNIVERSITAS DIPONEGORO SEMARANG
ISBN: 978-623-6914-67-0

PAJANAN TIMBAL (Pb) DAN KESEHATAN IBU

SUHARTONO

Diterbitkan Oleh:



FKM-UNDIP PRESS
UNIVERSITAS DIPONEGORO SEMARANG
ISBN: 978-623-6914-67-0

Pajanan Timbal (Pb) dan Kesehatan Ibu

Penulis

Suhartono

© 2022 FKM-UNDIP PRESS

Jl. Prof. Jacub Rais, Kampus Universitas Diponegoro
Tembalang, Semarang 50275

59 Hal, xii

ISBN: 978-623-6914-67-0

Cetakan Pertama, Tahun 2022

Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang.

Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa ijin tertulis dari Penerbit.

Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta.

Sanksi Pelanggaran Pasal 113 :

- (1) Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).
- (2) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).

KATA PENGANTAR

Angka Kematian Ibu (AKI), yaitu rasio kematian ibu yang disebabkan oleh proses kehamilan, persalinan, dan nifas atau pengelolaannya, bukan karena sebab-sebab lain, seperti kecelakaan, di setiap 100.000 kelahiran hidup, merupakan salah satu indikator penting status kesehatan masyarakat di suatu wilayah/negara. AKI yang tinggi di suatu negara, menggambarkan status kesehatan masyarakat yang masih rendah di negara tersebut. AKI di Indonesia sampai saat ini masih berkisar di angka 305/100.000 kelahiran hidup dan merupakan urutan kedua terbesar di wilayah Asia Tenggara. *Sustainable Development Goals* (SDGs) menargetkan penurunan AKI mencapai 70/100.000 kelahiran hidup pada tahun 2030. Penyebab utama tingginya AKI di Indonesia, antara lain ada anemia dan hipertensi pada kehamilan atau pre-eklamsia. Selain program/kebijakan yang sudah dilakukan selama ini, seperti pemberian tablet tambah darah untuk mengatasi anemia dan pemeriksaan kehamilan (*ante natal care*, ANC) rutin untuk deteksi dini hipertensi, perlu upaya untuk mengatasi kemungkinan adanya faktor lingkungan sebagai penyebab dari kejadian anemia dan hipertensi kehamilan, salah satunya adalah pajanan timbal.

Beberapa penelitian yang telah kami lakukan, mendapatkan hasil tingginya kadar timbal dalam darah maupun dalam air susu ibu (ASI) pada Ibu hamil dan Ibu menyusui di kabupaten Brebes dan di kabupaten Semarang. Hasil penelitian kami juga menyimpulkan kemungkinan pajanan timbal sebagai faktor risiko kejadian anemia dan hipertensi kehamilan/pre-eklamsia pada Ibu hamil.

Buku ini, yang merupakan rangkuman dari beberapa penelitian yang pernah kami lakukan ditambah kajian teori dan hasil-hasil penelitian sejenis di tempat lain, diharapkan dapat membuka wawasan kita, tentang kemungkinan adanya pajanan bahan toksik di lingkungan (*xenobiotics*), khususnya timbal, sebagai penyebab permasalahan kesehatan pada Ibu hamil, yaitu anemia dan hipertensi kehamilan. Selain berdampak terhadap kesehatan Ibu,

pajanan timbal pada Ibu hamil dan Ibu menyusui, juga akan berdampak terhadap janin dan anak/bayi yang dilahirkan, baik dari segi fisik maupun intelegensia

Buku ini terdiri dari lima Bab, yaitu Bab 1 yang berisi tentang permasalahan Kesehatan Ibu; Bab 2 berisi teori tentang pajanan timbal dan dampaknya terhadap kesehatan secara umum; Bab 3 berisi teori dampak pajanan timbal terhadap kesehatan Ibu, khususnya kejadian anemia dan hipertensi kehamilan; Bab 4 berisi bahasan/diskusi dan penyampaian hasil penelitian tentang pajanan timbal sebagai faktor risiko kejadian anemia dan hipertensi kehamilan, terutama tentang kajian kausalitasnya; dan Bab 5 berisi rangkuman serta rekomendasi untuk kebijakan berdasarkan hasil penelitian dan kajian teori.

Permasalahan kesehatan pada Ibu, khususnya Ibu hamil, memang multifaktorial, salah satunya yang mungkin selama ini masih belum mendapatkan perhatian adalah kemungkinan adanya peran dari pajanan bahan toksik di lingkungan. Buku ini diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan dan pemahaman pembaca, tentang potensi bahaya dari timbal terhadap kesehatan Ibu, sehingga muncul kepedulian dari masyarakat, pakar kesehatan, dan para pemangku kebijakan untuk mengembangkan upaya pencegahannya.

UCAPAN TERIMAKASIH

Assalamualaikum warahmatullahi wabarakatuh...

Alhamdulillahirobbil'alamin, puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah subhanahu wa ta'ala, karena berkat rahmat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan penulisan buku berjudul 'Pajanan Timbal (Pb) dan Kesehatan Ibu' ini. Penulis mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada para guru dan senior penulis, Prof. Dr. dr. Soeharyo Hadisaputro, Sp.PD. (KTI), Prof. Dr. dr. Hertanto Wahyu Subagio, MS., Sp.GK (K)., dan Prof. dr. Umar Fahmi Achmadi, M.PH., Ph.D. yang telah membagi ilmunya dan menjadi bekal bagi penulis untuk menyelesaikan penulisan buku ini. Ucapan terimakasih juga penulis sampaikan kepada: Dekan Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Diponegoro (FKM Undip), Dr. Budiyo, SKM., M.Kes. beserta seluruh jajarannya, yang selalu mendorong dan memfasilitasi penulis dalam proses penulisan buku ini; rekan-rekan sejawat, dosen di Bagian Kesehatan Lingkungan FKM Undip, terimakasih atas kerjasama dan dorongan motivasinya selama ini; tim peneliti dan enumerator lapangan yang dengan penuh semangat melaksanakan kegiatan penelitian di wilayah Pantai Utara Jawa, khususnya di kabupaten Brebes, sejak 2009 sampai saat ini.

Sebagai penutup, penulis mengucapkan terimakasih kepada anak-anak, Rahmadani Nur Permanawati, Teddy Satria, dan Muhammad Nursandy Sugary, yang merupakan sumber motivasi dan inspirasi bagi penulis, dan tentunya kepada istri tercinta, Apoina Kartini, yang selalu mendorong, mengingatkan dan aktif membantu melakukan koreksi serta revisi sampai akhirnya buku ini siap cetak. Namun, buku ini tentunya masih jauh dari sempurna, sehingga komentar dan saran dari pembaca untuk perbaikan sangat penulis harapkan. Wabillahitaufik wal hidayah...

Wassalamualaikum warahmatullahi wabarakatuh...

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	iii
UCAPAN TERIMAKASIH	v
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR SINGKATAN	xi
Bab 1. Permasalahan Kesehatan Ibu	1
1.1. Hasil studi dampak pajanan timbal terhadap kesehatan Ibu hamil di wilayah Pantai Utara (Pantura) Jawa	5
1.1.1. Studi dampak pajanan timbal terhadap kejadian anemia pada ibu hamil	5
1.1.2. Studi dampak pajanan timbal terhadap kejadian hipertensi kehamilan	7
Bab 2. Timbal (Pb) dan kesehatan	9
2.1. Sumber dan jalur pajanan timbal	9
2.2. Dampak Kesehatan pajanan timbal	11
2.3. Perubahan kadar timbal darah Ibu selama kehamilan	14
Bab 3. Kajian teori dampak pajanan timbal terhadap anemia dan hipertensi pada Ibu hamil	16
3.1. Dampak pajanan timbal terhadap kejadian anemia pada Ibu hamil	16
3.2. Dampak pajanan timbal terhadap kejadian hipertensi pada Ibu hamil	20
Bab 4. Bahasan dampak pajanan timbal terhadap kesehatan Ibu ...	25
4.1. Bahasan kausalitas dampak pajanan timbal terhadap	

kesehatan Ibu	25
4.2. Suplementasi kalsium sebagai upaya pencegahan dampak kesehatan akibat pajanan timbal pada Ibu	41
Bab 5. Rangkuman dan rekomendasi kebijakan	45
DAFTAR PUSTAKA	47
BIOGRAFI	59

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1.	Sumber pajanan timbal dan media perantaranya	10
Tabel 2.2.	Dampak kesehatan akibat pajanan timbal menurut kadarnya dalam darah	14
Tabel 4.1.	Waktu yang direkomendasikan untuk pemeriksaan kadar timbal darah bayi berdasarkan hasil kadar timbal darah ibu saat hamil atau darah tali pusat	34
Tabel 4.2.	Intervensi gizi pada anak, Ibu hamil dan Ibu menyusui yang terpajan timbal	43

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1.	Kurva ROC untuk penentuan <i>cut-off</i> kadar timbal darah sebagai prediktor kejadian anemia pada Ibu hamil	6
Gambar 1.2.	Perbedaan kadar timbal darah pada Ibu hamil dengan hipertensi kehamilan dan Ibu hamil normotensi	7
Gambar 2.1.	Sumber pajanan, media lingkungan sebagai perantara jalur masuk dan akumulasi timbal dalam tubuh	11
Gambar 2.2.	Jalur Transmisi Pajanan Timbal dari Ibu ke Bayi	15
Gambar 3.1.	Model yang dipostulasikan dari regulasi mekanisme seluler yang terkait dengan keracunan timbal dan defisiensi besi	18
Gambar 3.2.	Mekanisme terjadinya anemia akibat defisiensi zat besi dan pajanan timbal	20
Gambar 3.3.	Patogenesis Preeklamsia	21
Gambar 3.4.	Peran stres oksidatif dalam disfungsi sintase oksida nitrat endotel plasenta pada preeklamsia	23
Gambar 3.5.	Kompensasi sistem kardiovaskuler dan perubahan sistem hematopoetik akibat anemia karena pajanan timbal	24
Gambar 4.1.	Patofisiologi gangguan fungsi kognitif akibat pajanan timbal di tingkat molekuler, sel, organ dan individu (manusia)	35
Gambar 4.2.	Patofisiologi terjadinya aterosklerosis karena pajanan timbal	36

Gambar 4.3.	Konsep Analisis Jalur Paparan Bahan Toksik Lingkungan dan Kejadian Penyakit	38
Gambar 4.4.	Teori Simpul dampak paparan timbal terhadap Kesehatan	39
Gambar 4.5.	Perbedaan penurunan kadar timbal darah (Blood Lead Level/BLL) pada ibu hamil antara kelompok intervensi dan kontrol	42

DAFTAR SINGKATAN

ADHD	: <i>Attention deficit hyperactivity disorder</i>
AKI	: Angka Kematian Ibu
ALAD	: <i>δ-aminolaevulinic acid dehydratase</i>
ASI	: Air susu Ibu
AT-1AA	: <i>autoantibodies to angiotensin receptor 1</i>
BBLR	: Bayi berat lahir rendah
BDNF	: <i>Brain Derived Neurotrophic Factor</i>
BLL	: <i>Blood Lead Levels</i>
CDC	: <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
COMT	: <i>Catechol-O-methyl-transferase</i>
DMT-1	: <i>Divalent Metal Transporter-1</i>
EDCs	: <i>Endocrine disrupting chemicals</i>
eNOS	: <i>Endothelial nitric oxide synthase</i>
EPA	: <i>Environmental Protection Agency</i>
ETS	: <i>Environmental tobacco smoke</i>
GH	: <i>Gestational Hypertension</i>
Hb	: Hemoglobin
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HTN	: <i>hypertension</i>
IMT	: Indeks Masa Tubuh
IQ	: <i>Intelligence Quotient</i>
KIA	: Kesehatan Ibu dan Anak
LFT	: <i>Liver function test</i>
MCH	: <i>Mean corpuscular haemoglobin</i>

MCV	: <i>Mean corpuscular volume</i>
MDI	: <i>Mental development index</i>
NMDA	: <i>N-methyl-D-aspartate</i>
NO	: <i>Nitric oxide</i>
Pb	: <i>Plumbum</i>
PE	: <i>Pre-Eklampsia</i>
PIGF 1	: <i>Placental growth factor 1</i>
PRES	: <i>Posterior reversible encephalopathy syndrome</i>
RDW	: <i>Red cell distribution width</i>
ROC	: <i>Receiver Operator Characteristics</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SDGs	: <i>Sustainable Development Goal's</i>
sEng	: <i>Soluble endoglin</i>
sFlt-1	: <i>Soluble fms-like tyrosine kinase 1</i>
SPBU	: <i>Stasiun Pengisian Bahanbakar Umum</i>
sVEGFR1	: <i>Soluble vascular endothelial growth factor receptor 1</i>
TDD	: <i>Tekanan Darah Diastolik</i>
TDS	: <i>Tekanan Darah Sistolik</i>
THREE	: <i>Tracking Health Related to Environmental Exposures</i>
TIBC	: <i>Total iron-binding capacity</i>
TSH	: <i>Thyroid Stimulating Hormone</i>
VEGF	: <i>Vascular endothelial growth factor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
ZPP	: <i>Zinc protoporphyrin</i>

Bab 1. Permasalahan kesehatan Ibu

Kondisi kesehatan Ibu hamil perlu mendapatkan perhatian khusus, karena Ibu hamil adalah populasi yang berisiko (*population at risk*) mengalami berbagai masalah kesehatan yang sangat menentukan kualitas anak yang dikandungnya. Selain itu, Angka Kematian Ibu (AKI), yaitu rasio kematian ibu yang disebabkan oleh proses kehamilan, persalinan, dan nifas atau pengelolannya, bukan karena sebab-sebab lain, seperti kecelakaan, di setiap 100.000 kelahiran hidup, merupakan salah satu indikator penting status kesehatan masyarakat di suatu wilayah/negara.¹ Menurut *World Health Organization* (WHO), setiap hari terjadi 810 kematian pada Ibu yang disebabkan oleh proses kehamilan atau persalinan yang sebenarnya dapat dicegah, 94% di antaranya terjadi di negara dengan pendapatan rendah.²

Perdarahan dan hipertensi kehamilan (*gestational hypertension*, GH) atau pre-eklampsia (PE) merupakan penyebab utama kematian Ibu, selain infeksi. Data WHO menyebutkan penyebab kematian Ibu adalah perdarahan (27,1%), hipertensi kehamilan atau PE (14,0%), dan sepsis/infeksi (10,7%).³ Anemia pada kehamilan, yaitu kadar hemoglobin (Hb) kurang dari 11 g/dL,⁴ merupakan penyebab utama terjadinya perdarahan pada proses persalinan.⁵ Kadar Hb yang rendah mengakibatkan rendahnya oksigenasi ke otot uterus, sehingga proses involusi uteri (kontraktilitas uterus) terganggu, dan berakibat terjadinya perdarahan pasca persalinan.^{6,7} Anemia pada Ibu hamil terutama disebabkan oleh kurangnya asupan mikronutrien, yaitu zat besi, asam folat, dan vitamin B-12.⁸ Selain meningkatkan risiko terjadinya perdarahan saat proses persalinan, anemia pada Ibu hamil juga menyebabkan suplai oksigen ke janin tidak optimal sehingga terjadi gangguan tumbuh-kembang janin, yang antara lain ditandai dengan terjadinya bayi berat lahir rendah (<2.500 gram) atau BBLR.⁹ Studi membuktikan bayi BBLR lebih berisiko mengalami

gangguan fungsi kognitif dan motorik di masa anak (saat usia <10 tahun) dibanding bayi yang berat lahirnya ≥ 2500 gram.¹⁰

Selain anemia, penyebab utama dari morbiditas dan mortalitas pada Ibu hamil adalah hipertensi kehamilan atau *gestational hypertension* (GH). GH adalah terjadinya peningkatan tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan/atau tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg pada ibu hamil setelah usia kehamilan 20 minggu.⁴ Bila ditambah dengan adanya proteinuria, disebut sebagai pre-eklampsia (PE), dan bila ditandai adanya kejang disebut sebagai eklampsia. GH dan komplikasinya (PE dan eklampsia) merupakan penyebab utama kesakitan dan kematian Ibu maupun bayi baru lahir (perinatal). Di Afrika dan Asia sekitar 10 persen kematian Ibu berhubungan dengan hipertensi kehamilan.¹¹ Penyebab atau etiologi (patogenesis) terjadinya GH sampai saat ini masih belum jelas, diduga terkait dengan gangguan saat proses pembentukan plasenta di awal kehamilan, yang diikuti terjadinya peradangan/inflamasi dan kerusakan endotel yang bersifat progresif.¹¹

Penyebab tingginya permasalahan kesehatan pada Ibu hamil, terutama anemia yang berdampak pada perdarahan dan GH sudah banyak dikaji, namun masih sedikit yang mengaitkan dengan kemungkinan adanya penyebab lain, yaitu paparan bahan toksik di lingkungan. Timbal atau timah hitam atau *Plumbum* (Pb) atau *lead*, merupakan salah satu bahan toksik yang diduga ikut berperan terhadap kedua permasalahan kesehatan tersebut. Dalam kehidupan sehari-hari paparan timbal pada manusia dapat berasal dari cat atau debu rumah, peralatan makan atau minum, kosmetik, tanah, air minum yang tercemar oleh pipa atau kran yang mengandung timbal, limbah industri, baterai/aki bekas, paparan asap rokok, dan lain-lain.¹² Penelitian juga membuktikan beberapa jenis pestisida yang sering digunakan dalam kegiatan pertanian juga mengandung timbal dan berpotensi meninggalkan residu di lingkungan, seperti air, tanah maupun produk-produk pertanian.^{13,14}

Secara teori, dampak paparan timbal terhadap kejadian anemia adalah melalui jalur terganggunya penyerapan zat besi di saluran cerna,¹⁵ gangguan terhadap metabolisme besi¹⁶ dan terjadinya

hambatan terhadap enzim yang berperan dalam sintesis heme, yaitu *delta-aminolaevulinic acid dehydratase* (ALAD).¹⁷ Penelitian tentang dampak pajanan timbal terhadap terjadinya GH dan PE sudah banyak dilakukan, terutama di luar negeri, sementara di Indonesia masih sangat jarang. Penelitian membuktikan bahwa peningkatan kadar timbal dalam darah akan diikuti dengan peningkatan tekanan darah pada ibu hamil,¹⁸ antara lain melalui mekanisme terjadinya stres oksidatif, yaitu peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS)¹⁹ yang memicu disfungsi endotel dan mengakibatkan terjadinya peningkatan tekanan darah.^{20,21}

Indonesia merupakan salah satu negara di Asia Tenggara dengan AKI yang masih tinggi, yaitu 190/100.000 kelahiran hidup.²² Angka ini masih jauh dari target *Sustainable Development Goal's* (SDGs), yaitu 70/100.000 kelahiran hidup pada tahun 2030.²³ Bila dibandingkan dengan negara Asia Tenggara yang lain, AKI di Indonesia hanya lebih baik dibanding Myanmar dan Laos.²² Jawa Tengah merupakan salah satu provinsi di Indonesia dengan AKI yang tinggi,²⁴ yaitu 76,9 per 100.000 kelahiran hidup,²⁵ dan merupakan urutan kedua di Indonesia.²⁴ Data dari Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah menunjukkan, kabupaten Brebes merupakan daerah tingkat dua dengan AKI yang tertinggi, yaitu sebanyak 37 kasus pada tahun 2019.²⁵ Sementara, berdasarkan Analisis Situasi Ibu dan Anak (ASIA) Dinas Kesehatan Kabupaten Brebes tahun 2017 didapatkan informasi bahwa Jumlah kematian Ibu sebanyak 31 kasus, dengan penyebabnya terutama adalah hipertensi kehamilan (67,7%) dan perdarahan (13%).²⁶ Data terbaru menunjukkan terjadi peningkatan yang sangat tajam kematian Ibu di Kabupaten Brebes pada tahun 2021, yaitu mencapai 108 kasus, dengan tiga penyebab utama, yaitu lain-lain (sebagian besar karena infeksi Covid-19, sisanya karena sesak napas, emboli air ketuban) sebesar 62,0%, diikuti GH/PE/Eklamsia (24,1%) dan perdarahan (8,3%).²⁷

Sehubungan dengan adanya permasalahan kesehatan terkait Ibu hamil tersebut, sejak tahun 2012 tim peneliti dari Bagian Kesehatan Lingkungan dan Bagian Gizi Masyarakat, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Diponegoro, secara rutin dan

berkelanjutan melakukan penelitian terkait kesehatan Ibu di wilayah Pantai Utara Jawa (Pantura Jawa), khususnya kabupaten Brebes dan sekitarnya. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar timbal darah (*Blood Lead Levels*, BLL) pada Ibu hamil di wilayah tersebut tergolong sangat tinggi, yaitu reratanya mencapai 19,74 µg/dL,²⁸ jauh di atas nilai ambang batas yang diijinkan, yaitu 5 µg/dL.²⁹ WHO bahkan menyatakan bahwa sebenarnya tidak ada batas aman pajanan timbal, apalagi pada Ibu hamil, mengingat dampaknya yang sangat membahayakan bagi Ibu maupun janin yang dikandungnya.³⁰

Tingginya kadar timbal pada Ibu hamil di wilayah Pantura Jawa tersebut, kemungkinan berasal dari cemaran produk laut yang banyak dikonsumsi masyarakat, pajanan pestisida yang mengandung timbal dan sebagainya. Penelitian di Pantura Jawa menunjukkan ikan³¹ dan sayuran, terutama bawang merah, yang merupakan komoditas pertanian utama di kabupaten Brebes, terbukti mengandung timbal.³² Kegiatan industri daur ulang aki bekas juga merupakan sumber cemaran timbal di wilayah Pantura Jawa.³³ Penelitian di kabupaten Brebes menunjukkan, sumber pajanan timbal Ibu hamil terutama berasal dari konsumsi ikan laut, kebiasaan menggunakan koran sebagai bungkus makanan, keterlibatan dalam kegiatan pertanian dan pajanan asap rokok (perokok pasif).³⁴

Berdasarkan uraian tentang permasalahan kesehatan Ibu hamil di wilayah Pantura Jawa, buku ini akan menguraikan dan menjelaskan secara teoritis (kajian patofisiologi) dengan didukung bukti-bukti empiris (*evidence based data*) dari hasil penelitian, tentang kemungkinan adanya bahan toksik di lingkungan, yaitu timbal, sebagai 'penyebab' atau faktor risiko permasalahan kesehatan pada Ibu hamil, khususnya kejadian anemia dan hipertensi kehamilan (GH/PE).

Sebagai upaya untuk mengatasi permasalahan kesehatan Ibu di daerah Pantura Jawa, penulis mencoba menjabarkan tahapan ilmiah untuk membuktikan bahwa pajanan timbal berperan dalam permasalahan Ibu, yaitu:

- a. Menjelaskan permasalahan berdasarkan bukti-bukti epidemiologi tentang dampak pajanan timbal terhadap kesehatan Ibu hamil,
- b. Menyajikan hasil-hasil penelitian tentang risiko pajanan timbal dan dampaknya terhadap kesehatan Ibu di wilayah Pantura Jawa, terutama di kabupaten Brebes,
- c. Menyampaikan kajian teori tentang pajanan timbal dan dampaknya terhadap kesehatan
- d. Menyampaikan kajian teori tentang dampak pajanan timbal terhadap kejadian anemia dan hipertensi pada Ibu hamil
- e. Membahas temuan hasil-hasil penelitian berdasarkan teori dalam upaya pembuktian asumsi kausalitas, bahwa pajanan timbal berperan terhadap timbulnya permasalahan kesehatan Ibu hamil, khususnya anemia dan hipertensi kehamilan
- f. Menyimpulkan temuan hasil penelitian setelah dikaji teori dan konsistensinya dengan temuan penelitian lain yang sejenis, serta memberikan rekomendasi dalam bentuk kebijakan untuk mengatasi masalah tersebut.

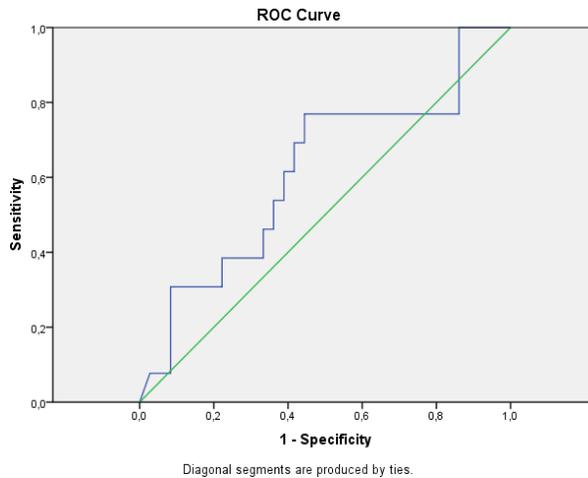
1.1. Hasil studi dampak pajanan timbal terhadap kesehatan Ibu hamil di wilayah Pantai Utara (Pantura) Jawa

Hasil studi tentang risiko pajanan timbal pada Ibu hamil di wilayah Pantura Jawa yang sudah dilakukan dibagi menjadi dua bagian, yaitu yang pertama adalah hasil studi dampak pajanan timbal terhadap kejadian anemia, dan yang kedua studi dampak pajanan timbal terhadap kejadian hipertensi kehamilan.

1.1.1. Studi dampak pajanan timbal terhadap kejadian anemia pada Ibu hamil.^{28,35}

Penelitian pada Ibu hamil di kabupaten Brebes pada tahun 2016 menunjukkan tingginya kadar timbal dalam darah, yaitu reratanya mencapai 19,74 $\mu\text{g/dL}$, dengan nilai terendah 6,33 dan tertinggi 36,60 $\mu\text{g/dL}$, sementara prevalensi anemia adalah 28,0%.

Hasil ini menunjukkan bahwa semua subyek mempunyai kadar Pb dalam darah melebihi batasan yang ditetapkan oleh *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), yakni 5,0 $\mu\text{g/dL}$ (CDC 2012). Hasil uji *Receiver Operator Characteristics* (ROC) untuk menentukan *cut-off* kadar timbal dalam darah sebagai prediktor kejadian anemia didapatkan angka *area under curve* (AUC) = 0,614, batas (*cut-off*) kadar timbal dalam darah adalah 18,05 $\mu\text{g/dL}$, dengan sensitivitas=76,9 dan spesifisitas=55,6. Kurva ROC untuk penentuan *cut-off* kadar timbal darah sebagai prediktor kejadian anemia dapat dilihat pada Gambar 1.1. berikut.



Gambar 1.1. Kurva ROC untuk penentuan *cut-off* kadar timbal darah sebagai prediktor kejadian anemia pada Ibu hamil

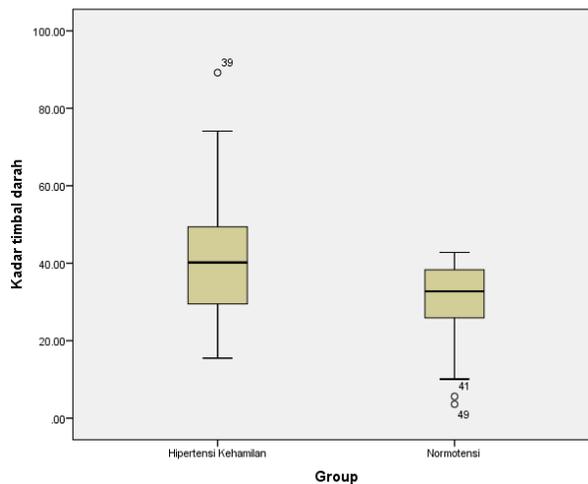
Hasil penelitian membuktikan bahwa Ibu hamil dengan kadar timbal ‘tinggi’ ($\geq 18,05 \mu\text{g/dL}$) berisiko 2,9 kali untuk mengalami anemia dibanding ibu Hamil dengan kadar timbal ‘tidak tinggi’ ($< 18,05 \mu\text{g/dL}$).³⁵

Sementara, bila dikaitkan dengan jumlah eritrosit, penelitian membuktikan bahwa Ibu hamil dengan kadar timbal ‘tinggi’ berisiko 1,92 kali untuk jumlah eritrositnya rendah ($< 4,2 \times 10^6 \mu\text{L}$).²⁸ Penelitian kami yang lain, pada petugas Stasiun Pengisi Bahan Bakar Umum (SPBU) di kota Semarang, membuktikan adanya korelasi negatif antara kadar timbal darah dengan kadar Hb, dengan

nilai $r=-0,390$ dan $p=0,014$, sehingga dapat disimpulkan bahwa makin tinggi kadar timbal darah makin rendah kadar/jumlah eritrosit.³⁶

1.1.2. Studi dampak pajanan timbal terhadap kejadian hipertensi kehamilan³⁷

Gestational Hypertension (GH) atau hipertensi kehamilan merupakan salah satu penyebab utama kematian Ibu, termasuk di wilayah Pantura Jawa. Hasil penelitian pada Ibu hamil di wilayah Pantura Jawa, khususnya di wilayah kabupaten Brebes membuktikan bahwa rerata kadar timbal darah pada Ibu hamil dengan hipertensi kehamilan (40,20 g/dL) lebih tinggi dibanding pada Ibu hamil normotensi (32,75 g/dL) dan perbedaan tersebut bermakna ($p<0,05$). Gambar boxplot perbedaan kadar timbal darah antara Ibu hamil dengan hipertensi kehamilan dan Ibu hamil normotensi (kelompok kontrol) disajikan pada Gambar 1.2. berikut.



Gambar 1.2. Perbedaan kadar timbal darah pada Ibu hamil dengan hipertensi kehamilan dan Ibu hamil normotensi

Hasil penentuan *cut-off* dengan ROC didapatkan kadar timbal darah $\geq 35,15$ g/dL merupakan prediktor kejadian hipertensi kehamilan (AUC=0,809; sensitivitas=72,2; spesifisitas=69,6). Hasil analisis regresi logistik multivariat membuktikan, bahwa dengan

memperhitungkan variabel usia, Ibu hamil dengan kadar timbal darah $\geq 35,15$ g/dL berisiko delapan kali untuk mengalami hipertensi kehamilan dibanding Ibu hamil dengan kadar timbal darah $< 35,15$ g/dL.

Bab 2. Timbal (Pb) dan kesehatan

2.1. Sumber dan Jalur Paparan Timbal^{12,38}

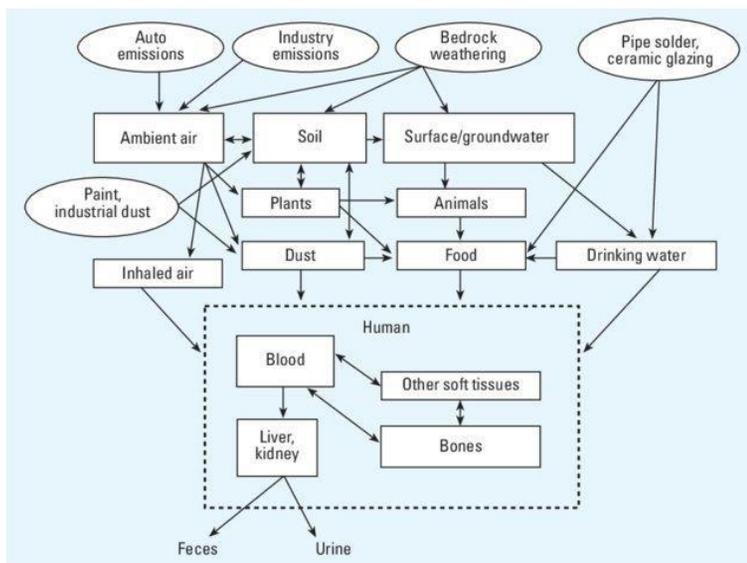
Timbal atau timah hitam atau *Plumbum* (Pb) atau dalam bahasa Inggris disebut sebagai *lead* merupakan unsur logam berat beracun alami yang berada di lapisan kerak bumi. Penggunaannya secara luas telah mengakibatkan pencemaran lingkungan, paparan terhadap manusia dan masalah kesehatan masyarakat di berbagai negara. Paparan timbal diperkirakan telah menyumbang 900 ribu kematian dan 21,7 juta kecacatan pada tahun 2019.

Sumber-sumber pencemaran timbal dari lingkungan, antara lain adalah kegiatan penambangan, peleburan, manufaktur dan daur ulang baterai/aki bekas, dan di beberapa negara, penggunaan cat bertimbal dan bahan bakar bertimbal. Sebagian besar konsumsi timbal di dunia adalah untuk pembuatan baterai (aki) kendaraan bermotor. Namun, timbal juga digunakan dalam banyak produk lain, misalnya cat, solder, kaca patri, gelas kristal, amunisi, glasir keramik, perhiasan, mainan dan beberapa kosmetik dan obat-obatan tradisional. Air minum yang dialirkan melalui pipa yang mengandung timbal atau pipa yang disambung dengan solder timbal juga merupakan sumber paparan. Penggunaan pestisida yang mengandung timbal merupakan salah satu sumber paparan utama bagi masyarakat di wilayah pertanian. Sumber paparan timbal lain, yang banyak terjadi di masyarakat, adalah asap rokok lingkungan (*environmental tobacco smoke*, ETS). Partikulat yang mengandung timbal dapat masuk ke dalam tubuh manusia melalui perantara lingkungan, yaitu udara, air, dan tanah.

Tabel 2.1. Sumber pajanan timbal dan media perantaranya.¹²

Sumber	Lingkungan/media perantara
<ul style="list-style-type: none">• Bahan bakar minyak	Tanah
<ul style="list-style-type: none">• Perpipaian/solder	Air minum
<ul style="list-style-type: none">• Pertambangan/peleburan timbal	Udara, debu, tanah
<ul style="list-style-type: none">• Tempat penyimpanan/kemasan makanan (kaleng yang disolder)	Makanan, minuman
<ul style="list-style-type: none">• Cat (sebelum tahun 1978)	Debu rumah, tanah
<ul style="list-style-type: none">• Hasil produksi (produk)	Makanan impor, obat-obatan, produk konsumen termasuk kosmetik, perhiasan, mainan, permen, barang pecah belah, meja dan peralatan masak.
<ul style="list-style-type: none">• Tembakau	Rokok, cerutu, produk tembakau lain
<ul style="list-style-type: none">• Lingkungan kerja yang menggunakan timbal dalam proses produksi	Udara, debu

Sumber pajanan timbal, media lingkungan sebagai perantara jalur masuk dan distribusi serta akumulasinya di dalam tubuh manusia disajikan pada Gambar 2.1. berikut.



Gambar 2.1. Sumber pajanan, media lingkungan sebagai perantara jalur masuk dan akumulasi timbal dalam tubuh [Modifikasi dari U.S. Environmental Protection Agency (EPA) 1998]³⁹

2.2. Dampak Kesehatan Pajanan Timbal^{12,38}

World Health Organization (WHO) telah mengidentifikasi timbal sebagai salah satu dari 10 bahan kimia yang perlu mendapatkan perhatian karena dampaknya terhadap kesehatan masyarakat, terutama terkait dampaknya terhadap kesehatan pekerja, anak-anak dan wanita usia reproduksi. Anak-anak sangat rentan terhadap keracunan timbal, karena mereka menyerap 4-5 kali lebih banyak timbal yang tertelan dibanding orang dewasa. Pajanan tanah dan debu yang terkontaminasi timbal akibat daur ulang baterai dan penambangan telah menyebabkan keracunan timbal massal dan banyak kematian pada anak-anak di Nigeria, Senegal, dan negara-negara lain. Timbal yang masuk ke dalam tubuh akan didistribusikan ke organ-organ seperti otak, ginjal, hati dan tulang. Tubuh menyimpan timbal di gigi dan tulang, dan akan terakumulasi dari waktu ke waktu. Timbal yang disimpan dalam tulang dapat dilepaskan ke dalam darah selama kehamilan, sehingga

meningkatkan kadar timbal darah dan berdampak negatif terhadap janin. Anak-anak yang kekurangan gizi lebih rentan terhadap timbal karena tubuh mereka menyerap lebih banyak timbal jika kekurangan asupan kalsium atau zat besi.

Untuk pengukuran tingkat pajanan timbal, umumnya digunakan biomarker kadar timbal dalam darah (*blood lead levels*, BLL), yang dinyatakan dalam satuan g/dL. Kadar timbal dalam darah dapat menggambarkan paparan yang sedang berlangsung dan simpanan timbal dalam tulang, yang dapat ditransfer ke darah. Eliminasi timbal dalam darah relatif lebih cepat dibandingkan dengan tulang, sehingga kadar timbal darah mencerminkan riwayat pajanan beberapa bulan terakhir. Timbal dalam tulang merupakan biomarker yang menggambarkan pajanan kumulatif atau jangka panjang, karena timbal terakumulasi dalam tulang sepanjang hidup dan sebagian besar timbal dalam tubuh berada di tulang, yaitu sekitar 94% pada dewasa dan 76% pada anak-anak. Sisanya, didistribusikan ke darah (BLL) dan jaringan lunak. BLL merupakan parameter yang paling sering digunakan dalam studi epidemiologi untuk mengukur tingkat pajanan timbal, meskipun nilainya sangat fluktuatif, terkait dengan usia dan kondisi fisiologi individu, misalnya pada seorang wanita, kadar timbal darah saat hamil, menyusui atau sesudah menopause dapat berbeda. Waktu paruh timbal dalam darah sekitar 30 hari, di jaringan lunak sekitar 45 hari, dan di tulang mencapai 20 sampai 30 tahun. Timbunan timbal dalam tulang merupakan sumber endogen selama kehamilan dan menyusui, terutama ketika terjadi pembongkaran cadangan kalsium dalam tulang (*bone turnover*). Asupan kalsium yang cukup selama hamil dan menyusui dapat mencegah terjadinya pembongkaran kalsium dalam tulang, sehingga dapat merupakan upaya preventif untuk menurunkan risiko pajanan timbal terhadap janin dan bayi.⁴⁰ Penelitian membuktikan tingkat penyerapan timbal di saluran cerna akan meningkat, jika terjadi defisiensi nutrisi, terutama pada kasus kekurangan kalsium, seng, dan zat besi. Pada Ibu hamil, kebutuhan terhadap unsur-unsur nutrisi tersebut, khususnya kalsium sangat meningkat, terutama untuk menunjang pertumbuhan dan

perkembangan janin. Ketika asupan dari luar kurang, maka cadangan kalsium di dalam tulang akan dibongkar, dan menyebabkan timbal yang juga tersimpan dalam tulang akan keluar (terbongkar) sehingga kadar timbal dalam darah meningkat tajam. Terkait dengan teori, tersebut dampak pajanan jangka panjang timbal terhadap janin/anak sangat perlu mendapatkan perhatian.

Timbal bersifat neurotoksik dan dapat mempengaruhi perkembangan otak anak-anak, sehingga mengakibatkan penurunan kecerdasan (*Intelligence Quotient, IQ*), perubahan perilaku, seperti berkurangnya konsentrasi dan peningkatan perilaku antisosial, atau yang sering disebut sebagai *attention deficit hyperactivity disorder* (ADHD), dan penurunan prestasi belajar. Pajanan timbal juga menyebabkan anemia, hipertensi, gangguan ginjal, imunotoksitas dan toksitas pada organ reproduksi. Efek neurologis timbal pada bayi dan anak menjadi perhatian terbesar, karena efek permanen/jangka panjangnya yang tidak dapat pulih (*irreversible*). Janin di dalam kandungan terpajan timbal dari Ibu melalui aliran darah tali pusat, dan setelah lahir terpajan melalui konsumsi air susu ibu (ASI). Tidak ada konsentrasi timbal darah yang dikatakan aman, bahkan konsentrasi timbal dalam darah kurang dari 5 g/dL pun dikaitkan dengan penurunan kecerdasan pada anak-anak, gangguan perilaku dan masalah belajar.

Timbal juga menyebabkan masalah kesehatan pada orang dewasa, antara lain dampak negatif terhadap sistem saraf, ginjal, kardiovaskuler, hematologi, imunologi, dan kesehatan reproduksi. Pajanan timbal pada ibu hamil dapat menyebabkan keguguran, lahir mati, kelahiran prematur, dan berat badan lahir rendah (BBLR). Rangkuman tentang dampak Kesehatan pajanan timbal berdasarkan peningkatan kadarnya dalam darah disajikan pada Tabel 2.2.

Tabel 2.2. Dampak kesehatan akibat pajanan timbal menurut kadarnya dalam darah.⁴¹

Kadar timbal dalam darah	Dampak Kesehatan
• 10-20 µg/dL	Anemia Kemungkinan hipertensi
• 20-29 µg/dL	Anemia Kemungkinan hipertensi Kemungkinan gangguan fungsi ginjal
• 30-39 µg/dL	Anemia, gejala tidak spesifik*
• 40-79 µg/dL	Anemia, gejala tidak spesifik*, hipertensi, nefritis, penurunan jumlah dan motilitas sperma, nefropati, gout
• ≥ 80 µg/dL	Neuropati perifer, ensefalopati

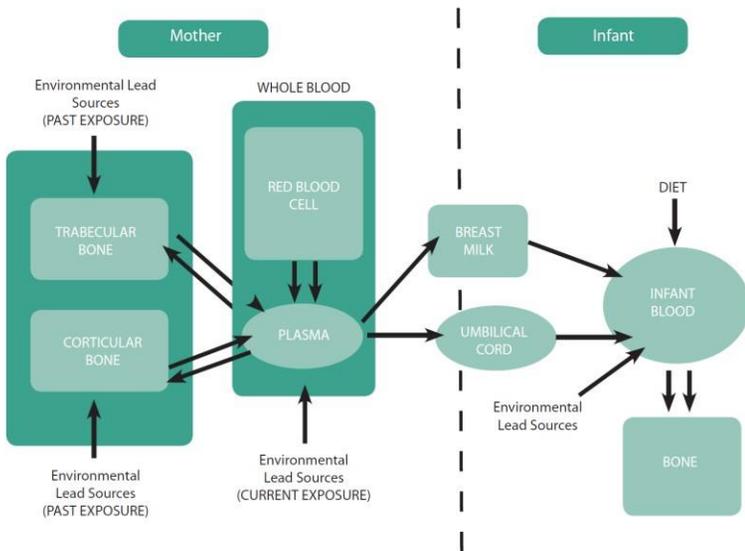
*Gejala tidak spesifik: fatigue, mual, konstipasi, nyeri sendi, nyeri otot, nyeri kepala, penurunan libido, gangguan tidur

2.3. Perubahan Kadar Timbal Darah Ibu Selama Kehamilan²⁹

Beberapa hasil penelitian menunjukkan tingginya kadar timbal darah pada Ibu hamil. Beberapa penelitian menunjukkan adanya perbedaan kadar timbal darah menurut umur kehamilan, yaitu cenderung rendah di trimester pertama, dan terjadi peningkatan setelah usia kehamilan di atas 20 minggu. Kadar timbal dalam darah menurun antara trimester pertama dan kedua dan meningkat selama sisa kehamilan sampai saat persalinan. Hasil kajian Hertz-Picciotto (2000) mendapatkan pola kadar timbal darah pada Ibu selama periode kehamilan berbentuk ‘U’.⁴²

Pajanan timbal pada Ibu hamil juga berdampak terhadap janin, karena melalui tali pusat timbal dari darah Ibu dapat melewati plasenta dengan difusi pasif. Setelah melahirkan, pajanan timbal

pada bayi dapat terjadi melalui air susu ibu (ASI). Paparan timbal yang terjadi mulai awal kehidupan akan terakumulasi dalam tulang, dan timbal dalam tulang merupakan paparan endogen, terutama selama kehamilan. Penelitian membuktikan bahwa simpanan timbal dalam tulang dimobilisasi selama periode kehamilan dan menyusui. Gambar 2.2. menjelaskan jalur perpindahan timbal antara Ibu dan janin/bayi.



Gambar 2.2. Jalur Transmisi Paparan Timbal dari Ibu ke Bayi.²⁹

Bab 3. Kajian teori dampak pajanan timbal terhadap anemia dan hipertensi pada ibu hamil

3.1. Dampak pajanan timbal terhadap kejadian anemia pada Ibu hamil.^{16,41,43-45}

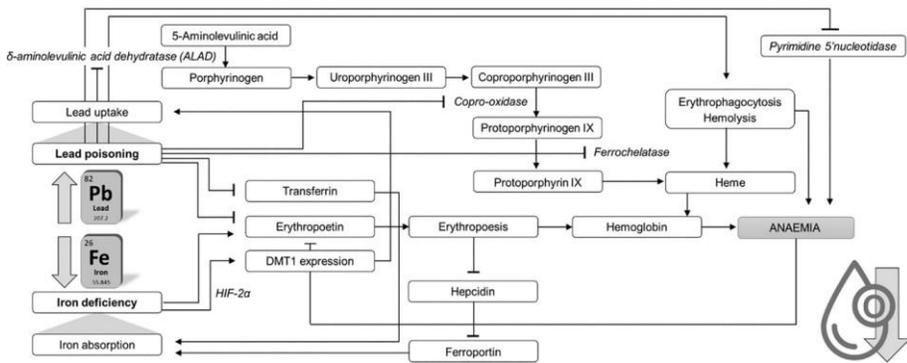
Anemia, atau kadar hemoglobin (Hb) kurang dari 11 g/dl, selama kehamilan, merupakan masalah kesehatan masyarakat terutama di negara berkembang, karena berdampak buruk terhadap luaran kehamilan. Menurut WHO, prevalensi anemia 5% atau lebih dianggap sebagai masalah kesehatan masyarakat, dan bila lebih dari 40% masuk sebagai masalah kesehatan masyarakat kategori berat. Beberapa penyebab terjadinya anemia selama kehamilan antara lain adalah defisiensi zat besi, asam folat, vitamin A dan vitamin B-12. Beberapa penyakit infeksi seperti infeksi parasit, malaria dan cacing tambang, atau infeksi kronis seperti tuberkulosis paru dan infeksi HIV juga merupakan penyebab anemia.

Selain penyebab yang sudah dikenal luas tersebut, pajanan terhadap bahan toksik di lingkungan, seperti timbal saat ini banyak dikaitkan dengan terjadinya anemia, terutama pada Ibu hamil. Faktor-faktor risiko terjadinya defisiensi besi dan keracunan timbal di suatu populasi hampir sama, terutama terkait yaitu kondisi sosial ekonomi yang kurang, tinggal di pedesaan dan latarbelakang etnik. Penelitian juga membuktikan adanya hubungan kurangnya asupan zat besi dengan meningkatnya risiko kejadian keracunan timbal. Beberapa parameter atau marker status zat besi (Fe) dan anemia yang sering digunakan dalam penelitian terkait keracunan timbal, adalah saturasi transferrin, kadar ferritin, hematokrit, kadar Hb, *iron/total iron-binding capacity* (Fe/TIBC), rentang variasi volume sel darah merah (*red distribution width*, RDW), volume rerata sel darah merah (*mean corpuscular volume*, MCV), dan total serum Fe. Defisiensi zat besi dan keracunan timbal terbukti merupakan penyebab utama terjadinya mikrositosis dan anemia.

Sebuah kajian teori menjelaskan adanya efek saling menguatkan (sinergis) antara penipisan cadangan zat besi dan

pajanan timbal terkait dampaknya terhadap metabolisme eritrosit di dalam sel. Derajat atau tingkat keparahan anemia yang disebabkan oleh pajanan timbal cenderung lebih berat dibanding anemia karena defisiensi besi. Anemia yang disebabkan defisiensi besi gambarnya adalah mikrositik-hipokromik, sementara anemia karena pajanan timbal normositik-hipokromik. Beberapa penelitian menunjukkan adanya derajat mikrositosis dan tingkat penurunan kadar Hb yang lebih besar, bila defisiensi Fe dan pajanan timbal terjadi bersama-sama, dibandingkan bila kedua faktor risiko tersebut berdiri sendiri. Defisiensi Fe dan keracunan timbal juga memicu terjadinya peningkatan kadar *Zinc protoporphyrin* (ZPP) yang akan menghambat proses pembentukan heme.

Dampak pajanan timbal terhadap sumsum tulang belakang, tempat terjadinya proses sintesis hemoglobin, terutama akibat hambatan terhadap fungsi atau aktivitas enzim yang berperan dalam sintesis heme, yaitu *delta-aminolevulinic acid dehydratase* (ALAD), *ferrochelatase*, dan *coproporphyrinogen oxidase*, namun efek negatif terbesar adalah hambatan terhadap aktivitas ALAD. Terganggunya aktivitas ALAD ini mengakibatkan gangguan terhadap pemanfaatan zat besi dalam biosintesis heme. Kadar ALAD serum merupakan indikator atau parameter yang baik untuk mengukur dampak hematologik pajanan timbal tingkat/dosis sedang dan berat, namun kurang sensitif untuk pajanan timbal dosis rendah. Beberapa teori juga menyebutkan bahwa pajanan timbal juga menurunkan jumlah dan masa aktif sel darah merah (eritrosit). Gambaran model tentang mekanisme seluler yang menjelaskan efek toksik timbal, defisiensi zat besi dan dampaknya terhadap kejadian anemia disajikan pada Gambar 3.1.



Gambar 3.1. Model yang dipostulasikan dari regulasi mekanisme seluler yang terkait dengan keracunan timbal dan defisiensi besi.¹⁶

Kajian tentang peran defisiensi (kurangnya asupan) Fe terhadap meningkatnya akumulasi timbal dalam tubuh sudah banyak dilakukan. *Divalent Metal Transporter-1* (DMT-1) adalah suatu metal transporter di tingkat sel saluran cerna yang berfungsi mengikat Fe dan logam berat (metal), seperti Pb (timbal), manganese dan cadmium. Defisiensi zat besi (Fe) menyebabkan bertambahnya jumlah reseptor DMT-1 di duodenum, yang akan meningkatkan penyerapan (absorpsi) timbal di saluran cerna. Penelitian pada binatang membuktikan bahwa penyerapan timbal di duodenum meningkat dua kali lipat pada kondisi kekurangan zat besi, sedangkan penyerapan timbal di ileum masih pada tingkat yang sama seperti di duodenum yang cukup zat besi. Hal ini menunjukkan kemungkinan adanya jalur independen DMT-1 yang memfasilitasi penyerapan timbal di usus kecil, selain penyerapan di duodenum yang juga dimediasi DMT-1. Asupan zat besi yang cukup dalam kondisi adanya risiko pajanan timbal merupakan upaya pencegahan yang efektif untuk menurunkan tingkat penyerapan timbal. Pertama, karena regulasi ekspresi DMT-1 di duodenum sensitif terhadap suplai besi, sehingga asupan zat besi yang adekuat tidak akan meningkatkan kebutuhan upregulasi gen transporter, sehingga potensi absorpsi/penyerapan timbal akan tetap rendah. Kedua, transporter DMT-1 mempunyai afinitas yang lebih tinggi

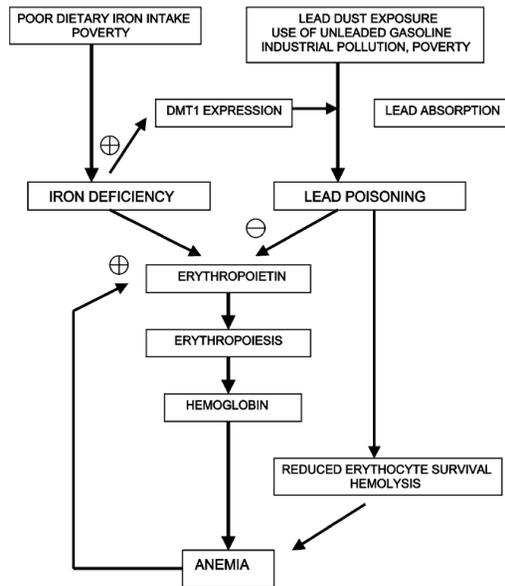
untuk zat besi dibandingkan dengan timbal, sehingga suplai zat besi yang cukup akan menghambat (bersifat kompetitif) penyerapan timbal di saluran cerna.

Jalur lain dampak pajanan timbal terhadap kejadian anemia adalah melalui terjadinya stres oksidatif. Studi pada binatang menunjukkan bahwa stres oksidatif yang disebabkan oleh pajanan timbal secara tidak langsung dapat menyebabkan defisiensi besi melalui gangguan penyerapan di saluran cerna. Pelepasan *reactive oxygen species* (ROS) yang dimediasi oleh timbal menghambat pemuatan zat besi ke ferritin, mempengaruhi sekresi dan penyebarannya, sehingga mengganggu metabolisme zat besi. Temuan ini menunjukkan bahwa upaya menurunkan produksi ROS dapat menjadi strategi untuk mengurangi toksisitas timbal dan meningkatkan penyerapan zat besi, namun studi lebih lanjut pada subyek manusia masih perlu dilakukan.

Beberapa penelitian menunjukkan peningkatan kadar timbal darah akan menurunkan kadar zat besi dan ferritin, dan suplementasi zat besi terbukti dapat menurunkan kadar timbal dalam darah. Timbal pada tubuh Ibu dapat menembus plasenta melalui aliran darah tali pusat dan merupakan sumber utama pajanan timbal terhadap janin. Timbal dalam tubuh janin dapat masuk dan terkumulasi ke dalam susunan saraf pusat (otak), karena lapisan pelindung otak (*blood brain barrier*) janin yang belum tumbuh sempurna, sehingga menyebabkan terjadinya gangguan sistem saraf dan gangguan kecerdasan (*intellectual disabilities*). Asupan zat besi yang rendah pada Ibu hamil semakin memperburuk dampak pajanan timbal, meskipun pajanan timbal tersebut dalam dosis rendah (kurang dari 5 µg/dL), dan menyebabkan terjadinya gangguan fungsi kognitif pada anak setelah lahir. Studi pada binatang membuktikan bahwa suplementasi zat besi dapat menjaga keutuhan lapisan pelindung otak pada janin, sehingga dapat mencegah terjadinya kerusakan lapisan pelindung otak akibat pajanan timbal dan menurunkan penumpukan timbal di otak janin.

Terjadinya penurunan sintesis hemoglobin akibat pajanan timbal juga dapat berdampak terhadap sistem kardiovaskuler,

seperti hipertensi, karena terjadi gangguan homeostasis. Peningkatan resistensi vaskular sistemik (tekanan diastolik), peningkatan denyut jantung (*cardiac output*), mikrositosis adalah beberapa peristiwa untuk mempertahankan homeostasis dan mengatasi hipoksia (menurunnya oksigenasi di jaringan) akibat penurunan kadar Hb.

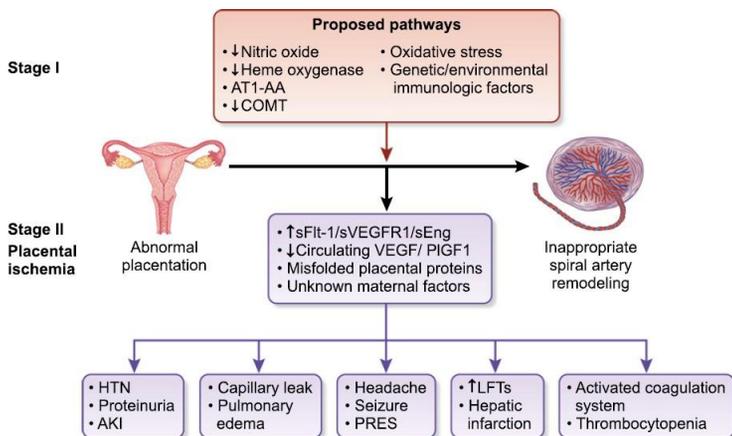


Gambar 3.2. Mekanisme terjadinya anemia akibat defisiensi zat besi dan pajanan timbal.⁴³

3.2. Dampak pajanan timbal terhadap kejadian hipertensi pada Ibu hamil.⁴⁶⁻⁵⁰

Penyebab terjadinya hipertensi kehamilan (*gestational hypertension*, GH) atau *Pre-eclampsia* (PE) sampai saat ini masih belum pasti, sehingga GH/PE dijuluki sebagai ‘penyakit teori’. Patogenesis GH/PE belum sepenuhnya dapat dijelaskan, tetapi telah banyak teori yang dikembangkan dalam beberapa dekade terakhir. Plasenta selalu menjadi figur sentral dalam etiologi GH/PE, karena

pengangkatan plasenta terbukti menurunkan gejala/tanda GH/PE. Pemeriksaan histopatologi menunjukkan banyak terjadi infark dan penyempitan sklerotik arteriol plasenta dari kehamilan dengan GH/PE. Penelitian pada hewan maupun manusia membuktikan bahwa invasi trofoblas yang rusak dan terjadinya hipoperfusi uteroplasenta merupakan salah satu pemicu terjadinya PE. Terkait dengan teori tersebut, dikembangkan model dua tahap patogenesis terjadinya GH/PE, yaitu 1) remodelling arteri spiralis yang tidak lengkap di uterus yang berkontribusi terhadap iskemia plasenta, dan 2) pelepasan faktor antiangiogenik dari plasenta iskemik ke dalam sirkulasi ibu yang berkontribusi terhadap kerusakan endotel (Gambar 3.3.).



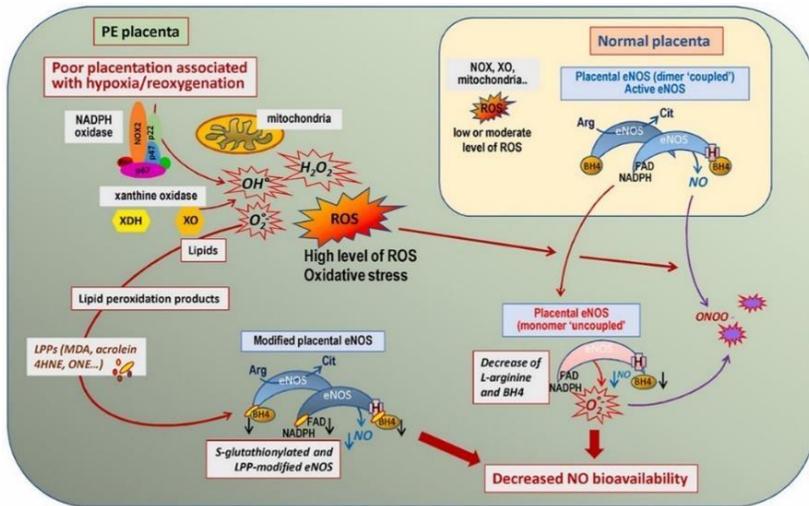
Gambar 3.3. Patogenesis Preeklamsia.⁴⁹

Keterangan: AT-1AA, autoantibodies to angiotensin receptor 1; COMT, catechol-O-methyl-transferase; HTN, hypertension; LFT, liver function test; PlGF 1, placental growth factor 1; PRES, posterior reversible encephalopathy syndrome; sEng, soluble endoglin; sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase 1; sVEGFR1, soluble vascular endothelial growth factor receptor 1; VEGF, vascular endothelial growth factor.

Selama proses implantasi, trofoblas plasenta menginvasi uterus dan menginduksi remodelling arteri spiralis, dan menipiskan tunika media arteri spiralis miometrium; hal ini memungkinkan

arteri untuk mengakomodasi peningkatan aliran darah untuk memberi nutrisi pada janin yang sedang berkembang. Bagian dari remodeling ini mengharuskan trofoblas mengadopsi fenotipe endotel dan berbagai molekul adhesinya. Jika remodeling terganggu, plasenta kemungkinan akan kekurangan oksigen, yang menyebabkan terjadinya iskemia relatif dan peningkatan stres oksidatif. Terjadinya gangguan remodeling arteri spiral ini juga merupakan dasar teori yang digunakan untuk menjelaskan terjadinya gangguan pertumbuhan janin (intrauterin), GH dan PE. Oleh karena itu, salah satu keterbatasan teori ini adalah bahwa temuan ini tidak spesifik dalam menjelaskan perbedaan patogenesis kejadian PE plasenta dan PE Ibu.

Beberapa tahun terakhir, faktor lingkungan, yaitu pajanan bahan toksik, juga dikaitkan dengan terjadinya kejadian GH/PE, salah satunya adalah pajanan timbal. Peran timbal untuk terjadinya hipertensi dapat dijelaskan melalui berbagai teori. Timbal diketahui meningkatkan *reactive oxygen species* (ROS) yang mengakibatkan terjadinya peningkatan stres oksidatif. Peningkatan stres oksidatif menyebabkan terjadinya disfungsi endotel dan peningkatan tekanan darah. ROS yang meningkat menyebabkan *nitric oxide* (NO), sebuah molekul yang berfungsi sebagai vasodilator, menjadi tidak aktif, sehingga terjadi peningkatan tekanan dalam arteri. Selain itu, peningkatan ROS juga berdampak terhadap penurunan produksi NO. Ketiga komponen ini (peningkatan ROS, penurunan produksi dan antifitas aktivitas NO) memiliki potensi untuk meningkatkan resistensi pembuluh darah perifer, dan mengakibatkan peningkatan tekanan darah. Penelitian menunjukkan, beberapa parameter tersebut, seperti kadar NO rendah, peningkatan ROS, dan disfungsi endotel, didapatkan pada wanita yang mengalami GH atau PE pada kehamilan. Penjelasan tentang peran stress oksidatif terhadap terjadinya GH/PE dapat dilihat pada Gambar 3.4.

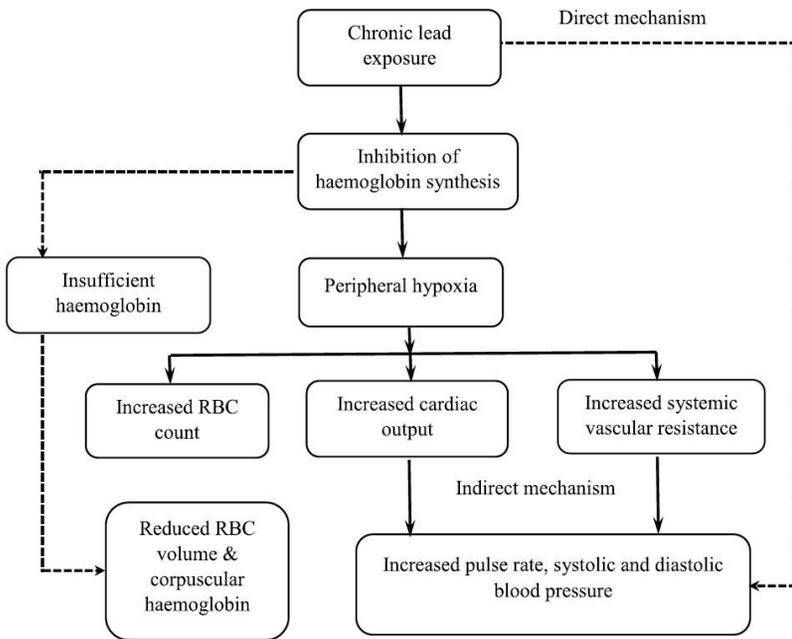


Gambar 3.4. Peran stres oksidatif dalam disfungsi sintase oksida nitrat endotel plasenta pada preeklamsia.⁴⁷

Teori lain tentang dampak pajanan timbal terhadap kejadian hipertensi adalah, timbal terbukti merangsang sistem saraf simpatis melalui peningkatan norepinefrin plasma dan penurunan regulasi reseptor β -adrenergik di sel, sehingga menyebabkan peningkatan respons vasokonstriksi. Timbal juga mempengaruhi pompa Na^+/K^+ -ATPase, yang berperan penting dalam mempertahankan homeostasis kalsium intraseluler. Dengan mengurangi aktivitas Na^+/K^+ -ATPase, timbal dapat mempengaruhi gradien natrium dan mengganggu aktivitas natrium/kalsium *exchanger*, sehingga terjadi peningkatan kalsium intraseluler dan kontraktilitas sel otot polos.

Berdasarkan uraian teori tentang dampak pajanan timbal terhadap sistem hematopoetik, khususnya anemia, dan terhadap sistem kardiovaskuler, khususnya hipertensi kehamilan, adanya interaksi atau keterkaitan dari kedua fenomena dampak tersebut disajikan pada Gambar 3.5. Pajanan timbal dalam dosis rendah yang berlangsung terus menerus (kronis) menyebabkan gangguan terhadap sintesis Hb dan terjadinya mikositosis (peningkatan jumlah sel darah merah dan penurunan volume darah), namun terjadi penurunan *mean corpuscular haemoglobin* (MCH), peningkatan

curah jantung (peningkatan denyut nadi) dan peningkatan resistensi vaskular sistemik (tekanan darah).



Gambar 3.5. Kompensasi sistem kardiovaskuler dan perubahan sistem hematopoetik akibat anemia karena pajanan timbal.⁵¹

Bab 4. Bahasan dampak pajanan timbal terhadap kesehatan Ibu

4.1. Bahasan kausalitas dampak pajanan timbal terhadap kesehatan Ibu

Seperti telah disampaikan di bagian awal, salah satu indikator status kesehatan masyarakat di suatu negara adalah Angka Kematian Ibu (AKI). Kematian Ibu adalah kematian pada Ibu yang terjadi karena kehamilan, persalinan, dan nifas atau pengelolaannya, bukan karena sebab-sebab lain, seperti kecelakaan. AKI yang tinggi di suatu negara, menggambarkan masih buruknya kualitas pelayanan kesehatan, perilaku masyarakat, dan kondisi lingkungan di negara tersebut. Data dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI) menunjukkan AKI di Indonesia mencapai lebih dari 305 per 100.000 kelahiran hidup, dan merupakan yang tertinggi kedua di wilayah Asia Tenggara. Kemenkes RI menargetkan penurunan AKI menjadi 70/100.000 kelahiran hidup pada tahun 2030. Penyebab utama kematian Ibu di Indonesia adalah perdarahan (32%) dan hipertensi kehamilan (26%).⁵²

Anemia, kadar Hb kurang dari 11 g/dL, merupakan penyebab terjadinya perdarahan pada kehamilan atau dalam proses persalinan, dan kedua kondisi tersebut (anemia dan perdarahan setelah persalinan) merupakan penyebab sekitar 40%-60% kematian Ibu di Asia dan Afrika. WHO memperkirakan angka kejadian anemia pada Ibu hamil di negara sedang berkembang mencapai 50%. Meningkatnya kebutuhan nutrisi dan asupan gizi yang kurang (defisiensi), terutama asupan zat besi dan asam folat, merupakan faktor utama tingginya angka kejadian anemia pada Ibu hamil, selain beberapa penyebab lain yang relatif jarang, seperti gangguan absorpsi, perdarahan kronis, atau infeksi malaria. Selain beberapa faktor yang sudah banyak dikaji tersebut, beberapa tahun terakhir, kemungkinan faktor lingkungan, yaitu pajanan bahan toksik, salah satunya adalah timbal, sebagai penyebab atau faktor risiko kejadian anemia juga banyak diteliti.⁵

Penelitian pada Ibu hamil di kabupaten Brebes, salah satu kabupaten dengan AKI tertinggi di Jawa Tengah, menunjukkan tingginya kadar timbal dalam darah pada Ibu hamil di wilayah tersebut, yaitu rata-rata mencapai $42,4 \pm 19,76 \mu\text{g/dL}$. Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 86 subjek penelitian, hanya ada satu subjek yang kadar timbal darahnya di bawah $5 \mu\text{g/dL}$, batas atas timbal darah menurut *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC). Adapun sumber pajanan timbal diduga dari makanan, terutama ikan laut yang terkontaminasi timbal, pajanan pestisida mengandung timbal, dan kebiasaan menggunakan koran sebagai pembungkus makanan.³⁴ Masih di lokasi yang sama (kabupaten Brebes), hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa Ibu hamil dengan kadar timbal darah ‘tinggi’ berisiko 1,9 kali untuk jumlah eritrositnya ‘rendah’.²⁸ Dampak pajanan timbal terhadap sistem darah yang lain pada Ibu hamil, yaitu jumlah trombosit, juga pernah dikaji, meskipun hasilnya tidak menunjukkan adanya hubungan.⁵³

Penelitian pada petugas Stasiun Pengisian Bahanbakar Umum (SPBU) di kota Semarang menunjukkan bahwa terdapat korelasi negatif kadar timbal darah dengan kadar Hb ($p=0,014$; $r=-0,390$)³⁶, yang berarti semakin tinggi kadar timbal darah semakin rendah kadar Hb. Beberapa penelitian di luar negeri berhasil membuktikan dampak pajanan timbal terhadap kejadian anemia pada Ibu hamil. Penelitian pada Ibu hamil di Pakistan membuktikan adanya korelasi negatif kadar timbal darah dengan kadar Hb, *total iron binding capacity* (TIBC), kadar ferritin dan kadar zat besi serum.⁵⁴ Hasil penelitian di Yordania menunjukkan hasil yang berbeda, yaitu tidak terbukti ada korelasi antara kadar timbal darah dengan kadar Hb dan kadar zat besi serum pada Ibu hamil.⁵⁵ Penelitian di Taiwan pada populasi pekerja di industri yang menggunakan timbal sebagai bahan baku (pabrik baterai, bubuk timbal, peralatan elektronik) membuktikan bahwa pajanan timbal merupakan faktor risiko kejadian anemia.⁵⁶ Temuan ini konsisten dengan beberapa penelitian lain, seperti penelitian di Jepang⁵⁷ dan penelitian pada pekerja perusahaan gas petroleum di Nigeria.⁵⁸

Penjelasan teori (*biological plausibility*) tentang dampak pajanan timbal terhadap kejadian anemia dan parameter hematologi yang lain telah dibahas di bab sebelumnya (bab 3, sub bab 3.1.). Secara umum dapat dijelaskan bahwa pajanan timbal jangka lama (kronis) akan menghambat produksi Hb dengan mengganggu fungsi enzim (ALAD) pada saat sintesis heme dan menurunkan jumlah sel darah merah, sehingga meningkatkan risiko kejadian anemia. Pajanan timbal juga menyebabkan terjadinya gangguan absorpsi zat besi saluran cerna, sehingga terjadi defisiensi besi dan menyebabkan anemia. Anemia yang disebabkan pajanan timbal merupakan hasil dari terjadinya gangguan terhadap sistem biosintesis heme dan menurunnya masa hidup (*survival*) sel darah merah.⁵⁶

Terkait temuan hasil penelitian tentang dampak pajanan timbal terhadap kejadian anemia, penelitian pada populasi pekerja menunjukkan hasil yang lebih konsisten dibanding penelitian pada Ibu hamil. Hal ini kemungkinan berhubungan dengan lebih tingginya tingkat pajanan timbal pada kelompok pekerja dibanding pada Ibu hamil, selain itu faktor perancu (*confounding*) pada populasi Ibu hamil juga lebih banyak dan kompleks (multifaktorial). Faktor usia, fungsi metabolisme, faktor hormonal, asupan gizi, dan kondisi lain yang variatif/fluktuatif pada kondisi hamil merupakan faktor perancu yang harus diperhitungkan dalam analisis. Selain kajian teori yang sudah kuat, hubungan kausalitas tentang dampak pajanan timbal terhadap kejadian anemia juga dapat dibuktikan melalui pembuktian adanya hubungan dosis-respons (*dose-response relationship*). Penelitian Karita et.al., Yadav et al., dan Hsieh et. al. membuktikan adanya korelasi negatif kadar timbal darah dan kadar Hb, sehingga dapat disimpulkan bahwa semakin tinggi kadar timbal darah semakin rendah kadar Hb.^{56,57,59} Penelitian pada pekerja di industri peleburan timah di kabupaten Tegal mendapatkan hasil adanya korelasi negatif kadar timbal darah dengan kadar albumin serum⁶⁰ dan jumlah lekosit.⁶¹ Albumin merupakan salah satu protein utama dalam darah yang memiliki banyak fungsi antara lain pengatur tekanan osmotik dalam darah, jika keseimbangan albumin terganggu maka akan berpotensi menyebabkan terjadinya

kebocoran cairan dari dalam pembuluh darah ke jaringan sekitar sehingga menyebabkan pembengkakan.⁶² Temuan ini sesuai dengan penelitian pada pekerja pertambangan Zinc dan timbal di Polandia.⁶³ Penelitian lain yang pernah kami lakukan adalah tentang dampak pajanan timbal terhadap gangguan fungsi tiroid pada WUS di perkampungan usaha kecil dan menengah kabupaten Tegal, dan terbukti bahwa WUS dengan kadar timbal darah kategori ‘tinggi’ berisiko hampir 12 kali untuk mengalami hipotiroidisme (kadar TSHs $\geq 4,5\mu\text{IU/ml}$).⁶⁴ Timbal merupakan salah satu logam berat yang tergolong sebagai *endocrine disrupting chemicals* (EDCs),⁶⁵ yaitu bahan toksik yang dapat mengganggu proses sintesis, sekresi, transport, pengikatan, atau eliminasi hormon tiroid dalam tubuh.⁶⁶

Berdasarkan kajian epidemiologi, pembuktian hubungan waktu (*temporality*) antara pajanan timbal dengan luaran, yaitu kadar Hb atau kejadian anemia, penelitian yang sudah dilakukan belum dapat membuktikan hubungan waktu tersebut, karena semuanya menggunakan pendekatan *cross-sectional*, yaitu pengukuran pajanan timbal dan kadar Hb atau kejadian anemia dilakukan pada saat yang relatif bersamaan. Namun, dengan banyaknya hasil penelitian yang telah membuktikan sifat hematotoksik dari timbal tersebut, bahkan sebuah kajian (*a review*) tentang dampak pajanan timbal terhadap kejadian anemia sudah terbit di tahun 1966⁶⁷, dalam upaya mengatasi permasalahan anemia pada Ibu hamil, selain program suplementasi asam folat dan zat besi yang selama ini berjalan, permasalahan adanya risiko pajanan timbal ini memerlukan perhatian dari seluruh pengambil/penentu kebijakan.

Selain dampak terhadap sistem darah, terutama terkait anemia, masalah pajanan timbal yang juga memerlukan perhatian adalah dampaknya terhadap kejadian GH/PE. Bukti-bukti ilmiah tentang hubungan positif antara kadar timbal darah dengan kejadian GH/PE dan didukung oleh penjelasan patofisiologi yang baik, semakin menambah keyakinan bahwa bahwa pajanan timbal dapat menjadi faktor yang berkontribusi terhadap komplikasi kehamilan ini. Secara teori, patofisiologi terjadinya GH/PE masih belum pasti

dan multifaktor. Beberapa ahli mengaitkan dengan proses pembentukan plasenta yang tidak normal disebabkan invasi trophoblast yang rusak dan terjadinya gangguan *remodelling* arteri spiralis di uterus, yang mengakibatkan adaptasi yang buruk sirkulasi utero-plasenta. Gangguan sirkulasi darah utero-plasenta ini menyebabkan terjadinya hipoksia, fluktuasi gradien oksigen, perubahan kapasitas antioksidan, terjadinya stress oksidatif, peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) dan penurunan ketersediaan/bioavailabilitas NO. Mekanisme lain adalah terjadinya hambatan yang progresif terhadap *placental endothelial nitric oxide synthase* (eNOS) karena stress oksidatif. Kekurangan oksigen di plasenta (hipoksia plasenta) menyebabkan terjadinya reaksi inflamasi, gangguan keseimbangan faktor angiogenik, dan memicu terjadinya agregasi trombosit, yang semuanya menyebabkan terjadinya gangguan fungsi endotel dan muncul manifestasi klinis GH/PE, seperti hipertensi dan proteinuria.^{46,47} Patogenesis terjadinya GH/PE akibat pajanan timbal sudah disampaikan di bab 3 sub bab 3.2, dengan fokus kajian terutama dikaitkan dengan terjadinya peningkatan ROS yang memicu stress oksidatif dan menyebabkan terjadinya disfungsi endotel serta peningkatan tekanan darah. Peningkatan ROS juga menyebabkan fungsi NO sebagai vasodilator terganggu, dan terjadi peningkatan tekanan darah arteri.⁶⁸

Permasalahan pajanan timbal yang memicu terjadinya GH/PE pada Ibu hamil juga terjadi di Indonesia. Penelitian kasus kontrol di Brebes pada tahun 2019 mendapatkan data tingginya kadar timbal darah pada Ibu hamil di wilayah tersebut, yaitu nilai mediannya mencapai 40,20 $\mu\text{g/dL}$ (15,50-89,20 $\mu\text{g/dL}$) pada kelompok kasus (Ibu hamil dengan GH/PE) dan 32,75 $\mu\text{g/dL}$ (3,60-42,80 $\mu\text{g/dL}$) pada kelompok kontrol (Ibu hamil normotensi). Hasil analisis dengan uji regresi logistik multivariat membuktikan bahwa usia Ibu $\geq 31,5$ tahun dan kadar timbal darah $\geq 35,15$ $\mu\text{g/dL}$ terbukti merupakan faktor risiko kejadian GH/PE.³⁷

Penelitian di Iran membuktikan bahwa kadar timbal darah tali pusat pada Ibu hamil dengan GH/PE lebih besar dibanding pada Ibu

hamil non GH/PE.⁶⁹ Masih di Iran, Bayat et al. membuktikan kadar timbal darah pada Ibu hamil dengan GH/PE lebih besar dibanding kontrol.¹⁸ Penelitian pada Ibu hamil di Amerika Serikat (AS) membuktikan pajanan timbal dalam dosis rendah pun terbukti meningkatkan tekanan darah. Hasil pemeriksaan kadar timbal darah tali pusat pada penelitian ini menunjukkan kadar yang masih rendah, jauh di bawah 5 µg/dL, batas atas kadar timbal darah pada Ibu hamil menurut CDC,²⁹ yaitu 0,66 µg/dL (95% CI *geometric mean*: 0,61-0,70 µg/dL). Penelitian di AS ini membuktikan, bahwa dengan memperhitungkan variabel yang berpotensi menjadi perancu, yaitu usia, ras, status hamil (primi atau multipara), kebiasaan merokok, BMI sebelum hamil, dan anemia, semakin tinggi kategori kadar timbal darah tali pusat (umbilicus) semakin besar risiko terjadinya GH/PE. Hasil penelitian ini juga membuktikan adanya hubungan dosis-respons, yaitu semakin tinggi kategori kadar timbal tali pusat semakin besar risiko terjadinya GH/PE.¹⁵

Aspek *temporality* dampak pajanan timbal terhadap kejadian GH/PE dapat dibuktikan pada penelitian di Perancis. Penelitian kohort yang melibatkan 1.017 Ibu hamil tersebut membuktikan, bahwa dengan memperhitungkan variabel umur, paritas, penambahan berat badan selama hamil, kebiasaan minum alkohol, kebiasaan merokok, dan suplementasi kalsium, kadar timbal darah di pertengahan kehamilan (trimester ke-2) merupakan faktor risiko kejadian GH/PE, dengan *adjusted-OR*=3,3 dan 95% CI=1,1-9,7.⁷⁰

Studi eksperimen pada binatang juga mendukung tentang kajian kausalitas dampak timbal terhadap kejadian GH/PE. Timbal terbukti meningkatkan kadar norepinefrin plasma dan menurunkan fungsi reseptor adrenergic di sel, sehingga memicu sistem saraf sympathetic dan meningkatkan respons vasokonstriksi pembuluh darah.⁷¹ Timbal juga mengganggu fungsi dari pompa Na/K-ATP-ase yang berperan menjaga keseimbangan kalsium intrseluler. Hal ini mengganggu keseimbangan sodium (Na) dan aktivitas perpindahan sodium/calcium, yang kemudian meningkatkan kalsium di dalam sel dan terjadi kontraktilitas sel-sel jaringan otot halus.¹²

Hasil penelitian pada Ibu hamil di kabupaten Brebes juga mendapatkan hasil yang menarik, yaitu adanya korelasi positif kadar timbal darah dengan indeks masa tubuh (IMT), dan IMT dengan tekanan darah sistolik (TDS) maupun tekanan darah diastolik (TDD).³⁷ Temuan ini mengisyaratkan bahwa pajanan timbal berpotensi meningkatkan BMI, dan peningkatan berat badan Ibu yang berlebihan selama kehamilan berpotensi meningkatkan risiko kejadian GH/PE. Hasil penelitian di Cina membuktikan adanya korelasi positif kadar timbal darah dan BMI pada wanita.⁷² Beberapa penelitian membuktikan bahwa peningkatan kategori IMT yang berlebihan (*overweight/obesitas*) pada Ibu hamil merupakan faktor risiko kejadian GH/PE.^{73,74} Penelitian kohort di Cina membuktikan bahwa Ibu hamil dengan peningkatan IMT > 10 kg/m² selama kehamilannya berisiko tiga kali untuk mengalami GH/PE dibanding Ibu hamil dengan peningkatan IMT < 5 kg/m².⁷⁵ Penelitian lain di Cina juga membuktikan bahwa Ibu hamil dengan penambahan berat badan yang berlebihan (*excessive gestational weight gain*) berisiko 2,3 kali untuk mengalami PE dibanding Ibu hamil dengan penambahan berat badan yang normal/adekuat.⁷⁶ Teori terbaru menjelaskan bahwa obesitas merupakan proses peradangan (inflamasi) kronis dan beberapa penelitian telah membuktikan adanya sel-sel imunitas yang tidak normal dan sitokin inflamasi pada wanita obese, seperti sel CD4 + sel T, makrofag, IL-6 dan TNF- α .^{77,78} Adanya proses inflamasi dan kerusakan endotel merupakan proses patologis yang mendasari terjadinya GH/PE. Penelitian Yuan et al. di Cina berhasil membuktikan aspek *temporality* bahwa penambahan berat badan selama kehamilan yang berlebihan merupakan faktor risiko kejadian GH/PE melalui pengukuran berat badan dan penambahan berat badan secara serial mulai akhir trimester pertama.⁷⁹

Kadar timbal darah meningkat selama kehamilan, terutama mulai umur kehamilan 24 minggu sampai saat melahirkan, karena adanya peningkatan absorpsi di saluran cerna dan peningkatan pembongkaran cadangan kalsium di tulang (*bone turn over*) pada periode ini.⁴² Pembongkaran cadangan kalsium tulang pada

kehamilan terjadi karena meningkatnya kebutuhan kalsium untuk mencukupi kebutuhan tumbuh-kembang dan mineralisasi jaringan tulang janin, sementara dalam proses tersebut timbal yang juga tersimpan di tulang akan ikut terbongkar, sehingga terjadi peningkatan kadarnya di dalam darah.⁸⁰ Sekitar 79% timbal dalam tulang akan termobilisasi selama kehamilan dan ditransfer ke janin melalui tali pusat. Asupan kalsium yang rendah (kurang dari 500 mg/hari) akan meningkatkan mobilisasi timbal tulang dan meningkatkan kadar timbal darah.⁸¹

Pajanan timbal pada Ibu hamil tidak hanya berdampak terhadap kesehatan Ibu, namun juga pada janin, bahkan anak yang dilahirkan. Hal ini terjadi karena timbal, seperti logam berat yang lain, dapat melintasi penghalang plasenta (*placental barrier*), masuk ke dalam sirkulasi darah janin dan berdampak negatif terhadap tumbuh-kembang janin.⁸² Terdeteksinya timbal dalam darah tali pusat yang berkorelasi dengan timbal darah Ibu membuktikan bahwa pajanan timbal sudah dimulai saat manusia masih dalam kandungan.¹² Penelitian di AS membuktikan, pajanan timbal dosis rendah (5-10 µg/dL) berhubungan dengan penurunan berat lahir bayi.⁸³ Penelitian di kabupaten Brebes mendapatkan hasil, kadar timbal tulang (*bone lead levels*) pada Ibu yang melahirkan bayi dengan berat badan < 2500 gram (BBLR) lebih rendah dibanding ibu yang melahirkan bayi dengan berat badan normal.⁸⁴ Penjelasan dari temuan penelitian ini adalah, saat hamil timbal tulang pada Ibu yang melahirkan BBLR lebih banyak yang dimobilisasi seiring dengan terbongkarnya kalsium tulang, sehingga kadar timbal tulang pasca bersalin lebih rendah dibanding kelompok Ibu yang melahirkan bayi dengan berat badan lahir normal. Hal ini kemungkinan disebabkan asupan kalsium yang kurang saat hamil, terutama pada kelompok Ibu yang melahirkan BBLR. Timbal tulang yang dimobilisasi saat hamil akan meningkatkan kadar timbal darah dan menyebabkan gangguan pertumbuhan janin.^{30,85,86}

Penelitian kohort di Korea Selatan menyimpulkan bahwa pajanan timbal saat hamil dan asupan zat besi yang tidak adekuat merupakan faktor risiko terjadinya gangguan perkembangan mental

(diukur menggunakan *mental development index*, MDI) pada anak usia 6 bulan (Shah-Kulkarni 2016). Temuan lain di AS membuktikan bahwa peningkatan kadar timbal darah pada Ibu saat hamil akan meningkatkan risiko terjadinya kegemukan dan obesitas pada anak yang dilahirkan di usia pra-sekolah.⁷² Penjelasan teori tentang temuan ini adalah saat dalam kandungan merupakan tahap kritis pertumbuhan berlebihan (obesitas) karena pertumbuhan sel yang cepat, terjadinya diferensiasi, pembentukan epigenome, dan pemrograman metabolik.⁸⁷ Selain itu, timbal yang merupakan EDCs, dan pajanan timbal pada Ibu hamil meningkatkan kadar insulin dan leptin pada anak baru lahir yang meningkatkan asupan makanan.⁸⁸

Dampak pajanan timbal pada Ibu terhadap anaknya dapat berlanjut sampai periode setelah melahirkan (*post-partum*), karena timbal juga terdeteksi di air susu Ibu (ASI). Penelitian pada Ibu menyusui di daerah pertanian kecamatan Sumowono, Kabupaten Semarang mendapatkan kadar timbal pada ASI adalah 11,55 µg/dL (1,9-75,0 µg/dL)⁸⁹, sedangkan penelitian di daerah pertanian kabupaten Brebes mendapatkan hasil kadar timbal ASI yang lebih tinggi, yaitu 32,06 µg/dL (17,0-75,0 µg/dL).⁹⁰ Perbedaan hasil ini kemungkinan terkait dengan risiko pajanan timbal yang lebih tinggi di wilayah Pantai Utara Jawa, selain karena tingkat penggunaan pestisida yang lebih tinggi di wilayah pertanian bawang merah kabupaten Brebes. Kedua temuan hasil penelitian ini, sangat jauh di atas hasil penelitian di Palestina yang mendapatkan hasil kadar timbal ASI sebesar 0,40 µg/dL (0,20-0,40 µg/dL),⁹¹ sementara WHO memberikan batas atas kadar timbal ASI sebesar 5,0 µg/dL.³⁸ Sehubungan dengan risiko pajanan timbal pada bayi melalui ASI, CDC mengeluarkan beberapa ketentuan, yaitu Ibu dengan kadar timbal darah <40 g/dL dapat memulai menyusui²⁹, sementara Ibu dengan kadar timbal dalam darah 40 g/dL harus menunda inisiasi menyusui; mereka harus memompa dan membuang ASI sampai kadar timbal dalam darah mereka turun di bawah 40 g/dL.²⁹ Bayi yang lahir dari ibu dengan kadar timbal darah tinggi (≥ 5 g/dL) harus

menjalani pemeriksaan saat lahir dan kemudian dipantau sesuai dengan jadwal (Tabel 4.1.).

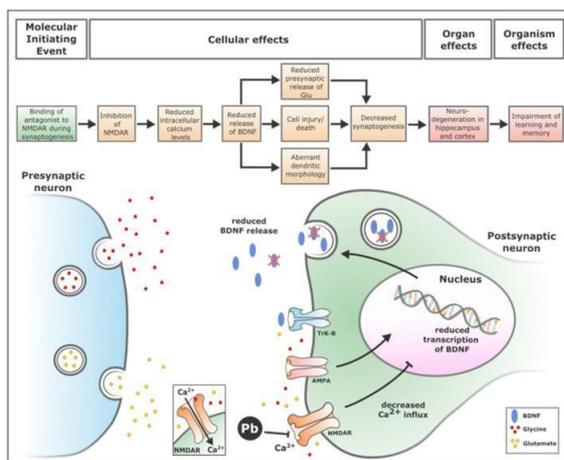
Tabel 4.1. Waktu yang direkomendasikan untuk pemeriksaan kadar timbal darah bayi berdasarkan hasil kadar timbal darah ibu saat hamil atau darah tali pusat.

Kadar timbal darah ibu ($\mu\text{g/dL}$)	Waktu pemeriksaan kadar timbal darah bayi
<5	Pada usia satu tahun dan dua tahun jika anak memiliki faktor risiko paparan timbal
5-24	Dalam satu bulan
25-44	Dalam dua minggu Dianjurkan untuk berkonsultasi dengan <i>Pediatric Environmental Health Specialty Unit</i> (PEHSU), ahli toksikologi medis, atau dokter yang berpengalaman dalam menangani peningkatan kadar timbal dalam darah.
≥ 45	Dalam 24 jam Dianjurkan untuk berkonsultasi dengan PEHSU, ahli toksikologi medis, atau dokter yang berpengalaman dalam mengelola peningkatan kadar timbal dalam darah

Selain penelitian pada Ibu hamil dan Ibu menyusui, penelitian tentang paparan timbal juga dilakukan pada subjek siswa SD. Penelitian pada siswa SD di daerah Pantura kabupaten Brebes mendapatkan hasil kadar timbal darah yang cukup tinggi yaitu reratanya mencapai $31,5 \mu\text{g/dL}$, nilai minimal-maksimal = $11,1 - 48,9 \mu\text{g/dL}$,⁹² dan terdapat kecenderungan bahwa prestasi belajar siswa dengan kadar timbal darah kategori ‘tinggi’ lebih rendah dibanding siswa dengan kadar timbal darah kategori ‘rendah’.⁹³ Timbal yang bersifat neurotoksik dapat menyebabkan penurunan kecerdasan atau skor *intelligence quotient* (IQ) dan menurunnya prestasi belajar.⁹⁴ Hasil kajian sistematis membuktikan bahwa paparan timbal meningkatkan risiko kejadian gangguan perkembangan anak yang disebut sebagai *attention deficit hyperactivity disorder* (ADHD).⁹⁵ Beberapa temuan penelitian ini

membuktikan bahwa pajanan timbal saat dalam kandungan sangat menentukan kualitas anak di masa mendatang.

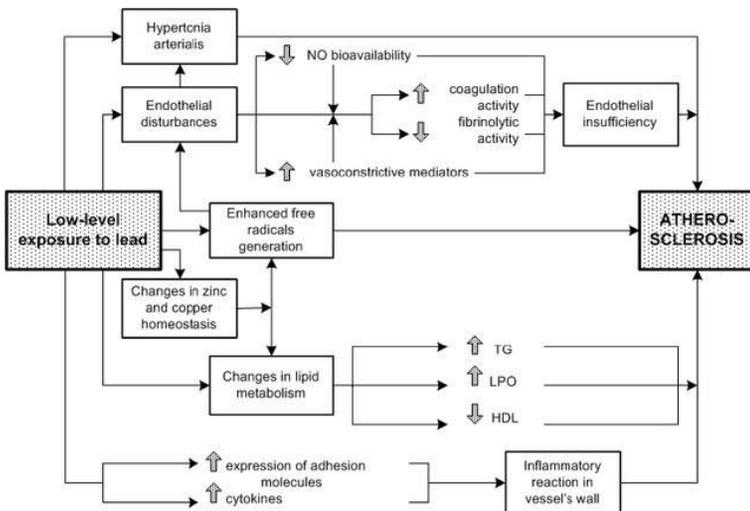
Penelitian di Kongo, pada anak usia 12-24 bulan membuktikan bahwa pajanan timbal pada anak terbukti mengganggu fungsi perkembangan saraf (*neurodevelopment*) dan perilaku anak.⁹⁶ Kajian teori tentang dampak pajanan timbal terhadap gangguan *neurodevelopment* adalah akibat adanya inhibisi (penghambatan) reseptor NMDA (*N-methyl-D-aspartate*) di sel saraf sehingga Ca yang masuk ke inti sel (*nucleus*) berkurang dan terjadi penurunan transkripsi BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*) yang menyebabkan degenerasi saraf di hipokampus dan korteks sehingga terjadi penurunan fungsi belajar dan memori (fungsi kognitif).⁹⁷ Visualisasi dari teori tersebut disajikan dalam Gambar 4.1. yang juga menjelaskan tentang dampak pajanan timbal mulai dari tingkat molekuler, sel, organ sampai tingkat manusia (dampak kesehatan).



Gambar 4.1. Patofisiologi gangguan fungsi kognitif akibat pajanan timbal di tingkat molekuler, sel, organ dan individu (manusia).⁹⁷

Dampak kesehatan lain akibat pajanan timbal juga memerlukan perhatian. Penelitian di Swedia membuktikan adanya hubungan kadar timbal darah dengan terbentuknya plak

aterosklerotik di arteri karotis terutama pada wanita post-menopause. Hasil ini semakin memperkuat dugaan peran pro-aterogenik dari timbal yang meningkatkan risiko terjadinya penyakit kardiovaskuler.⁹⁸ Hasil penelitian binatang membuktikan bahwa pajanan timbal dosis rendah menyebabkan perubahan metabolik, fungsional dan struktural pada dinding pembuluh darah yang mempercepat proses aterosklerosis.^{99,100} Beberapa perubahan pro-aterosklerotik akibat pajanan timbal, meliputi perubahan metabolisme lipid, disfungsi endotel, gangguan pada homeostasis logam esensial, serta peningkatan generasi radikal bebas, status prokoagulan, dan respons inflamasi disajikan pada Gambar 4.2.



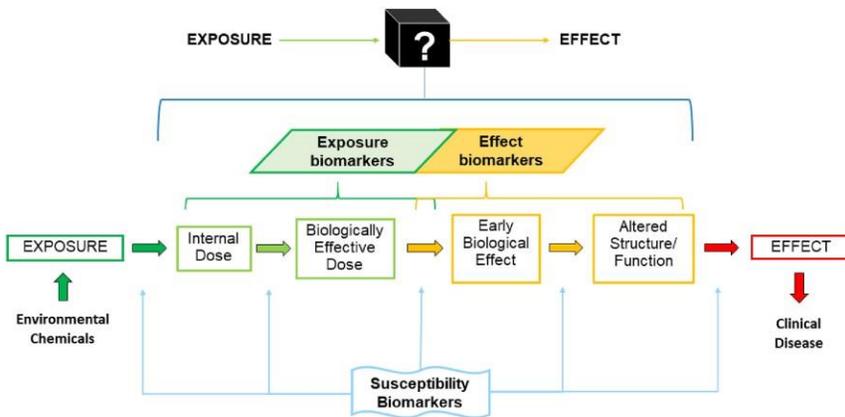
Gambar 4.2. Patofisiologi terjadinya aterosklerosis karena pajanan timbal.¹⁰¹

Penyebab tingginya permasalahan kesehatan masyarakat, termasuk Kesehatan Ibu dan Anak (KIA), di Indonesia, sangat kompleks dan bervariasi antara satu daerah dengan daerah lainnya, sehingga upaya mengatasi permasalahan tersebut juga seharusnya berbeda antar daerah (*local specific*). Salah satu faktor yang perlu mendapatkan perhatian program untuk mengatasi berbagai permasalahan kesehatan tersebut, adalah faktor lingkungan. Selama

ini perbaikan kondisi lingkungan sudah mendapatkan prioritas dalam berbagai program penanggulangan masalah kesehatan, terutama yang terkait dengan penyakit menular/infeksi seperti diare, infeksi saluran pernafasan (pneumonia), tuberkulosis paru, dan sebagainya. Terkait dengan hal tersebut, maka program yang dilakukan selama ini lebih fokus kepada perbaikan sanitasi dasar, seperti ketersediaan air bersih, jamban, lingkungan fisik rumah, dan sebagainya. Berdasarkan beberapa penelitian yang telah kami lakukan, kemungkinan adanya *Xenobiotics*, yaitu senyawa asing yang masuk ke dalam tubuh¹⁰² sebagai ‘penyebab’ atau faktor risiko terjadinya permasalahan kesehatan Ibu dan Anak sudah terbukti. Selain timbal, senyawa toksik yang juga terbukti menyebabkan permasalahan kesehatan Ibu dan Anak di Indonesia adalah pestisida, yang menyebabkan terjadinya gangguan fungsi tiroid pada Ibu.¹⁰³ maupun anak,¹⁰⁴ kejadian stunting,¹⁰⁵ dan terjadinya BBLR.¹⁰⁶

Kajian atau penelitian tentang kemungkinan pajanan bahan toksik di lingkungan sebagai faktor risiko permasalahan kesehatan, termasuk kesehatan Ibu, di Indonesia relatif masih jarang dilakukan. Kegiatan monitoring rutin/surveilans atau studi yang berkesinambungan tentang permasalahan ini perlu dilakukan, seperti di Amerika Serikat (AS), melaksanakan kegiatan *Tracking Health Related to Environmental Exposures (THREE) Study*.¹⁵ Kegiatan seperti ini akan memberikan informasi dini tentang kemungkinan adanya faktor risiko lingkungan dari permasalahan kesehatan di masyarakat, meskipun dalam pelaksanaannya memerlukan dukungan dana dan sarana prasarana yang memadai, antara lain laboratorium pendukung. Pemeriksaan parameter lingkungan atau biomarker dari sediaan darah/serum, urin, feses atau bahkan jaringan tubuh di satu sisi memerlukan teknologi yang mahal, namun di sisi lain dapat memberikan informasi yang lebih akurat (valid) terkait adanya risiko pajanan bahan toksik dan dampak atau efeknya terhadap kesehatan. Gambar 4.3. menjelaskan tentang konsep analisis jalur dampak pajanan bahan toksik lingkungan terhadap terjadinya penyakit (gangguan kesehatan).

Biomarker pajanan (*exposure biomarkers*) mengukur dosis bahan toksik yang diserap atau diekskresikan (*internal dose*) dan dosis aktif pada organ/jaringan target (*biologically effective dose*). Biomarker efek/dampak (*effect biomarker*) mengukur respons awal di tingkat molekuler atau biokimia/seluler di jaringan target maupun non-target (*early biological effect*), perubahan fungsi dan struktur sel atau jaringan sasaran (*altered structure/function*), atau efek klinis (penyakit/gangguan kesehatan) yang timbul. Beberapa biomarker tersebut akan membantu untuk mengidentifikasi permasalahan kesehatan/penyakit pada individu yang diduga akibat pajanan bahan toksik lingkungan.⁹⁷



Gambar 4.3. Konsep Analisis Jalur Pajanan Bahan Toksik Lingkungan dan Kejadian Penyakit.⁹⁷

Sehubungan dengan hasil kajian ini, yaitu adanya risiko pajanan bahan toksik di lingkungan, khususnya timbal, terhadap kejadian anemia dan GH/PE pada Ibu hamil, upaya atau kebijakan yang akan dikembangkan untuk menurunkan angka kematian Ibu (AKI) di Indonesia perlu memasukkan kebijakan untuk mengurangi tingkat pajanan bahan toksik tersebut. Untuk menjelaskan dampak pajanan bahan toksik di lingkungan terhadap kesehatan masyarakat, Achmadi mengembangkan teori simpul, yang terdiri dari 4 simpul,

yaitu 1) sumber (bahan toksik), 2) keberadaan bahan toksik di lingkungan (air, udara, tanah, makanan/minuman), 3) keberadaan bahan toksik dalam tubuh manusia (darah/serum, air seni, feses, rambut/kuku), dan 4) dampak kesehatan.¹⁰⁷ Sebagai ilustrasi berikut disajikan gambar teori simpul tentang dampak pajanan timbal terhadap kesehatan Ibu (hamil).



Gambar 4.4. Teori Simpul dampak pajanan timbal terhadap kesehatan.

Berdasarkan teori simpul, upaya pengendalian dampak pejanan timbal terhadap kesehatan adalah bila dapat dilakukan pengendalian di:

1. Simpul 1: yaitu dengan mengurangi penggunaan timbal di sumber pajanan, misalnya dengan tidak lagi menggunakan timbal sebagai bahan baku dalam produksi berbagai barang/produk kebutuhan manusia (peralatan elektronik, cat, kosmetik, baterai/aki, BBM, dan lain-lain). Salah satu upaya yang sudah dilakukan adalah, sejak tahun 2006 Pertamina tidak lagi menggunakan timbal sebagai aditif untuk menaikkan nilai oktan dari bahan bakar minyak yang diproduksi. Upaya ini akan mengurangi kadar timbal di lingkungan udara dan menurunkan risiko pajanan timbal lewat inhalasi pada manusia. Upaya lain yang dapat dilakukan adalah mengurangi penggunaan material logam, termasuk timbal, sebagai bahan baku dalam produksi/industri elektronik, perlengkapan kendaraan bermotor, dan lain-lain. Untuk pengendalian di simpul 1

ini, peran pemerintah selaku pengampu kebijakan sangat krusial. Mengembangkan peraturan tentang pembatasan atau bahkan melarang penggunaan timbal dalam produksi BBM, kosmetik, perpipaan, peralatan elektronik, dan sebagainya perlu dilakukan dan diterapkan dengan tegas. Namun, hal ini tidak mudah dilakukan karena harus ada alternatif bahan baku pengganti yang tentunya memerlukan pengembangan teknologi dan butuh waktu panjang. Bila upaya pengendalian di Simpul 1 belum berjalan optimal, pengendalian dapat dilakukan di Simpul 2.

2. Simpul 2: yaitu dengan mengurangi atau bila memungkinkan menghilangkan timbal di lingkungan air, tanah, makanan/minuman atau produk-produk pertanian (sayuran, buah-buahan, dan lain-lain). Beberapa teknologi telah dikembangkan untuk mengurangi/menghilangkan timbal di tanah,¹⁰⁸⁻¹¹⁰ atau di air tanah atau air minum.^{111,112}

3. Simpul 3: upaya mengurangi risiko pajanan timbal dari lingkungan kepada manusia yang paling ideal adalah bila dilakukan di simpul 1, simpul 2. Namun, bila upaya di kedua simpul tersebut kurang optimal, maka upaya selanjutnya adalah upaya pencegahan atau mengurangi risiko pajanan pada simpul ke-3 (manusia), antara lain dengan mengubah/memperbaiki perilaku, misalnya dengan tidak mengonsumsi makanan/minuman yang terbukti mengandung timbal; penggunaan alat pelindung diri (APD), seperti masker dan sarung tangan dengan benar, pada ibu yang pekerjaannya berisiko terpajan timbal (misalnya Ibu yang bekerja di industri batere/aki, petani dengan risiko pajanan pestisida); tidak menggunakan kosmetik yang mengandung timbal; tidak menggunakan pipa saluran air yang mengandung timbal; dan lain-lain. Usaha lain yang dapat dilakukan di simpul ke-3 ini, adalah ketika timbal sudah masuk ke dalam tubuh, bagaimana menekan/mengurangi penyerapannya di saluran cerna, agar kadar timbal di dalam darah khususnya, tidak meningkat, yaitu dengan menggunakan *chelating agents*. *Chelating agents* adalah senyawa organik atau anorganik yang mampu mengikat ion logam untuk membentuk struktur seperti cincin yang disebut sebagai '*chelates*'.¹¹³ Untuk menurunkan

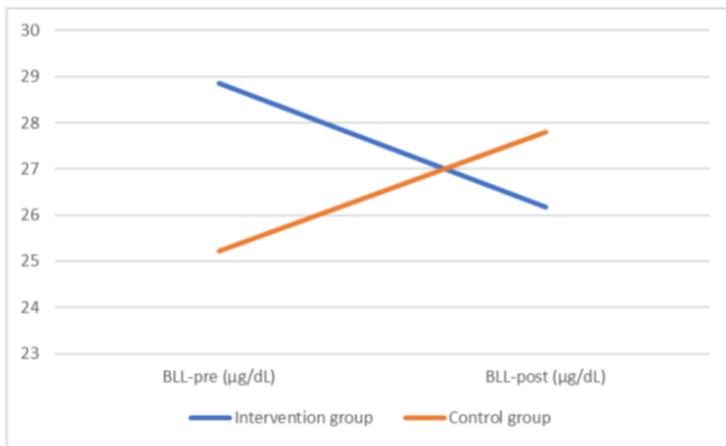
tingkat penyerapan timbal di saluran cerna, salah satu *chelating* yang sering digunakan adalah kalsium.¹¹⁴ Pemberian kalsium oral dosis tinggi (1000-1300 mg) akan mengganggu penyerapan timbal dalam saluran cerna sehingga dapat menurunkan dosis pajanan sehingga kadar timbal dalam darah juga menurun.⁸⁰ Bahasan lebih mendalam tentang suplementasi kalsium dan dampaknya untuk menurunkan kadar timbal darah dan mencegah gangguan kesehatan Ibu dibahas di dalam sub-bab tersendiri.

4. Simpul 4: upaya mengatasi permasalahan kesehatan akibat pajanan bahan toksik lingkungan di simpul ke-4 tentunya tidak dianjurkan, karena dampak kesehatan (penyakit) sudah muncul, sehingga upaya yang dilakukan adalah kuratif (pengobatan).

4.2. Suplementasi kalsium sebagai upaya pencegahan dampak kesehatan akibat pajanan timbal pada Ibu

Secara fisiologis, kebutuhan kalsium sangat meningkat selama kehamilan dan menyusui, yaitu untuk memenuhi kebutuhan janin/bayi yang sedang tumbuh dan berkembang, terutama untuk fungsi mineralisasi dan pertumbuhan tulang.¹¹⁵ Homeostasis/keseimbangan kalsium Ibu dipertahankan dengan mengontrol penyerapan kalsium di saluran cerna, ekskresi kalsium melalui ginjal, dan mobilisasi simpanan mineral di tulang.¹¹⁶ Peran kalsium dari makanan dan kecukupan mineral terkait perubahan tulang pada masa kehamilan dan menyusui masih kontroversial, namun dianjurkan agar ibu hamil dan menyusui mengkonsumsi 1.000-1.300 mg kalsium per hari, tergantung pada usia mereka.¹¹⁷ Sehubungan dengan dampak pajanan timbal terhadap kesehatan Ibu, tingkat asupan kalsium kurang terbukti meningkatkan penyerapan timbal dan retensinya di tulang.¹¹⁸ Timbal bersaing dengan kalsium di tempat pengikatan kalsium dan selanjutnya dapat mengubah fungsi protein dan homeostasis kalsium.¹¹⁹ Bukti menunjukkan bahwa diet rendah kalsium dan vitamin D merupakan faktor risiko peningkatan kadar timbal tulang.¹²⁰ Asupan susu yang cukup selama kehamilan juga dikaitkan dengan kadar timbal darah Ibu dan tali

pusat yang rendah pada wanita setelah melahirkan.¹²¹ Penelitian RCT di Meksiko membuktikan bahwa suplementasi kalsium 1200 mg pada Ibu hamil mulai trimester pertama dapat menurunkan kadar timbal darah Ibu di trimester dua dan tiga, dengan rerata penurunan mencapai 11%.⁸⁰ Penelitian pada Ibu hamil di kabupaten Brebes menunjukkan bahwa pemberian kalsium 1000 mg selama 2 bulan dapat menurunkan kadar timbal, dengan rerata penurunan sebesar $6,5 \pm 12,23 \mu\text{g/dL}$ pada kelompok perlakuan, sementara di kelompok kontrol justru terjadi peningkatan, sebesar $2,9 \pm 5,11 \mu\text{g/dL}$, dan dari uji *Mann-Whitney* didapatkan nilai- $p=0,001$.¹²² (Gambar 4.5.).



Gambar 4.5. Perbedaan penurunan kadar timbal darah (*Blood Lead Level/BLL*) pada ibu hamil antara kelompok intervensi dan kontrol.¹²²

Hasil-hasil penelitian yang sudah dilakukan semakin menambah keyakinan bahwa program suplementasi kalsium pada Ibu hamil, terutama di daerah dengan risiko pajanan timbal tinggi, perlu mendapatkan perhatian dan menjadi skala prioritas, selain suplementasi zat besi dan asam folat. Deteksi dini kadar timbal darah pada Ibu hamil trimester 1 bahkan untuk calon Ibu juga perlu mendapatkan prioritas, karena upaya pencegahan pajanan timbal sejak dini (sebelum hamil) akan memberikan hasil yang jauh lebih baik, terutama terkait tujuan menurunkan AKI. WHO sudah

mengembangkan pedoman intervensi gizi untuk anak, Ibu hamil dan Ibu menyusui yang berisiko terpajan timbal (Tabel 4.2.)

Tabel 4.2. Intervensi gizi pada anak, Ibu hamil dan Ibu menyusui yang terpajan timbal.³⁸

No.	Rekomendasi	Kekuatan rekomendasi (Bukti dukungan empiris)
Anak ≤ 10 tahun		
1	Untuk anak dengan kadar timbal darah $\geq 5 \mu\text{g/dL}$, dan asupan kalsium kurang, perlu suplementasi kalsium <u>Catatan:</u> Dosis yang diberikan harus cukup untuk memastikan bahwa tingkat asupan kalsium sesuai dengan standard nilai asupan gizi	Kuat (<i>kurang</i>)
2	Untuk anak dengan kadar timbal darah $\geq 5 \mu\text{g/dL}$, dengan defisiensi zat besi, perlu suplementasi zat besi <u>Catatan:</u> dosis suplementasi sesuai dengan pedoman WHO	Kuat (<i>kurang</i>)
Ibu hamil		
1	Ibu hamil dengan kadar timbal darah $\geq 5 \mu\text{g/dL}$ dan asupan kalsium kurang, perlu suplementasi kalsium <u>Catatan:</u> dosis suplementasi harus mencukupi kebutuhan asupan kalsium untuk ibu hamil (sesuai dengan pedoman WHO/FAO) dan diberikan segera setelah kehamilan terdeteksi	Kuat (<i>cukup baik</i>)
Ibu menyusui		
1	Suplementasi kalsium disarankan pada Ibu menyusui dengan kadar timbal darah $\geq 5 \mu\text{g/dL}$ dan diberikan selama fase menyusui.	Kondisional (<i>cukup baik</i>)

Selain WHO, the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) juga merekomendasikan suplementasi kalsium dan zat besi pada Ibu hamil atau Ibu menyusui dengan kadar timbal darah $\geq 5 \mu\text{g/dL}$.³⁰ Asupan asam folat yang cukup juga bermanfaat untuk mencegah dampak negatif pajanan timbal Ibu hamil terhadap janin atau anak yang dilahirkannya.⁷² Berdasarkan bukti-bukti empiris (hasil penelitian) yang sudah dilakukan, konseling gizi dengan mempromosikan keragaman diet dan kombinasi makanan yang meningkatkan penyerapan kalsium dan zat besi merupakan salah satu solusi yang dapat dilakukan. Upaya ini harus dikombinasikan dengan konseling untuk mengurangi

pajanan timbal, terutama pada Ibu hamil saat melakukan pemeriksaan kehamilan, atau bahkan kepada para calon Ibu. Sehubungan dengan adanya persaingan dalam penyerapan di saluran cerna antara kalsium dan zat besi, waktu untuk mengkonsumsi dari kedua jenis suplemen tersebut juga harus pada waktu yang berbeda, agar hasilnya optimal.

Bab 5. Rangkuman dan rekomendasi kebijakan

Angka kematian Ibu (AKI) di Indonesia masih tinggi, yaitu mencapai 305/100.000 kelahiran hidup, dan merupakan nomor dua tertinggi di kawasan ASEAN. Anemia pada Ibu hamil dan GH/PE merupakan dua penyebab utama tingginya AKI di Indonesia. Selain masalah asupan gizi yang kurang untuk kejadian anemia, maupun faktor etiologi/risiko GH/PE yang masih belum pasti, adanya peran lingkungan, yaitu pajanan timbal dari lingkungan patut diduga berkontribusi terhadap kedua permasalahan kesehatan pada Ibu tersebut. Berdasarkan uraian di Bab 1 sampai dengan Bab 4 dapat disimpulkan bahwa pajanan timbal pada Ibu mempunyai kontribusi terhadap tingginya AKI, melalui perannya sebagai faktor risiko kejadian anemia dan GH/PE. Mekanisme/patofisiologinya terjadinya anemia akibat pajanan timbal adalah sebagai berikut:

1. Menghambat sintesis hemoglobin (Hb), melalui jalur gangguan terhadap aktivitas enzim delta-aminolevulinic acid dehydratase (ALAD) yang berperan dalam sintesis heme;
2. Terjadinya gangguan penyerapan zat besi, yang merupakan bahan baku dalam sintesis Hb, di saluran cerna;
3. Terjadinya stress oksidatif yang ditandai dengan pelepasan reactive oxygen species (ROS) sehingga terjadi gangguan terhadap metabolisme zat besi;

Sedangkan penjelasan patofisiologi terjadinya GH/PE akibat pajanan timbal, adalah sebagai berikut:

1. Terjadinya stress oksidatif (peningkatan ROS) yang menyebabkan terjadinya disfungsi endotel dan peningkatan tekanan darah;
2. Gangguan terhadap fungsi nitric oxide (NO) yang merupakan vasodilator;
3. Rangsangan terhadap system saraf simpatis melalui peningkatan norepinefrin plasma dan penurunan regulasi reseptor β -adrenergik di sel.

Kajian tentang dampak pajanan timbal terhadap kesehatan Ibu ini diharapkan dapat membuka wawasan kita, bahwa ada kemungkinan adanya peran timbal terhadap tingginya AKI di Indonesia.

Sehubungan dengan temuan hasil penelitian tentang adanya potensi timbal sebagai faktor risiko kejadian anemia dan GH/PE pada Ibu, diperlukan upaya untuk mengatasinya, yaitu:

1. Upaya terbaik adalah dengan mengurangi penggunaan timbal dalam proses produksi atau sebagai bahan baku di berbagai kegiatan industri (industri elektronik, otomotif, perpipaan, cat, peralatan rumah-tangga, dan lain-lain). Namun penerapan solusi ini tidak mudah, karena diperlukan pengembangan teknologi baru yang perlu ujicoba dan waktu untuk penerapannya
2. Mengurangi kadar timbal di lingkungan (air, udara, tanah, makanan), misalnya dengan remediasi
3. Sebagai upaya pencegahan dan deteksi dini, pemeriksaan kadar timbal darah pada para calon Ibu atau Ibu hamil trimester 1 direkomendasikan, karena bila terdeteksi kadar timbal darahnya tinggi, upaya menurunkan kadar timbal darah dapat dilakukan seawal mungkin, sehingga dampak negatif terhadap proses kehamilan maupun kualitas tumbuh-kembang janin dapat dicegah
4. Bila rekomendasi ke-3 belum dapat dilaksanakan, pemberian chelating-agent, yaitu dengan suplementasi kalsium dosis tinggi (1200 mg/hari) selama kehamilan merupakan pilihan terakhir yang dapat dilakukan, tentunya dikombinasikan dengan program suplementasi tablet besi (Fe) yang selama ini sudah berjalan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Filippi V, Chou D, Ronsmans C, Graham W, Say L. Levels and Causes of Maternal Mortality and Morbidity. In: Black R, Laxminarayan R, Temmerman M, Walker N, eds. *Reproductive, Maternal, Newborn, and Child Health*. 3rd ed. The World Bank; 2016:51-70.
2. World Health Organization. *Trends in Maternal Mortality 2000 To 2017*. World Health Organization; 2019.
3. Say L, Chou D, Gemmill A, et al. Global Causes of Maternal Death: A WHO Systematic Analysis. *Lancet Glob Heal*. 2014;2:e323-333. [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(14\)70227-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70227-X)
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. Preeclampsia and high blood pressure during pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists. Published 2020. <https://www.acog.org/womens-health/faqs/preeclampsia-and-high-blood-pressure-during-pregnancy>
5. Frass KA. Postpartum hemorrhage is related to the hemoglobin levels at labor: Observational study. *Alexandria J Med*. 2015;51(4):333-337.
6. Kavle JA, Stoltzfus RJ, Witter F, Tielsch JM, Khalfan SS, Caulfield LE. Association between anaemia during pregnancy and blood loss at and after delivery among women with vaginal births in Pemba Island, Zanzibar, Tanzania. *J Heal Popul Nutr*. 2008;26(2):232-240.
7. Jaleel R, Khan A. Severe anemia and adverse pregnancy outcome. *J Surg Pakistan*. 2008;13(4):147-150.
8. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Anemia in pregnancy. *ACOG Pract Bull*. 2008;112(1):201-207. doi:10.1097/AOG.0b013e3181809c0d
9. Figueiredo ACMG, Gomes-Filho IS, Silva RB, et al. Maternal anemia and low birth weight: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2018;10(5):1-17.
10. Upadhyay RP, Naik G, Choudhary TS, et al. Cognitive and motor outcomes in children born low birth weight: A systematic review and meta-analysis of studies from South Asia. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):1-15.

11. World Health Organization. *WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-Eclampsia and Eclampsia*. WHO Press; 2011.
12. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *Toxicological Profile for Lead*. Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2020. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp13.pdf>
13. Alengebawy A, Abdelkhalek ST, Qureshi SR, Wang M. Heavy Metals and Pesticides Toxicity anAgricultural Soil and Plants : Ecological Risks and Human Health Implications. *Toxics*. 2021;9(3):1-33.
14. Kementerian pertanian Republik Indonesia. Pencemaran Bahan Agrokimia Perlu Diwaspadai. *War Penelit dan Pengemb Pertan Indones*. 2003;25(6):13-14.
15. Wells EM, Navas-Acien A, Herbstman JB, et al. Low-level lead exposure and elevations in blood pressure during pregnancy. *Environ Health Perspect*. 2011;119(5):664-669.
16. Słota M, Wąsik M, Stołtny T, Machoń-Grecka A, Kasperczyk S. Effects of environmental and occupational lead toxicity and its association with iron metabolism. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2022;434:1-11.
17. Asadauskaite R, Naginiene R, Abdrachmanovas O. δ -Aminolevulinic acid dehydratase in blood as a biomarker for low-level lead exposure. In: *Book of Abstracts of The 14th Symposium on Environmental Pollution and Its Impact on Life in The Mediterranean Region with Focus on Environment and Health*. Junta De Andalucia; 2007:122-123.
18. Bayat F, Akbari SAA, Dabirioskoei A, Nasiri M, Mellati A. The relationship between blood lead level and preeclampsia. *Electron Physician*. 2016;8(12):3450-3455.
19. Lopes ACBA, Peixe TS, Mesas AE, Paoliello MMB. *Lead Exposure and Oxidative Stress: A Systematic Review*. Vol 236. Springer, Cham; 2016.
20. Touyz RM, Rios FJ, Alves-Lopes R, Neves KB, Camargo LL, Montezano AC. Oxidative Stress: A Unifying Paradigm in Hypertension. *Can J Cardiol*. 2020;36(5):659-670.
21. Rodrigo R, Brito R, González J. Oxidative Stress and Essential Hypertension. In: Salazar-Sanch, Es L, eds. *Update on Essential*

- Hypertension*. IntechOpen; 2016:27-47. doi:10.5772/64079
22. ASEANstats. ASEAN Maternal Mortality Rate: ASEAN Statistical Yearbook 2015.
 23. Bappenas. *Roadmap of SDGs Indonesia : A Hihglight*. Bappenas; 2019. [https://www.unicef.org/indonesia/media/1626/file/Roadmap of SDGs.pdf](https://www.unicef.org/indonesia/media/1626/file/Roadmap%20of%20SDGs.pdf)
 24. Daga G. *Reducing Maternal Mortality in Indonesia of Post Modern Era*. PT. Strategic Asia; 2013.
 25. Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah. *Profil Kesehatan Provinsi Jawa Tengah Tahun 2019*. Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah; 2020.
 26. Badan Perencanaan Pembangunan Penelitian dan Pengembangan Daerah Kabupaten Brebes. *Analisis Situasi Ibu Dan Anak (ASIA) Kabupaten Brebes Tahun 2018*. Badan Perencanaan Pembangunan Penelitian dan Pengembangan Daerah Kabupaten Brebes; 2018.
 27. Dinas Kesehatan Kabupaten Brebes. *Laporan Tahunan Dinas Kesehatan Kabupaten Brebes Tahun 2021*.; 2022.
 28. Juliana C, Nurjazuli, Suhartono. Hubungan kadar Timbal dalam darah dengan jumlah eritrosit, MCV dan MCH pada Ibu Hamil di daerah Pantai. *Higiene*. 2017;3(3):161-168.
 29. Centers for Disease Control and Prevention. *Guidelines for The Identification and Management of Lead Exposure in Pregnant and Lactating Women*. (Ettinger A, Wengrovitz A, eds.). U.S. Department of Health and Human Services; 2010.
 30. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Lead Screening During Pregnancy and Lactation. *Am Coll Obstet Gynecol*. 2012;(533):1-5.
 31. Hananingtyas I. Studi Pencemaran Kandungan Logam Berat Timbal (Pb) dan Kadmium (Cd) pada Ikan Tongkol (*Euthynnus sp.*) di Pantai Utara Jawa. *Biotropic J Trop Biol*. 2017;1(2):41-50.
 32. Hartini E. Kadar Plumbum (Pb) Dalam Umbi Bawang Merah di Kecamatan Kersana Kabupaten Brebes. *J Visikes*. 2011;10(1):69-75.
 33. Haryanto B. Lead Exposure from Battery Recycling in Indonesia. *Rev Environ Health*. 2016;31(1):187-190. <http://dx.doi.org/10.1515/reveh-2015-0036>

34. Sakina NA, Suhartono S, Dewanti NAY. Blood Lead Levels in Pregnant Women and the Source of Exposure in Northern Coastal Area of Brebes Regency. *J Public Heal Trop Coast Reg.* 2018;1(1):1-7.
35. Suhartono S, Budiyo B, Kartini A. *Kadar Pb Dalam Darah Dan Fungsi Tiroid Pada Ibu Hamil Di Daerah Pantai Kabupaten Brebes. Laporan Penelitian.*; 2016.
36. Mifbakhuddin, Wahyuningsih NE, Suhartono. Hubungan Kadar Pb Dalam Darah Dengan Profil Darah Pada Petugas Operator Stasiun Pengisian Bahan Bakar Umum di Kota Semarang Timur. *J Kesehat Lingkungan Indones.* 2007;6(1):6-12.
37. Suhartono S, Kartini A, Budiyo B, Darundiati YH. The Differences in Blood Lead Levels in Women with Gestational Hypertension or Pre-Eclampsia and Women with Normal Pregnancy (A Study in the North Coast of Java, Brebes District). *J Kesehat Lingkungan.* 2022;14(1):27-36.
38. WHO (World Health Organization). *WHO Guideline for Clinical Management of Exposure to Lead: Executive Summary.*; 2021.
39. Paustenbach D, Galbraith D. Biomonitoring and biomarkers: Exposure assessment will never be the same. *Environ Health Perspect.* 2006;114(8):1143-1149.
40. Minnesota Department of Health. *Blood Lead Screening Guidelines for Pregnant and Breastfeeding Women in Minnesota.* Minnesota Department of Health; 2015.
<https://www.health.state.mn.us/communities/environment/lead/docs/reports/pregnancyguidelines.pdf>
41. Srinivasan V. Recreational Shooting & Lead Exposure in Pregnant Women. *J Gynecol Womens Heal.* 2017;5(5):1-5.
42. Hertz-Picciotto I. The evidence that lead increases the risk for spontaneous abortion. *Am J Ind Med.* 2000;38(3):300-309.
43. Kwong WT, Friello P, Semba RD. Interactions between iron deficiency and lead poisoning: Epidemiology and pathogenesis. *Sci Total Environ.* 2004;330:21-37.
44. La-Llave-León O, Méndez-hernández EM, Castellanos-Juárez FX, et al. Association between blood lead levels and delta-aminolevulinic acid dehydratase in pregnant women. *Int J Environ Res Public*

Health. 2017;14(432):1-10.

45. Stephen G, Mgongo M, Hussein Hashim T, Katanga J, Stray-Pedersen B, Msuya SE. Anaemia in Pregnancy: Prevalence, Risk Factors, and Adverse Perinatal Outcomes in Northern Tanzania. *Anemia*. Published online 2018:1-9.
46. Braunthal S, Brateanu A. Hypertension in pregnancy: Pathophysiology and treatment. *SAGE Open Med*. 2019;7:1-15.
47. Guerby P, Tasta O, Swiader A, et al. Role of oxidative stress in the dysfunction of the placental endothelial nitric oxide synthase in preeclampsia. *Redox Biol*. 2021;40:1-14.
48. Vaziri ND. Mechanisms of lead-induced hypertension and cardiovascular disease. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2008;295(2):H454-H465.
49. Phipps E, Prasanna D, Brima W, Jim B. Preeclampsia: Updates in pathogenesis, definitions, and guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(6):1102-1113.
50. Kennedy DA, Woodland C, Koren G. Lead exposure, gestational hypertension and pre-eclampsia: A systematic review of cause and effect. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 2012;32(6):512-517. doi:10.3109/01443615.2012.693987
51. Upadhyay K, Viramgami A, Pagdhune A, Balachandar R, Sarkar K. Hematological and cardiovascular effects of chronic low level lead exposure: A study on e-waste recyclers. *Clin Epidemiol Glob Heal*. 2021;9:269-274.
52. Kementerian Kesehatan RI. *Profil Kesehatan Indonesia 2020*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2021.
53. Hasanah Z, Suhartono, Dewanti NAY. Pengaruh Kadar Timbal Dalam Darah Terhadap Jumlah Trombosit Pada Ibu Hamil Di Daerah Pantai Kabupaten Brebes. *J Kesehat Masy*. 2018;6(6):393-398.
54. Arshad S, Arif A, Wattoo JI. Response of Iron Deficiency Markers to Blood Lead Levels and Synergistic Outcomes at Prenatal Stage. *Dose-Response*. 2022;20(2):1-7.
55. Hamadneh J, Hamadneh S, Massadeh A, et al. Blood lead level and correlation with pregnancy-associated anaemia. *Australas Med J*. 2018;11(4).

56. Hsieh NH, Chung SH, Chen SC, et al. Anemia risk in relation to lead exposure in lead-related manufacturing. *BMC Public Health*. 2017;17(1):1-12.
57. Karita K, Yano E, Dakeishi M, Iwata T, Murata K. Benchmark dose of lead inducing anemia at the workplace. *Risk Anal*. 2005;25(4):957-962.
58. Ukaejiofo EO, Thomas N, Ike SO. Haematological assessment of occupational exposure to lead handlers in enugu urban, enugu state, Nigeria. *Niger J Clin Pract*. 2009;12(1):58-64.
59. Yadav G, Chambial S, Agrawal N, et al. Blood Lead Levels in Antenatal Women and Its Association with Iron Deficiency Anemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *J Fam Med Prim Care*. 2020;9(6):3106-3111.
60. Mawardi M, Setiani O, Suhartono. Hubungan Kadar Timah Hitam (Pb) dengan Kadar Albumin dalam Darah dan Kejadian Anemia (Studi pada pekerja peleburan timah di perkampungan industri kecil (PIK) Kebasen Kab. Tegal). *J Kesehatan Lingkungan Indones*. 2013;12(2):111-115.
61. Gunawan L, Setiani O, Suhartono. Hubungan Kadar Timah Hitam dalam Darah dengan Jumlah Lekosit, Trombosit, dan Aktifitas Superoxide Dismutase (SOD) pada Pekerja Timah Hitam di Kabupaten Tegal. *J Kesehatan Lingkungan Indones*. 2013;12(2):106-110.
62. Moman RN, Varacallo M. Physiology, Albumin. *StatPearls*. 2018;(December):1-4.
63. Dobrakowski M, Zalejska-Fiolka J, Wielkoszyński T, Świętochowska E, Kasperczyk S. the Effect of Occupational Exposure To Lead on the Non-Enzymatic Antioxidant System. *Med Pr*. 2014;65(4):443-451.
64. Hidayati N, Suhartono, Nurjazuli. Hubungan Kadar Pb dalam Darah dengan Kejadian Hipotiroidisme pada Wanita Usia Subur di Perkampungan Usaha Kecil dan Menengah Desa Pesarean Kabupaten Tegal. *J Kesehatan Lingkungan Indones*. 2013;12(2):116-119.
65. Encarnação T, Pais AACC, Campos MG, Burrows HD. Endocrine disrupting chemicals: Impact on human health, wildlife and the environment. *Sci Prog*. 2019;102(1):3-42.
66. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, et al.

Endocrine-disrupting chemicals: An Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* 2009;30(4):293-342.

67. Waldron HA. The anaemia of lead poisoning: A Review. *Br J Ind Med.* 1966;23:83-100.
68. Vaziri ND, Sica DA. Lead-induced Hypertension : Role of Oxidative Stress. *Curr Hypertens Rep.* 2004;6:314-320.
69. Vige M, Yokoyama K, Ramezanzadeh F, et al. Lead and Other Trace Metals in Preeclampsia: A Case-Control Study in Tehran, Iran. *Environ Res.* 2006;100(2):268-275.
doi:10.1016/j.envres.2005.05.005
70. Yazbeck C, Thiebaugeorges O, Moreau T, et al. Maternal blood lead levels and the risk of pregnancy-induced hypertension: The EDEN cohort study. *Environ Health Perspect.* 2009;117(10):1526-1530.
71. Simões MR, Azevedo BF, Alonso MJ, Salices M, Vassallo DV. Chronic Low-Level Lead Exposure Increases Mesenteric Vascular Reactivity: Role of Cyclooxygenase-2-Derived Prostanoids. *Front Physiol.* 2021;11:1-13.
72. Wang G, Dibari J, Bind E, et al. Association between Maternal Exposure to Lead, Maternal Folate Status, and Intergenerational Risk of Childhood Overweight and Obesity. *JAMA Netw Open.* 2019;2(10):1-14.
73. Moftakhar L, Solaymani-Dodaran M, Cheraghian B. Role of obesity in gestational hypertension in primigravidae women: A case control study in Shadegan, Iran. *Med J Islam Repub Iran.* 2018;32(1):1-5.
74. Kuciene R, Dulskiene V. Associations of maternal gestational hypertension with high blood pressure and overweight/obesity in their adolescent offspring: a retrospective cohort study. *Sci Rep.* 2022;12(1):1-9.
75. Zhou A, Xiong C, Hu R, et al. Pre-pregnancy BMI, gestational weight gain, and the risk of hypertensive disorders of pregnancy: A cohort study in Wuhan, China. *PLoS One.* 2015;10(8):1-10.
76. Shao Y, Qiu J, Huang H, et al. Pre-pregnancy BMI, Gestational Weight Gain and Risk of Preeclampsia: A Birth Cohort Study in Lanzhou, China. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17(1):1-8.
77. LaMarca BD, Alexander BT, Gilbert JS, et al. Pathophysiology of

- hypertension in response to placental ischemia during pregnancy: A central role for endothelin? *Gen Med*. 2008;5(SUPPL. A):133-138.
78. Desoye G, Hauguel-De Mouzon S. The human placenta in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2007;30(SUPPL. 2):S120-S126.
 79. Yuan Z, Wang HJ, Su T, et al. The First-Trimester Gestational Weight Gain Associated With de novo Hypertensive Disorders During Pregnancy: Mediated by Mean Arterial Pressure. *Front Nutr*. 2022;9(April):1-9.
 80. Ettinger A, Lamadrid-Figueroa H, Téllez-Rojo MM, et al. Effect of calcium supplementation on blood lead levels in pregnancy: A randomized placebo-controlled trial. *Environ Health Perspect*. 2009;117(1):26-31.
 81. Gulson BL, Mizon KJ, Korsch MJ, Palmer JM, Donnelly JB. Mobilization of lead from human bone tissue during pregnancy and lactation - A summary of long-term research. *Sci Total Environ*. 2003;303:79-104.
 82. Philp RB. *Environmental Hazards & Human Health*. CRC Press; 1995.
 83. Zhu M, Fitzgerald EF, Gelberg KH, Lin S, Druschel CM. Maternal low-level lead exposure and fetal growth. *Environ Health Perspect*. 2010;118(10):1471-1475.
 84. Srisantyorini T, Anies, Suhartono S, Rahfiludin MZ. Exposure of Lead in Bone of Pregnant Women and the Incidence of Low Birth Weight in Infants. *Turkish J Physiother Rehabil*. 2021;32(3):2921-2929.
 85. Rothenberg SJ, Khan F, Manalo M, et al. Maternal bone lead contribution to blood lead during and after pregnancy. *Environ Res*. 2000;82(1):81-90.
 86. Rastogi S, Nandlike K, Fenster W. Elevated blood lead levels in pregnant women: Identification of a high-risk population and interventions. *J Perinat Med*. 2007;35(6):492-496.
 87. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of In Utero and Early-Life Conditions on Adult Health and Disease. *N Engl J Med*. 2008;359(1):61-73.

88. Faulk C, Barks A, Sánchez BN, et al. Perinatal lead (Pb) exposure results in sex-specific effects on food intake, fat, weight, and insulin response across the murine life-course. *PLoS One*. 2014;9(8):1-9.
89. Kartini A, Suhartono S, Budiyo B, Pangestuti DR, Sulistyawati S. Relationship of breastfeeding mother's lead levels and nutritional status of infants aged 0-6 months in agricultural areas. *Ann Trop Med Public Heal*. 2021;24(01):1-9.
90. Pangestuti DR, Kartini A, Suhartono S, Budiyo B, Lisnawati N, Sulistyawati S. Lead Content of Human Milk in Lowland and Highland Agricultural Areas. In: *International Symposium on Food and Agrobiodiversity (ISFA 2021)*. ; 2021:1-6.
91. Shawahna R. Breast milk to blood lead ratios among women from the West Bank of Palestine: a cross-sectional study of associated factors. *Int Breastfeed J*. 2021;16(1):1-13.
92. Maskinah E, Suhartono, Wahyuningsih NE. Hubungan Kadar Timbal dalam Darah dengan Jumlah Eritrosit Pada Siswa Sekolah Dasar. *J Kesehatan Lingkungan Indones*. 2016;15(2):42-45.
93. Romli M, Suhartono, Setiani O. Hubungan Kadar Plumbum (Pb) Dalam Darah Dengan Prestasi Belajar pada Anak Sekolah di SDN Grinting 01 Kecamatan Bulakamba Kabupaten Brebes. *J Kesehatan Lingkungan Indones*. 2016;15(2):35-41.
94. Bellinger DC, Stiles KM, Needleman HL. Low-level lead exposure, intelligence and academic achievement: A long-term follow-up study. *Pediatrics*. 1992;90:855-861.
95. Donzelli G, Carducci A, Llopis-Gonzalez A, et al. The association between lead and attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(382):1-14.
96. Kashala-Abotnes E, Mumbere PP, Mishika JM, et al. Lead exposure and early child neurodevelopment among children 12–24 months in Kinshasa, the Democratic Republic of Congo. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2016;25(12):1361-1367.
97. Gundacker C, Forsthuber M, Szigeti T, et al. Lead (Pb) and neurodevelopment: A review on exposure and biomarkers of effect (BDNF, HDL) and susceptibility. *Int J Hyg Environ Health*. 2021;238:1-19.

98. Harari F, Barregard L, Östling G, et al. Blood lead levels and risk of atherosclerosis in the carotid artery: Results from a swedish cohort. *Environ Health Perspect.* 2019;127(12):1-10.
99. Tarugi P, Calandra S, Borella P, Vivoli GF. Heavy Metals and Experimental Atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 1982;45:221-234.
100. Li X, Liu Y, Zhang H, Ren L, Li Q, Li N. Animal models for the atherosclerosis research: A review. *Protein Cell.* 2011;2(3):189-201.
101. Skoczynska A, Skoczynska M. Low-Level Exposure to Lead as a Cardiovascular Risk Factor. In: Gasparyan A, ed. *Cardiovascular Risk Factors.* IntechOpen; 2012:387-410.
102. Patterson AD, Gonzalez FJ, Idle JR. Xenobiotic metabolism-A view through the metabolometer. *Chem Res Toxicol.* 2010;23(5):851-860. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc>
103. Suhartono S, Kartini A, Subagio HW, et al. Pesticide exposure and thyroid function in elementary school children living in an agricultural area, Brebes District, Indonesia. *Int J Occup Environ Med.* 2018;9(3):137-144.
104. Budiyo B, Suhartono S, Kartini A, et al. Pesticide Metabolites, Anti-Thyroid Peroxidase and Thyroid Stimulating Hormone Status in School Children: A Preliminary Study in Agriculture Areas in Indonesia. *Int J Sci Basic Appl Res.* 2015;22(1):1-12.
105. Kartini A, Subagio HW, Hadisaputro S, Kartasurya MI, Suhartono S, Budiyo B. Pesticide exposure and stunting among children in agricultural areas. *Int J Occup Environ Med.* 2019;10(1):17-29.
106. Widyawati SA, Suhartono S, Mexitalia M, Soejoenoes A. The relationship between pesticide exposure and umbilical serum igf-1 levels and low-birth weight: A case-control study in Brebes, Indonesia. *Int J Occup Environ Med.* 2020;11(1):15-23.
107. Achmadi UF. Manajemen penyakit berbasis wilayah. *J Kesehatan Masy Nas.* 2009;3(4):147-153.
108. Novandi R, Hayati R, Zahara TA. Remediasi Tanah Tercemar Logam Timbal (Pb) Menggunakan Tanaman Bayam Cabut (*Amaranthus tricolor L.*). *J Teknol Lingkung Lahan Basah.* 2014;2(1):1-10.
109. Hou D, O'Connor D, Igalavithana AD, et al. Metal contamination

- and bioremediation of agricultural soils for food safety and sustainability. *Nat Rev Earth Environ*. 2020;1(7):366-381. doi:10.1038/s43017-020-0061-y
110. Himawan, Rahardjo SB, Suntoro S, Setyono P. Remediation of lead-contaminated farmland soil: Efficacy of low-cost natural amendments in [im]mobilization of lead. *Agrivita*. 2021;43(1):209-220.
 111. W.K. Kellogg Foundation. *Managing Lead in Drinking Water at Schools and Early Childhood Education Facilities*. Horsley Witten Group, Inc.; 2016.
 112. Rahadi B, Susanawati LD, Agustianingrum R. Bioremediasi Logam Timbal (Pb) Menggunakan Bakteri Indigenous Pada Tanah Tercemar Air Lindi (Leachate). *J Sumberd Alam dan Lingkungan*. 2019;6(3):11-18.
 113. Flora SJS, Pachauri V. Chelation in metal intoxication. *Int J Environ Res Public Health*. 2010;7(7):2745-2788.
 114. Sarkar BN. Lead Poisoning and its Remediation through Chelation: A Review. *Int J Res Anal Rev*. 2018;5(2):1627-1632.
 115. Prentice A. Calcium in pregnancy and lactation. *Annu Rev Nutr*. 2000;20::249-72.
 116. Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. *Endocr Rev*. 1997;18(6):832-872.
 117. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. (Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, eds.). The National Academies Press; 2011. doi:10.17226/13050
 118. Heard MJ, Chamberlain AC. Effect of Minerals and Food on Uptake of Lead from the Gastrointestinal Tract in Humans. *Hum Exp Toxicol*. 1982;1(4):411-415.
 119. Sauk JJ, Somerman MJ. Physiology of bone: Mineral compartment proteins as candidates for environmental perturbation by lead. *Environ Health Perspect*. 1991;91:9-16.
 120. Cheng Y, Willett WC, Schwartz J, Sparrow D, Weiss S, Hu H. Relation of nutrition to bone lead and blood lead levels in middle-

- aged to elderly men. *Am J Epidemiol.* 1998;147(12):1162-1174.
121. Hernandez-Avila M, Sanin LH, Romieu I, et al. Higher milk intake during pregnancy is associated with lower maternal and umbilical cord lead levels in postpartum women. *Environ Res.* 1997;74(2):116-121. doi:10.1006/enrs.1997.3756
 122. Suhartono S, Kartini A, Pangestuti DR, et al. Calcium supplementation to reduce blood lead levels in pregnant women(Studies in the northern coastal region Brebes, Indonesia). *Ann Trop Med Public Heal.* 2021;24(01):1-8.

BIOGRAFI PENULIS



Dr. dr. Suhartono, M.Kes adalah dosen di bagian Kesehatan Lingkungan Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Diponegoro. Penulis lahir di Salatiga tanggal 14 April 1962. Menyelesaikan pendidikan dokter tahun 1990 dari Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, S2 Ilmu Kesehatan Masyarakat lulus tahun 1996 dari Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia, dan S3 lulus tahun 2010 dari program studi Doktor Ilmu Kedokteran Program Pascasarjana Universitas Diponegoro. Kegiatan penelitian dan pengabdian kepada masyarakat telah banyak dilakukan oleh penulis sejak menjadi staf pengajar di Fakultas Kesehatan Masyarakat Undip tahun 1991. Publikasi di jurnal-jurnal juga sering dilakukan, baik jurnal nasional maupun internasional. Selain kegiatan penelitian dan pengabdian kepada masyarakat, penulis juga melakukan diseminasi hasil penelitian tentang dampak bahan toksik di lingkungan terhadap kesehatan, baik di seminar nasional maupun internasional. Buku referensi yang pernah ditulis berjudul Pestisida sebagai Thyroid Disrupting Chemicals (TDCs) pada tahun 2020.

ISBN 978-623-6914-67-0



9 786236 914670