

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Dataran Permukaan Bumi

Di atas permukaan bumi ini terdapat dua dataran yaitu, dataran tinggi dan dataran rendah.

2.1.1 Dataran Tinggi

Dataran tinggi (plateau) adalah dataran yang terletak di antara gunung-gunung yang tinggi antara 200 sampai dengan 300 di atas permukaan air laut. Contoh dataran tinggi antara lain di Pulau Jawa (dataran tinggi Dieng, dataran tinggi Bandung, dataran tinggi Malang, di Sumatera (dataran tinggi Alas, dataran tinggi Toba, dataran tinggi Ranau) (Hasan, 2005: 24).

Pada berbagai ketinggian tekanan parsial oksigen (PO_2) dalam atmosfer sangat bervariasi. Tekanan parsial oksigen (PO_2) di dalam udara kering pada permukaan laut kira-kira 159 mmHg, meskipun ini dapat berkurang sampai sebanyak 10 mmHg bila ada sejumlah besar uap air di dalam udara. Tekanan parsial oksigen (PO_2) pada ketinggian 10.000 kaki di atas permukaan air laut adalah ± 110 mmHg, sedangkan 20.000 kaki adalah ± 75 mmHg, dan pada ketinggian 50.000 kaki adalah ± 18 mmHg (Guyton, 1987: 387).

Penurunan tekanan barometer ini, merupakan dasar penyebab dari semua persoalan hipoksia pada fisiologi manusia di tempat tinggi karena seiring dengan penurunan tekanan barometer akan terjadi juga penurunan tekanan oksigen parsial yang sebanding, sehingga tekanan oksigen selalu tetap yaitu sedikit lebih rendah

dari 21% dibanding tekanan barometer total pada ketinggian permukaan laut sekitar 159 mmHg, tetapi pada ketinggian 50.000 kaki hanya 18 mmHg. Sampai ketinggian kira-kira 10.000 kaki, walaupun yang dihirup adalah udara biasa, kejenuhan oksigen arteri turun secara progresif, sehingga kejenuhannya hanya 70 % pada ketinggian 20.000 kaki dan sangat berkurang pada tempat-tempat yang lebih tinggi (Guyton & Hall, 1997: 683).

Seseorang yang tinggal di tempat tinggi selama sehari-hari, berminggu-minggu, atau bertahun-tahun, secara berangsur-angsur seseorang akan mengalami penyesuaian diri terhadap P_{O_2} yang rendah sehingga hal ini menyebabkan efek merusak yang semakin kecil terhadap tubuhnya dan orang tersebut dapat bekerja lebih keras atau naik ke tempat yang lebih tinggi. Berbagai cara terjadinya penyesuaian diri (aklimatisasi) adalah :

1. Meningkatkan Ventilasi Paru

Tekanan parsial oksigen yang rendah, merangsang kemoreseptor akibat kekurangan oksigen dalam jaringan akan meningkatkan ventilasi alveolus maksimal 65% di atas normal. Hal ini dapat mengeluarkan sejumlah besar karbon dioksida, menurunkan tekanan parsial karbon dioksida (PCO_2) dan meningkatkan pH cairan tubuh. Perubahan itu akan menghambat pusat pernafasan dan dengan demikian melawan efek tekanan parsial oksigen (PO_2) yang rendah untuk merangsang kemoreseptor pernafasan. Namun efek hambatan ini perlahan-lahan hilang dalam waktu dua sampai lima hari, sehingga pusat pernafasan dapat mengadakan respon maksimal terhadap rangsangan kemoreseptor sebagai akibat dari hipoksia dan ventilasi paru meningkat sekitar lima kali dari normal (Guyton, 1987: 685)

2. Meningkatkan Hemoglobin Di Dalam Darah

Kurangnya oksigen dalam jaringan merupakan perangsang utama untuk meningkatkan produksi sel darah merah yang dibantu oleh hormon eritropoietin. Dimana eritropoietin adalah suatu hormon glikoprotein dengan berat molekul ± 34.000 yang terdapat dalam darah. Hormon ini bekerja pada sumsum tulang yang berfungsi untuk meningkatkan kecepatan pembentukan sel darah merah (Guyton, 1987: 46). Cepatnya produksi sel ini terus berlangsung selama orang tersebut tetap dalam keadaan oksigen rendah, atau sampai jumlah sel darah merah yang cukup untuk mengangkut oksigen (dalam jumlah yang memadai) ke jaringan walaupun kadar oksigen rendah (Guyton & Hall, 1996: 533).

Produksi sel darah merah pada aklimatisasi penuh terhadap rendahnya oksigen (O_2) menyebabkan volume darah menjadi meningkat sampai sebanyak 20-30 persen sehingga hemoglobin yang bersirkulasi meningkat sebesar 50-90 persen dan juga menyebabkan kenaikan rata-rata dalam konsentrasi hemoglobin dari nilai normal 15 gr % menjadi kira-kira 22 gr % (Guyton, 1987: 390).

3. Meningkatkan Vaskularisasi Jaringan

Meningkatkan volume darah sebesar 20-30 persen akan diikuti dengan peningkatan jumlah dan ukuran kapiler dalam jaringan (vaskularisasi) yang disebut sebagai peningkatan kapilaritas. Peningkatan kapilaritas akan sangat nyata terlihat pada jaringan-jaringan yang aktif yang terpapar hipoksia (Guyton, 1986: 390).

2.1.2 Dataran Rendah

Dataran rendah adalah dataran yang tingginya 0 sampai dengan 200 meter di atas permukaan air laut. Lapisan tanahnya horizontal. Dataran rendah di Indonesia pada umumnya merupakan dataran rendah aluvial, seperti lumpur, pasir, dan kerikil. Dataran rendah juga terbentuk dari endapan lahar dingin. Dataran ini terdapat di kaki-kaki gunung api. Bahan endapan yang disebabkan oleh aliran air disebut aluvium. Jenis-jenis dataran rendah dan hasil endapan yaitu dataran rendah aluvial, dataran delta dan dataran banjir.

1. Dataran Aluvial

Dataran ini terbentuk dari hasil sedimentasi yang berasal dari sungai yang menuju ke wilayah pantai yang berhadapan dengan laut dangkal. Misalnya, dataran rendah pantai timur Sumatera, pantai utara Jawa, pantai selatan Kalimantan dan pantai selatan Papua. Banyak kota-kota besar juga terletak di dataran rendah ini, karena daerah ini dapat mendukung dalam pembangunan sarana perkembangan gedung-gedung perkantoran dan pusat-pusat industri.

2. Dataran Delta

Merupakan dataran rendah yang terjadi karena sungai mengendapkan hasil pelapukan di muara. Umumnya delta merupakan daerah endapan yang subur. Sebagai contoh di pulau Jawa (delta Bengawan Solo, delta sungai Brantas), di Pulau Papua (delta sungai Memberamo, delta sungai Digul), di Sumatera (delta sungai Batanghari, delta sungai Musi, delta sungai Indragiri. Di pulau Kalimantan (delta sungai Kapuas, delta sungai Barito, delta sungai Mahakam).

3. Dataran Banjir

Dataran ini tergenang air apabila sungai-sungai mengalami banjir. Pada musim kemarau, dataran ini akan mengalami pengeringan (Hasan, 2005: 23).

Tekanan parsial oksigen (PO_2) di atas permukaan air laut adalah ± 159 mmHg. Tingginya tekanan parsial oksigen (PO_2) yang diikuti dengan tingginya kadar oksigen dalam udara membuat kebutuhan oksigen oleh jaringan terpenuhi, sehingga tidak terjadi kekurangan oksigen dalam jaringan yang akan menyebabkan penyesuaian diri (aklimatisasi) (Guyton & Hall, 1996: 533).

2.2 Darah

Darah merupakan alat untuk komunikasi metabolik diantaranya organ-organ tubuh, darah juga sebagai alat untuk mengangkut oksigen dari paru-paru ke jaringan dan mengangkut CO_2 yang terbentuk selama metabolisme respirasi jaringan ke paru-paru untuk diekskresi (Thenawidjaja, 1994: 29).

Darah terdiri dari elemen-elemen berbentuk dan plasma dalam jumlah yaitu 55% plasma dan 45% elemen-elemen berbentuk. Elemen-elemen berbentuk tersebut adalah sel darah merah, sel darah putih dan keping darah. Plasma terdiri dari 90% dan 10% berupa elektrolit, gas terlarut, berbagai produk sisa metabolisme dan zat-zat gizi misalnya gula, asam amino, lemak, kolesterol dan vitamin (Corwin, 2000: 109).

Fungsi utama darah adalah untuk transportasi, sel darah merah tetap berada dalam sistem sirkulasi dan mengandung pigmen pengangkut hemoglobin. Sel darah putih bertanggung jawab terhadap pertahanan tubuh dan diangkut oleh darah ke berbagai jaringan tempat sel tersebut melakukan fungsi fisiologisnya.

Trombosit berperan untuk mencegah kehilangan darah akibat perdarahan dan melakukan fungsi utamanya di dinding pembuluh darah (Richard, 2004: 21).

Sel darah merah, sel darah putih, dan trombosit dibentuk di hati dan limpa pada janin, dan di sum-sum tulang setelah lahir. Proses pembentukan sel-sel darah merah tersebut disebut *hemopoiesis* (Corwin, 2000: 1090).

2.2.1 Komponen Darah

2.2.1.1 Plasma Darah

Plasma darah adalah bagian darah yang encer tanpa sel-sel darah, warnanya bening kekuning-kuningan. Menurut Handayani, (2008: 13) Hampir 90 % dari plasma darah terdiri atas air. Zat-zat yang terdapat dalam plasma darah adalah sebagai berikut :

1. Fibrinogen yang berguna dalam peristiwa pembekuan darah.
2. Garam-garam mineral (garam kalsium, kalium, natrium, dan lain-lain) yang berguna dalam metabolisme dan juga mengadakan osmotik.
3. Protein darah (albumin, globulin) meningkatkan viskositas darah juga menimbulkan tekanan osmotik untuk memelihara keseimbangan cairan dalam tubuh.
4. Zat makanan (asam amino, glukosa, lemak, mineral dan vitamin)
5. Hormon, yaitu suatu zat yang dihasilkan dari kelenjar tubuh.
6. Antibodi.

2.2.1.2 Sel-Sel Darah

1. Sel Darah Merah (Eritrosit)

Fungsi utama dari sel-sel darah merah, yang juga dikenal sebagai eritrosit adalah mengangkut hemoglobin dan seterusnya mengangkut oksigen dari paru-paru ke jaringan. Selain mengangkut hemoglobin, sel-sel darah merah juga mempunyai fungsi lain. Contohnya, ia mengandung banyak sekali karbonik anhidrase, yang mengkatalisis reaksi antara karbon dioksida dan air, sehingga meningkatkan kecepatan reaksi bolak balik ini beberapa ribu kali lipat. Cepatnya reaksi ini membuat air dalam darah dapat bereaksi dengan banyak sekali karbon dioksida, dan dengan demikian mengangkutnya dari jaringan menuju paru-paru dalam bentuk ion bikarbonat (HCO_3^-) (Guyton & Hall, 1996: 529).

Sel darah merah ini berbentuk lempengan bikonkaf dan dibentuk di sumsum tulang. Pada mamalia, sel ini kehilangan intinya sebelum memasuki peredaran darah. Pada manusia, sel ini berada di dalam sirkulasi selama lebih kurang 120 hari. Hitung rata-rata normal sel darah merah adalah 5,4 juta/ μL pada pria dan 4,8 juta/ μL pada wanita. Setiap sel darah merah manusia memiliki diameter sekitar 7,5 μm dan tebal 2 μm , serta tiap sel mengandung tepat 29 gr hemoglobin. Dengan demikian didapatkan sekitar 3×10^{13} sel darah merah dan sekitar 900 gr hemoglobin di dalam peredaran darah seorang pria dewasa (Ganong, 1983: 511).

Tiap-tiap sel darah merah mengandung kira-kira 29 pigmen hemoglobin, jadi kira-kira terdapat 3×10^{13} sel darah merah dan 900 gram hemoglobin dalam sirkulasi darah. Pada manusia, sel darah merah merah hidup dalam sirkulasi selama kira-kira 120 hari (Ganong, 1983: 449).

Pembentukan Sel Darah Merah (Eritropoiesis) :

Sel darah merah berasal dari sel yang dikenal sebagai hemositoblast. Hemositoblast yang baru secara kontinyue dibentuk dari sel induk primordial sumsum tulang. Hemositoblast mula-mula membentuk eritoblast basofil yang mulai mensintesis hemoglobin. Eritroblast kemudian menjadi eritroblast polikromatofilik, dinamakan demikian karena mengandung campuran zat basofilik dan hemoglobin merah. Setelah ini, inti sel menyusut sedangkan hemoglobin dibentuk dalam jumlah yang lebih banyak, dan sel menjadi normoblast. Akhirnya, setelah sitoplasma normoblast telah terisi dengan hemoglobin, inti menjadi sangat kecil dan dibuang. Pada waktu yang sama, retikulum endoplasma direabsorpsi. Sel pada stadium perkembangan ini dinamai retikulosit karena ia masih mengandung sejumlah kecil retikulum endoplasma basofilik yang menyelingi di antara hemoglobin di dalam sitoplasma. Sementara sel dalam stadium retikulosit ini, mereka masuk ke dalam kapiler darah dengan diapedesis (menyelip melalui pori membran).

Retikulum endoplasma tersisa di dalam retikulosit terus menghasilkan hemoglobin dalam jumlah kecil selama satu sampai dua hari, tetapi pada akhir waktu itu retikulum hilang sama sekali. Dalam darah normal, proporsi total retikulosit di antara semua sel sedikit kurang dari 1 persen. Setelah retikulum diresorpsi semuanya, kemudian sel ini menjadi eritrosit matang (Guyton, 1987: 45).

2. Sel Darah Putih (Leukosit)

Bentuk dan sifat leukosit berlainan dengan sifat eritrosit, bentuk leukosit dapat berubah-ubah dan dapat bergerak dengan perantaraan kaki palsu (pseudopodia), mempunyai bermacam-macam inti sel sehingga ia dapat dibedakan menurut inti selnya, warnanya bening (tidak berwarna), banyaknya dalam 1 mm^3 darah kira-kira 6000-10000. Fungsi sel darah putih yakni sebagai pertahanan tubuh yaitu membunuh dan memakan bibit penyakit/bakteri yang masuk ke dalam jaringan RES (sistem retikuloendotel), tempat pembiakannya di dalam limpa dan kelenjar limfe sebagai pengangkut yaitu mengangkut/membawa zat lemak dari dinding usus melalui limpa terus ke pembuluh darah. Sel darah putih disamping berada di dalam pembuluh darah juga terdapat di seluruh jaringan tubuh manusia. Pada kebanyakan penyakit disebabkan oleh masuknya kuman/infeksi maka jumlah leukosit yang biasanya tinggal di dalam kelenjar limfe, sekarang beredar dalam darah untuk mempertahankan tubuh dari serangan penyakit tersebut. Jika jumlah leukosit dalam darah melebihi $10000/\text{mm}^3$ disebut leukositosis dan kurang dari 6000 disebut leukopenia. Macam-macam leukosit meliputi :

- a. Agranulosit yakni sel leukosit yang tidak mempunyai granula didalamnya.

Terdiri dari limfosit dan monosit.

- b. Granulosit disebut juga leukosit granular terdiri dari neutrofil (polimorfonuklear leukosit), eosinofil, basofil.

3. Trombosit

Trombosit mempunyai peranan penting dalam pembekuan darah, jika banyaknya kurang dari normal, maka kalau ada luka tidak membeku sehingga timbul perdarahan yang terus-menerus. Di dalam plasma darah terdapat suatu zat yang turut membantu terjadinya peristiwa pembekuan darah, yaitu Ca^{2+} dan fibrinogen. Fibrinogen mulai bekerja apabila tubuh mendapat luka. Ketika kita luka maka darah akan keluar, trombosit pecah dan mengeluarkan zat yang dinamakan trombokinase. Trombokinase ini akan bertemu dengan protombin dengan pertolongan Ca^{2+} akan menjadi trombin. Trombin akan bertemu dengan fibrin yang merupakan benang-benang halus, bentuk jaringan yang tidak teratur letaknya, yang akan menahan sel darah, dengan demikian terjadilah pembekuan. Protrombin dibuat di dalam hati dan untuk membuatnya diperlukan vitamin K, karena vitamin K penting untuk pembekuan darah. Jumlah trombosit normalnya pada orang dewasa 200.000-300.000/mm³, trombosit lebih dari 300.000 disebut trombositosis sedangkan trombosit yang kurang dari 200.000 disebut trombositopenia.

2.3 Hemoglobin (Hb)

2.3.1 Definisi Hemoglobin

Hemoglobin adalah suatu molekul yang berbentuk bulat yang terdiri dari 4 sub unit (yaitu : 2 rantai polipeptida α dan 2 rantai polipeptida β). Masing-masing sub unit mengandung satu bagian heme yang berkonjugasi dengan polipeptida (Ganong, 1984: 450).

Hemoglobin merupakan pigmen merah yang membawa oksigen dalam sel darah merah, yaitu suatu protein yang berat molekulnya 64.450. Hemoglobin manusia dewasa normal (HbA), memiliki 2 jenis polipeptida yang disebut rantai α , dan masing-masing 141 residu asam amino dan rantai β yang masing-masing mengandung 146 residu asam amino (Ganong, 1983: 450).

Sel darah merah normal mengandung rata-rata 15 gram hemoglobin. Tiap-tiap hemoglobin mampu mengikat kira-kira 1.39 ml oksigen dan pada orang normal, lebih dari 20 ml oksigen dapat diangkut dalam ikatan dengan hemoglobin dalam tiap-tiap 100 ml darah (Guyton, 1987: 45).

2.3.2 Kadar Hemoglobin (Hb)

Kadar hemoglobin ialah ukuran pigmen respiratorik dalam butiran-butiran darah merah (Costill, 1998). Jumlah hemoglobin dalam darah normal adalah kira-kira 15 gram setiap 100 ml darah dan jumlah ini biasanya disebut “100 persen” (Evelyn, 2009). Batas normal nilai hemoglobin untuk seseorang sukar ditentukan karena kadar hemoglobin bervariasi diantara setiap suku bangsa. Namun WHO telah menetapkan batas kadar hemoglobin normal berdasarkan umur dan jenis kelamin (WHO dalam Arisman, 2002).

Kelompok Umur Batas Nilai Hemoglobin (gr/dl)

Kelompok Umur	Batas Nilai Hemoglobin (gr/dl)
Bayi baru lahir (aterm)	16,5 - 19,5 gr/dl
Bayi 3 bulan	11,5 - 13,5 gr/dl
Anak usia 1 tahun	12,0 - 13,5 gr/dl
Anak usia 10-12 tahun	13,0 - 14,5 gr/dl
Pria dewasa	13,4 – 17,7 gr/dl

Ibu hamil	11,0 gr/dl
Wanita dewasa	11,4 – 15,1 gr/dl
Ibu menyusui (3 bln post partus)	12 gr/dl
Lelaki tua	12,4 – 14,9 gr/dl
Perempuan tua	11,7 – 13,8 gr/dl

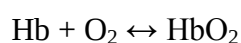
Sumber : (Menkes RI 736 a/menkes/XI/1989)

2.3.3 Fungsi Hemoglobin

Fungsi utama dari hemoglobin adalah mengangkut oksigen dari Paru-paru ke jaringan dan kembali dalam darah vena dengan karbondioksida ke paru-paru (Hoffran & Pettit, 1980). Meskipun demikian ia masih melakukan fungsi utama lain yang penting untuk kehidupan. Ini adalah fungsi sebagai suatu sistem “buffer oksigen”, yaitu hemoglobin di dalam darah terutama bertanggung jawab untuk mengatur tekanan oksigen di dalam jaringan (Guyton, 1987: 367).

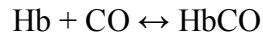
2.3.4 Reaksi-Reaksi Hemoglobin

Hemoglobin mengikat O_2 untuk membentuk oksihemoglobin, O_2 menempel pada Fe^{2+} dalam heme.



Afinitas hemoglobin terhadap oksigen dipengaruhi oleh pH, suhu, konsentrasi 2,3 difosfoglisarat (2,3 DPG) dalam sel darah merah. 2,3 DPG dan H^+ berkompetisi dengan hemoglobin tanpa oksigen, sehingga menurunkan afinitas hemoglobin terhadap O_2 dengan menggeser posisi 4 rantai peptida (struktur kuarterner) (Ganong, 1983: 450).

Karbon monoksida bereaksi dengan hemoglobin membentuk karbon monoksida hemoglobin (karboksihemoglobin).



Afinitas hemoglobin untuk O_2 jauh lebih rendah dari pada afinitasnya terhadap karbon monoksida, sehingga menggantikan O_2 pada hemoglobin dan menurunkan kapasitas darah sebagai pengangkut oksigen. Sejumlah kecil karbon monoksida di bentuk di dalam tubuh, dan gas ini diduga berfungsi sebagai *messenger* kimia di otak dan tempat-tempat lain. Dalam jumlah lebih banyak, gas ini bersifat racun. CO bersifat toksik karena dapat bereaksi dengan hemoglobin membentuk karbon monoksihemoglobin (karboksihemoglobin, COHb), dan COHb tidak dapat mengambil O_2 . Afinitas hemoglobin terhadap CO 210 kali lebih besar dibandingkan afinitasnya terhadap O_2 dan COHb sangat lambat melepaskan CO. Inilah sebabnya mengapa penderita anemia yang mempunyai HbO_2 50% dari jumlah normal masih dapat melakukan kerja fisik sedang, tetapi individu yang kadar HbO_2 turun sampai taraf yang serupa akibat adanya COHb, menjadi sangat tidak mampu (Ganong, 1983: 451).

2.3.5 Pembentukan Hemoglobin

Sintesis hemoglobin di mulai dalam proeritroblas dan kemudian dilanjutkan sedikit dalam stadium retikulosit, karena ketika retikulosit meninggalkan sumsum tulang dan masuk ke dalam aliran darah, maka retikulosit tetap membentuk sedikit hemoglobin selama beberapa hari berikutnya.

Tahap dasar kimiawi pembentukan hemoglobin yaitu : pertama, suksinil-KoA, berikatan dengan glisin molekul pirol. Kemudian, empat pirol bergabung untuk membentuk protoporfirin IX, yang kemudian bergabung dengan besi untuk membentuk molekul heme. Akhirnya, setiap molekul heme bergabung dengan

rantai polipeptida panjang, yang disebut globin. Yang disintesis oleh ribosom, membentuk suatu sub unit hemoglobin yang disebut rantai hemoglobin. Tiap-tiap rantai ini mempunyai berat molekul kira-kira 16.000, empat dari molekul ini selanjutnya akan berikatan satu sama lain secara longgar untuk membentuk molekul hemoglobin yang lengkap.

Terdapat beberapa variasi kecil pada rantai sub unit hemoglobin yang berbeda, bergantung pada susunan asam amino di bagian polipeptida. Tipe-tipe rantai itu disebut rantai alfa (α), rantai beta (β), rantai gamma (γ) dan rantai delta (δ). Bentuk hemoglobin yang paling umum pada orang dewasa, yaitu hemoglobin A, merupakan kombinasi dari dua rantai α (alfa) dan dua rantai β (beta).

Karena setiap rantai mempunyai sekelompok prostetik heme, maka terdapat 4 atom besi dalam setiap molekul hemoglobin, masing-masing dapat berikatan dengan 1 molekul oksigen (atau 8 atom oksigen) yang dapat diangkut oleh setiap molekul hemoglobin. Hemoglobin A mempunyai berat molekul 64.458.

Sifat rantai hemoglobin menentukan afinitas ikatan terhadap oksigen. Abnormalitas dari rantai hemoglobin dapat mengubah sifat-sifat fisik molekul hemoglobin (Guyton, 1987: 534).

Ada beberapa komponen dalam pembentukan hemoglobin, diantaranya yaitu:

1. Porphirin

Perkusor porfirin (ALA, porfobilinogen, uroporfirinogen dan koproporfirinogen) adalah sebagian dari jalur biosintesa heme. Porfobilinogen merupakan kromogen tidak berwarna yang dapat dioksidasi menjadi campuran porfirin. Urine dengan kadar porfirin yang besar memberikan warna merah coklat

yang khas (portwine) dan memberikan fluoresensi merah muda dengan sinar ultraviolet.

Eksresi porfirin pada urine 24 jam orang dewasa normal kurang dari 0.3 μmol dan kurang dari 0.45 μmol di dalam feses, terutama adalah koproporfirin dan protoporfirin (Baron, 1995: 146)

2. Zat Besi (Fe)

Zat besi merupakan unsur yang sangat penting untuk membentuk hemoglobin. Dalam tubuh, zat besi mempunyai fungsi yang berhubungan dengan pengangkutan, penyimpanan dan pemanfaatan oksigen dan berada dalam bentuk hemoglobin, mioglobin, atau cytochrom. Untuk memenuhi kebutuhan guna pembentukan hemoglobin, sebagian besar zat besi yang berasal dari pemecahan sel darah merah akan dimanfaatkan kembali baru kekurangannya harus dipenuhi dan diperoleh melalui makanan (Merryana & Bambang, 2005: 46).

Zat besi dalam makanan dapat berbentuk heme dan non heme. Zat besi heme adalah zat besi yang berikatan dengan protein, banyak terdapat dalam bahan makanan hewani misalnya daging, unggas, dan ikan. Zat besi non heme adalah senyawa besi anorganik yang kompleks, umumnya terdapat dalam tumbuh-tumbuhan seperti serelia, kacang-kacangan, sayur-sayuran, dan buah-buahan. Zat besi heme dapat diabsorpsi sebanyak 20-30 %, sebaliknya zat besi non heme hanya diabsorpsi sebanyak 1-6 % (Merryana & Bambang, 2005: 48).

Asupan besi tiap hari yang normal adalah 10-20 mg (200-400 μmol), terutama sebagai kompleks yang mengandung Fe^{3+} . Kadar normal besi yang diabsorpsi adalah sekitar 10 % (1-2 mg). Untuk sintesa hemoglobin diperlukan 20-25 mg besi dan paling banyak didapatkan dari besi yang diresirkulasi. Besi

diabsorpsi sebagai ion ferro (Fe^{2+}) di dalam mukosa usus halus bagian atas. Absorpsi besi dipengaruhi oleh asam lambung dan asam askorbat (vitamin C) (Baron, 1995: 151), vitamin C meningkatkan absorpsi zat besi dari makanan melalui pembentukan kompleks feroaskorbat. Kombinasi 200 mg asam askorbat dengan garam besi dapat meningkatkan penyerapan besi sekitar 25-50 %. Adanya asam fitat dan asam fosfat yang berlebihan akan menurunkan ketersediaan zat besi, fosfat dalam usus akan menyebabkan terbentuknya kompleks besi fosfat yang tidak dapat diserap. Sehingga untuk mengkonsumsi suplemen zat besi lebih baik dikonsumsi pada saat perut kosong atau sebelum makan, karena zat besi akan lebih efektif diserap ketika lambung dalam keadaan asam (pH rendah) (Merryana & Bambang, 2005: 49).

Untuk dapat meningkatkan kadar zat besi dalam tubuh perlu diperhatikan beberapa hal berikut :

- a. Menyertakan makanan sumber vitamin C setiap kali makan
- b. Menyertakan makanan daging, ikan atau ayam setiap kali makan
- c. Menghindari minum teh/kopi pada saat makan makanan utama.

(Bambang & Merryana, 2005: 47).

Laki-laki hanya kehilangan besi basal 0,5-1 mg/hari, sedangkan wanita kehilangan 15 mg pada tiap menstruasi dan 500 mg pada tiap kehamilan (Baron, 1995: 151).

3. Asam folat dan vitamin B₁₂

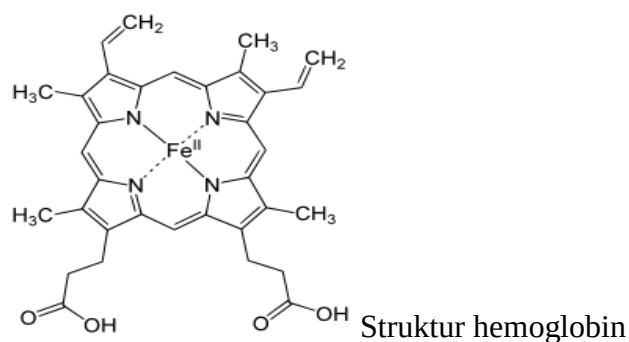
Asam folat dan vitamin B₁₂ digunakan untuk sintesis DNA. Karena masing-masing dalam cara yang berbeda di butuhkan untuk pembentukan timidin trifosfat, yaitu salah satu blok pembangun penting dari DNA. Kurangnya asam

folat dan vitamin B₁₂ dapat menyebabkan penurunan DNA yang mengakibatkan kegagalan pematangan dan pembelahan inti. Sehingga eritrosit akan tampak lebih besar dari normal yang disebut makrosit, yang mempunyai membran sangat tipis dan seringkali berbentuk tidak teratur, besar dan oval berbeda dengan lempeng bikonkaf yang biasa. Sel ini masuk dalam sirkulasi darah, secara normal mampu mengangkut oksigen (O₂), tetapi kerapuhannya menyebabkan sel tersebut memiliki masa hidup yang pendek. Besarnya sel disebabkan karena produksi hemoglobin sitoplasmik dan bahan-bahan lainnya berlebihan (Guyton & Hall, 1996: 534).

Asam folat banyak terdapat dalam hati, buah, dan kacang-kacangan sedangkan vitamin B₁₂ terdapat dalam dua sumber yaitu sumber hewani dan nabati. Sumber hewani terdapat dalam daging, ginjal, ikan, kuning telur, susu, jantung dan jerohan sedangkan sumber nabati terdapat pada kacang-kacangan (Bambang & Merryana, 2005: 55)

2.3.6 Tipe – tipe Hemoglobin

2.3.6.1 Hemoglobin Normal



Hemoglobin normal dalam darah pada orang dewasa antara lain :

1. Hemoglobin Adult (HbA)

Merupakan hemoglobin pada sel darah merah dewasa yang normalnya 96-98% hemoglobin dan terdiri atas empat rantai polipeptida $\alpha_2\beta_2$ (2 rantai α dan 2 rantai β), masing-masing dengan gugus heme sendiri. Berat molekul HbA adalah 68.000 (Hoffran & Pettit, 1980: 8)

2. Hemoglobin A₂ (Hb A₂)

Merupakan hemoglobin dewasa minor dan mempunyai struktur formula $\alpha_2\beta_2$ sebagai pengganti β . Nilai normalnya yaitu 1,5-3,2 % (Hoffran & Pettit, 1980: 8)

3. Hemoglobin Fetal (HbF)

Darah janin manusia normalnya mengandung hemoglobin janin (hemoglobin F), dengan struktur formulanya $\alpha_2\gamma_2$ yang jumlah normalnya adalah 0,5-0,8 % (Hoffran & Pettit, 1980: 8)

Rantai γ yang mengandung 146 residu asam amino tetapi mempunyai 37 yang berbeda dari residu asam amino pada rantai α . Hemoglobin janin normalnya digantikan dengan hemoglobin dewasa setelah lahir. Pada orang-orang tertentu, hemoglobin ini tidak berhasil hilang dan tetap ada sepanjang hidup (Ganong, 1983: 518).

2.3.6.2 Kelainan Produksi Hemoglobin

Urutan asam amino dalam rantai polipeptida hemoglobin ditentukan oleh gen globin.

Ada dua tipe utama gangguan hereditas pada manusia : hemoglobinopati, yang memproduksi rantai-rantai polipeptida abnormal, dan thalasemia serta

gangguan sejenis, yang struktur rantai-rantainya normal tetapi dalam jumlah yang sedikit atau tidak diproduksi karena cacat pada gen globin. Thalasemia α dan β masing-masing ditentukan oleh kurang atau tidak adanya polipeptida α dan β .

Gen-gen mutan yang menyebabkan produksi hemoglobin abnormal banyak sekali, dan banyak hemoglobin abnormal yang telah dilaporkan oleh manusia. Gen-gen ini diidentifikasi dengan huruf seperti hemoglobin C, E, I, J, S, dan lain-lain. Pada kebanyakan kasus, hemoglobin abnormal berbeda dengan hemoglobin A dalam hal struktur rantai polipeptida. Sebagai contoh pada hemoglobin S, rantai α -nya normal, tetapi rantai β -nya abnormal, ada satu residu asam glutamat yang digantikan dengan residu valin (Ganong, 1983: 514).

Hemoglobin abnormal banyak yang tidak berbahaya. Namun, beberapa jenis mempunyai keseimbangan O_2 yang abnormal. Jenis lain menyebabkan anemia. Sebagai contoh, hemoglobin S berpolimerisasi pada tegangan O_2 rendah, dan hal ini menyebabkan sel darah merah menjadi berbentuk bulan sabit, mengalami hemolisis, serta membentuk agregasi yang menyumbat pembuluh darah. Sebagai akibatnya adalah anemia hemolitik berat yang dikenal sebagai anemia sel sabit (Ganong, 1983: 515).

Untuk implikasi secara biomedisnya bisa menyebabkan seperti :

1. Mioglobinuria

Sesudah suatu cedera remuk (*crush injury*) masif, mioglobin yang dilepas dari serabut otot yang terobek akan muncul dalam urine dan menjadikan urine tersebut berwarna merah gelap. Setelah terjadi infark miokard, meskipun mioglobin dapat dideteksi dalam plasma penilaian kadar enzim dalam serum akan memberikan indeks yang lebih sensitif terhadap cedera miokard (Murray, 2003: 67).

2. Anemia

Keadaan anemia yang paling sering ditemukan (penurunan sel darah merah atau hemoglobin dalam darah) terjadi akibat gangguan sintesis hemoglobin (misalnya pada defisiensi besi) atau gangguan produksi eritrosit (misalnya pada defisiensi asam folat atau vitamin B₁₂). Diagnosa anemia dimulai dengan pengukuran spektrum kadar hemoglobin darah (Murray, 2003: 67).

3. Hemoglobinopati

Meskipun mutasi pada residu tertentu yang menentukan dalam hemoglobin (misalnya residu histidin E7 atau F8) membawa konsekuensi yang serius, namun mutasi pada banyak residu permukaan yang sudah terlepas jauh dari tempat pengikatan heme tidak akan menimbulkan kelainan klinik. Salah satu pengecualian yang nyata adalah anemia sel sabit (sickle cell anemia) dimana semua keluhan dan gejala (misalnya: krisis sel sabit, trombotik) timbul dari mutasi residu polar yang tunggal menjadi residu non polar. Dengan ditandai oleh nyeri berulang dan kematian dini, penyakit sel sabit terjadi di banyak lokasi tempat malaria sering ditemukan, dan sekarang ini tersebar luas di antara berbagai kawasan serta kelompok etnik (Murray, 2003: 68).

4. Hemoglobin terglikosilasi (HbA_{1C})

Hemoglobin akan mengalami glikosilasi non enzimatis kalau glukosa darah masuk ke dalam eritrosit dan gugus hidroksil anomernya merupakan derivat gugus amino yang terdapat pada residu lisis dan pada ujung terminal amino, pengukuran HbA_{1C} memberikan informasi yang berguna bagi penanganan diabetes melitus. Karena usia paruh rata-rata bagi eritrosit adalah 60 hari, maka kadar HbA_{1C} mencerminkan konsentrasi glukosa darah rata-rata selama 6-8

minggu sebelumnya. Peninggian kadar HbA_{1C} yang menunjukkan jeleknya pengendalian kadar glukosa darah dapat memandu dokter dalam memilih terapi yang tepat (misalnya pengendalian diet yang berlebih ketat atau peningkatan takaran insulin) (Murray, 2003: 68).

2.3.7 Derivat Hemoglobin

Derivat-derivat hemoglobin adalah oksihemoglobin, karboksihemoglobin, methemoglobin, sulphemoglobin, mioglobin, haptoglobin, hemopeksin, dan methemalbumin.

1. Oksihemoglobin

Hemoglobin tanpa oksigen (hemoglobin tereduksi) adalah ungu muda; hemoglobin teroksigenasi penuh, dengan tiap pasangan hem + globin membawa 2 atom oksigen, berwarna kuning-merah: 1 gr hemoglobin membawa 1,34 ml oksigen. Seharusnya simbol untuk oksihemoglobin adalah HbO₈, tetapi HbO₂ adalah konvensional.

2. Karboksihemoglobin

Karbon monoksida yang terikat ke hemoglobin 200 kali lebih besar dari pada oksigen. Sehingga adanya karbon monoksida (dari pembakaran batu bara atau parafin yang tak sempurna atau terdapat di dalam gas pabrik atau gas batu bara atau karena banyak menghisap rokok) maka lebih mungkin terbentuk karboksihemoglobin (hem-CO-globin: HBCO). Ketidaksadaran timbul bila telah mengganti sekitar 50 persen oksihemoglobin dan kematian terjadi bila penggantian 80 persen. Karboksihemoglobin berwarna merah cheri, terutama di dalam larutan encer.

3. Methemoglobin

Methemoglobin merupakan hematin globin, yang mengandung $\text{Fe}^{\text{III}}\text{-OH}$ (simbol Hi): methemoglobin tak dapat mengangkut oksigen untuk pernafasan. Pada metabolisme hemoglobin normal ia diedarkan oleh autooksidasi dan residu melalui methemoglobin, walaupun kurang dari 1 persen yang terdapat pada suatu waktu kapanpun.

4. Sulphemoglobin

Sulphemoglobin merupakan struktur yang tidak tetap, yang berhubungan dengan methemoglobin dan juga tak dapat mengangkut oksigen pernafasan. Sulphemoglobinemia ditimbulkan oleh obat-obatan serupa seperti yang menyebabkan methemoglobinemia, bila ada hidrogen sulfida *invivo* (usus) yang melengkapi reaksi kimia. Konversi sekitar 5 gr/dl. Hemoglobin menyebabkan sianosis. Sulphemoglobin juga berwarna coklat, diagnosa adanya zat ini memerlukan spektroskopi dan tes kimia.

5. Hemoglobin terglisosilasi

Adalah hemoglobin yang diikat ke glukosa untuk membentuk derivat yang stabil bagi kehidupan eritrosit. Konsentrasi hemoglobin $\text{A}_{1\text{c}}$ mencerminkan konsentrasi glukosa yang terintegrasi, ke mana eritrosit terpapar selama kira-kira 2 bulan sebelumnya dan pada orang sehat tak melebihi sekitar 8,5 persen dari hemoglobin total.

6. Mioglobin

Adalah hemoglobin yang disederhanakan ini terdiri dari satu hem + globin (sedikit berbeda dari hemoglobin), yang mengandung satu atom Fe^{II} dengan berat molekul sekitar 17.000. Ia terdapat di dalam otot rangka dan otot jantung, di

tempat mana ia dapat bekerja sebagai reservoir oksigen yang sedikit, dan dilepaskan setelah crush injury atau iskemia. Karena berat molekulnya rendah, ia cepat dibersihkan dari plasma (bandingkan dengan protein bence jones) dan terdapat sebagai mioglobinuria, yang merupakan indeks kerusakan sel otot yang sensitif, juga dari gerak badan yang hebat. Urine merah akibatnya, yang tak bereaksi dengan tes kimia untuk hemoglobin, dapat didiagnosa dengan spektroskopik. Mioglobinuria yang hebat bisa menyebabkan kegagalan tubulus ginjal akuta.

7. Haptoglobin

Merupakan α_2 globulin spesifik, yang mengikat hemoglobin pada globin, ada beberapa haptoglobin disertai pola perbedaan genetik yang rumit. Batas rujukan bagi haptoglobin plasma total adalah 0,3-1,8 g/l. Fungsi haptoglobin adalah untuk mengkonservasi besi setelah hemolisa intravaskuler, ia mengikat hemoglobin sampai sekitar 1,25 g/l. Plasma di atas konsentrasi itu ada hemoglobin bebas yang hilang ke dalam urine atau terikat ke hemopeksin. Karena itu haptoglobin bertanggung jawab terhadap ambang ginjal bagi hemoglobin.

8. Hemopeksin

Merupakan β_1 -glikoprotein yang terikat dengan sisa hemoglobin. Konsentrasinya di dalam plasma yang normal sekitar 0,5 gr/l.

9. Methemalbumin

Komponen ini merupakan hematin + albumin. Berwarna coklat dan adanya di dalam plasma selalu abnormal. Methemalbumin dibentuk setelah hemolisa intravaskuler yang hebat, bila haptoglobin dan hemopeksin telah disaturasi.

Penyebab methemalbuminemia lain adalah perdarahan ke kavitas abdominalis atau pankreatitis hemoragika akuta (Baron, 1995: 142).

2.4 Hipotesis

Berdasarkan tinjauan teori, maka hipotesis dapat dirumuskan sebagai berikut:

Ho : tidak ada perbedaan kadar hemoglobin penduduk daerah dataran tinggi dengan penduduk daerah dataran rendah.

Ha : ada perbedaan kadar hemoglobin penduduk daerah dataran tinggi dengan penduduk daerah dataran rendah.