

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Timbal

##### 1. Pengertian Timbal

Timbal atau timah hitam merupakan suatu jenis logam berat yang dikenal dengan bahasa ilmiah yang disebut plumbum dan disimbolkan dengan Pb. Pb dalam tabel periodik unsur kimia termasuk pada logam golongan IV-A. Pb berwarna kebiru-biruan atau abu-abu keperakan yang memiliki empat bentuk isotop dengan titik leleh pada  $327,5^{\circ}\text{C}$  dan titik didih pada  $1740^{\circ}\text{C}$  di atmosfer. Secara kimiawi, timbal memiliki titik uap yang rendah dan dapat menstabilkan senyawa lain sehingga sangat berguna untuk produk industri. Secara klinis, timbal merupakan bahan toksik murni, tidak ada organisme yang fungsinya bergantung pada timbal (Lubis dkk, 2013).



Gambar 1. Timbal

(Sumber : Temple, 2007)

##### 2. Sumber dan Kegunaan Timbal

Timbal merupakan salah satu jenis logam berat yang terjadi secara alamiah yang tersedia dalam bentuk bijih logam, percikan gunung berapi dan bisa diperoleh dari alam. Timbal biasanya bersumber dari emisi kendaraan dan industri-industri (asap pabrik yang mengolah timbal alkil). Sumber-sumber lain

yang potensial mengandung timbal antara lain peleburan biji pb, paparan di tempat kerja orang tua yang terbawa ke rumah (bekerja pada peleburan atau daur ulang logam, pengelasan, berkaitan dengan mobil dan percetakan), pipa air ledeng kota, pengecatan dengan vernis, daur ulang aki, keramik berlapis timbal, kabel berlapis timbal, plastik mainan, kosmetik, tanah dan debu. Timbal juga dapat bersumber dari berbagai produk lain, seperti serpihan bekas cat, deodoran, saos impor dan makanan impor (Sari dkk, 2014).

### **3. Metabolisme Timbal Masuk kedalam Tubuh**

Timbal masuk kedalam tubuh manusia dapat melalui inhalasi maupun melalui saluran pencernaan. Absorpsi melalui kulit terbatas pada senyawa organik (alkil timbal dan naftenat timbal). Timbal yang telah terabsorpsi diangkut oleh darah ke organ-organ lain, sekitar 95% terikat dengan eritrosit dan 1% terikat oleh plasma. Timbal plasma dapat berdifusi ke jaringan kemudian disimpan dalam jaringan keras seperti tulang, rambut, kuku, dan gigi serta dapat disimpan juga pada jaringan lunak seperti sum-sum tulang, sistem syaraf, ginjal, hati, otak, kulit dan otot rangka. Saat tubuh sedang dalam keadaan stres seperti hamil, menyusui, atau terserang penyakit kronis, timbal dari jaringan lunak akan dilepaskan kedalam darah sehingga kadarnya meningkat, kemudian terjadi distribusi timbal antara jaringan keras dan lunak. Pembersihan separuh beban timbal yang berada di dalam tubuh memerlukan waktu berbulan-bulan bahkan bertahun-tahun sehingga walaupun dalam dosis kecil timbal dapat menyebabkan keracunan. Timbal juga dapat menembus plasenta sehingga kadar timbal pada fetus berkaitan dengan kadar timbal maternal. Timbal intraseluler berkaitan dengan kelompok sulf hidril dan beberapa enzim seluler termasuk yang terlibat dalam sintesis heme. Selain itu, timbal juga berkaitan dengan membran mitokondria dan mempengaruhi sintesa protein dan asam nukleat (Panggabean, 2008).

#### 4. Faktor yang Mempengaruhi Toksisitas Timbal

Ardillah (2016) dalam penelitiannya menyebutkan bahwa faktor-faktor yang mempengaruhi toksisitas timbal, antara lain :

##### 1. Faktor Lingkungan

###### a. Kandungan Pb di Udara

Konsentrasi tertinggi dari timbal di udara ambient ditemukan pada daerah dengan populasi yang padat, semakin besar suatu kota maka semakin tinggi konsentrasi timbal di udara ambient. Seperti di Kota Semarang khususnya di daerah Tambak Lorok pada musim kemarau udara ambient mencapai 8,41  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  dan pada musim penghujan 10,85  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . Konsentrasi tersebut telah melewati nilai ambang baku mutu lingkungan yaitu maksimal 2  $\mu\text{g}/\text{m}^3/24$  jam.

###### b. Dosis dan Lama Pemaparan

Dosis (konsentrasi) yang besar dan pemaparan yang lama dapat menimbulkan efek yang berbahaya. Penduduk Tambak Lorok yang akan diperiksa darahnya harus memenuhi beberapa syarat, salah satu syaratnya yaitu penduduk yang telah menetap lebih dari 5 tahun.

###### c. Kelangsungan Paparan

Proses pemaparan timbal ada yang terus menerus (*kontinyu*) dan ada juga yang terputus-putus (*intermitten*). Berat ringannya efek timbal bergantung pada proses pemaparannya. Pemaparan yang terus menerus akan memberikan efek yang lebih berat dibandingkan pemaparan secara terputus-putus.

###### d. Jalur Pemaparan (kontak langsung)

Timbal akan memberikan efek yang berbahaya terhadap kesehatan bila masuk melalui jalur yang tepat. Orang-orang dengan sumbatan hidung mungkin juga lebih tinggi, karena pernafasan lewat mulut mempermudah inhalasi partikel debu yang lebih besar.

##### 2. Faktor Manusia

###### a. Usia

Usia muda lebih peka terhadap aktivitas timbal, hal ini berhubungan dengan perkembangan organ dan fungsinya yang belum sempurna. Sedangkan pada usia tua kepekaannya lebih tinggi dari rata-rata orang dewasa, biasanya

karena aktivitas enzim biotransformasi berkurang dengan bertambahnya umur dan daya tahan organ tertentu berkurang terhadap efek timbal. Semakin tua usia seseorang, akan semakin tinggi pula konsentrasi timbal yang terakumulasi dalam tubuh.

b. Status Kesehatan, Status Gizi dan Tingkat Kekebalan (imunologi)

Keadaan sakit dapat mempertinggi tingkat toksisitas timbal atau dapat mempermudah terjadinya kerusakan organ. Malnutrisi, hemoglobinopati dan enzinopati seperti anemia dan defisiensi *glukosa-6-fosfat dehidrogenase* juga meningkatkan kerentanan terhadap paparan timbal. Kurang gizi dan diet rendah kalsium menyebabkan peningkatan kadar timbal dalam darah. Defisiensi besi, diet rendah protein dan diet tinggi lemak akan meningkatkan absorpsi timbal, sedangkan pemberian zink dan vitamin C secara terus menerus akan menurunkan kadar timbal dalam darah, walaupun paparan timbal terus berlangsung.

c. Jenis Kelamin

Efek toksik yang terjadi pada pria dan wanita mempunyai pengaruh yang berbeda. Wanita lebih rentan daripada pria. Hal ini disebabkan karena adanya perbedaan faktor ukuran tubuh (fisiologi), keseimbangan hormonal dan perbedaan metabolisme.

d. Jenis Jaringan

Kadar timbal dalam jaringan otak tidak sama dengan kadar timbal dalam jaringan paru ataupun dalam jaringan lain. Timbal yang tertinggal di dalam tubuh, baik dari udara maupun melalui makanan atau minuman akan berkumpul terutama di skeleton (90-95%).

e. Jenis pekerjaan

Pekerjaan seseorang dapat berpengaruh terhadap resiko paparan timbal. Seperti pekerja dalam bidang industri manufaktur, konstruksi bangunan, nelayan, pertambangan, industri baterai, industri keramik, pengecoran logam, tukang cat, dan pengrajin pot. Selain itu, polisi dan penjaga pintu tol juga beresiko terpaparnya timbal karena asap kendaraan bermotor merupakan salah satu sumber pencemaran udara.

### 3. Faktor Perilaku

#### a. Kebiasaan Merokok

Rokok mengandung beberapa logam berat seperti Pb, Cd, dan sebagainya yang membahayakan kesehatan. Konsumsi rokok setiap harinya akan meningkatkan resiko inhalasi Pb akibat dari asap rokok tersebut.

#### b. Penggunaan APD

Alat pelindung diri merupakan alat yang dipakai oleh pekerja untuk memproteksi dirinya dari kecelakaan yang terjadi akibat pekerjaannya. APD yang dimaksud untuk mengurangi absorpsi Pb adalah masker. Diharapkan dengan penggunaan APD ini dapat menurunkan tingkat risiko bahaya penyakit dari paparan timbal (Pb).

#### c. Kebiasaan Konsumsi Kerang

Timbal merupakan salah satu bahan pencemar lingkungan. Bahan pencemar yang masuk ke muara sungai akan tersebar dan akan mengalami proses pengendapan, sehingga terjadi penyebaran zat pencemar. Proses pengendapan terutama logam-logam berat yang tersebar di perairan akan terakumulasi dalam sedimen kemudian akan terakumulasi pada biota yang ada di dalam perairan salah satunya yaitu kerang. Rata-rata kandungan Pb pada kerang hijau di Tambak Lorok adalah 0,45 mg/kg. Menurut SNI nomor 7387.2009 batas maksimum cemaran logam berat Pb pada kerang adalah sebesar 1,5 mg/kg (1,5 ppm), sehingga konsentrasi Pb pada kerang hijau masih di bawah baku mutu yang telah ditetapkan (Hapsari dkk, 2017).

### 5. Efek Klinis Keracunan Timbal

Timbal dapat mempengaruhi semua organ dan sistemnya. Antara lain mempengaruhi sistem hematologi, sistem neurologis, sistem ginjal, sistem gastrointestinal, sistem endokrin serta sistem kardiovaskular. Pada sistem hematologi keberadaan timbal dapat menyebabkan anemia karena timbal dapat mengganggu biosintesis heme dan masuk ke membran eritrosit, dapat juga ditemukannya benda inklusi *basophilic stippling* pada pemeriksaan morfologi darah jika keracunan timbalnya kronis. Pada sistem neurologis dapat

menyebabkan terjadinya penurunan *Intelligence Question* (IQ), gangguan efek kognitif, sakit kepala, kejang, ensefalopati, perubahan perilaku, meningkatnya edema serebral dan tekanan intrakranial. Pada sistem ginjal dapat dijumpai aminoasiduria, glikosuria, dan peningkatan ekskresi dari protein dengan berat molekul yang rendah, resiko nefropati dan gagal ginjal dan juga dapat menginduksi terjadinya sindroma Fanconi. Pada gastrointestinal dapat menyebabkan sakit perut, muntah dan konstipasi. Status pubertas yang terhambat dan tinggi badan yang lebih pendek dibanding anak sehat lainnya merupakan akibat keberadaan timbal yang mengganggu sistem endokrin serta pada sistem kardiovaskular dapat meningkatkan absorpsi timbal meski dalam kadar yang rendah yang memiliki hubungan signifikan dengan meningkatnya tekanan darah saat dewasa (Sari dkk, 2014).

## **B. Darah**

### **1. Definisi darah**

Darah adalah suatu cairan yang berwarna merah yang dikeluarkan oleh tubuh. Secara garis besar, darah mengandung komponen selular dan komponen non-selular. Komponen selular darah memiliki tiga jenis sel yaitu sel darah merah (eritrosit), sel darah putih (leukosit) dan sel penggumpal atau pembeku darah (trombosit), sedangkan komponen non selular darah disebut plasma. Plasma darah mengandung protein, karbohidrat terutama glukosa, lipid, asam-asam amino, vitamin serta mineral (Sofro, 2012)

### **2. Fungsi Darah**

Menurut Sofro (2012) darah yang berada didalam tubuh dapat berfungsi sebagai :

#### **1. Fungsi Nutrisi**

Dalam sistem pencernaan, komponen nutrisi harus dibawa dan dibagikan ke seluruh sel jaringan dan organ tubuh melalui darah. Akan tetapi, tidak semua hasil pencernaan diabsorpsi dari lumen usus melalui darah, seperti pencernaan berbagi makromolekul.

Hasil pencernaan makromolekul karbohidrat yaitu glukosa dan protein asam amino, absorpsi dari lumen usus memang berlangsung lewat kapiler-kapiler yang akan masuk ke vena mesentrika di sekitar usus. Tetapi untuk pencernaan makromolekul lipid dengan komponen terbanyak berupa trigliserida, hasil pencernaannya adalah asam lemak bebas (FFA) dan gliserol. Dari lumen usus, kedua unsur trigliserida di absorpsi kedalam sel mukosa usus kemudian diesterifikasi ulang menjadi trigliserida. Trigliserida ini bersama elemen lipid lain dari diit seperti kolesterol, fosfolipid, dan asam lemak bebas (FFA), digabungkan dengan apolipoprotein membentuk lipoprotein yang disebut *chylomicron*. *Chylomiron* inilah yang selanjutnya diangkut dari usus lewat saluran limfe sebagai lacteal dan tidak melalui kapiler darah. Dari saluran limfe sekitar usus, kemudian masuk ke duktus limfatikus sinistra (*ductus thoracicus*) yang selanjutnya masuk ke pembuluh darah.

Beberapa komponen nutrisi seperti karbohidrat (misalnya glukosa), protein, asam amino dan asam lemak tidak berasal dari diit tetapi disintesis dalam sel berbagai organ misalnya hati. Dari hati diangkut ke berbagai jaringan. Jadi, baik karbohidrat, protein, asam amino, vitamin, mineral dan tanpa kecuali senyawa lipid yang bersifat hidrofobik akan diangkut oleh darah. Darah mengalir dalam sistem kardiovaskular bahkan melalui kapiler kecil di ujung-ujung jaringan memasok kebutuhan nutrisi sel-sel.

## **2. Fungsi Ekskresi**

Sel-sel tubuh mampu bertahan hidup karena adanya proses metabolisme yang melibatkan berbagai bahan nutrisi dari luar tubuh dan berbagai enzim yang dibuat dan ada dalam sel. Sebagai hasil metabolisme, terbentuklah berbagai senyawa sampah yang jika terakumulasi dalam sel atau dalam tubuh akan mengganggu kesehatan sel atau individu. Oleh karena itu, sampah metabolik tersebut harus dikeluarkan dari dalam sel kemudian diangkut oleh darah ke organ-organ ekskresi.

Tubuh memperoleh masukan bahan-bahan asing dari luar baik secara sengaja misalnya obat, maupun tidak sengaja misalnya bahan pewarna,

penyedap dan pengawet makanan. Bahan-bahan tadi melalui metabolisme xenobiotik di hati akan menghasilkan produk akhir yang harus dikeluarkan dari hati dan selanjutnya dikeluarkan dari tubuh. Media untuk mengangkut sampah-sampah metabolik maupun produk bahan-bahan asing yang masuk kedalam tubuh tadi adalah sistem sirkulasi darah. Selanjutnya, darah membawa sampah-sampah metabolik berbagai produk katabolisme bahan asing yang membahayakan ke organ ekskresi. Dengan demikian jelas bahwa darah ikut berperan dalam fungsi ekskresi.

### **3. Fungsi Penyeimbang Asam-Basa Tubuh**

Keseimbangan asam-basa normal terjadi karena proses metabolisme yang mendasari semua fungsi fisiologis berlangsung secara optimal dengan laju dan besaran yang terkendali. Proses metabolisme dan pengendaliannya dapat berlangsung normal salah satunya karena faktor pH medium reaksi intrasel maupun ekstrasel. Paru-paru berperan dalam pengeluaran karbondioksida, sementara ginjal mengatur elektrolit yang harus dipertahankan dan yang harus dibuang. Darah mengandung dan sekaligus mengangkut elektrolit serta berbagai senyawa yang diperlukan dalam metabolisme sel setelah berinteraksi dengan paru-paru dan ginjal lewat vaskularisasi ke kedua organ tersebut.

Beberapa elektrolit berada di dalam sel dan beberapa elektrolit berada di luar sel baik di ruang antar sel maupun di intravaskular. Semua perubahan yang terjadi dalam sel dapat di teruskan ke lingkungan ekstra sel yang selanjutnya berinteraksi dengan darah. Darah juga menjangkau organ-organ ekskresi selanjutnya akan membuang elektrolit yang mengganggu keseimbangan asam basa atau mempertahankan elektrolit yang diperlukan untuk mempertahankan pH fisiologis.

### **4. Fungsi Penyeimbang Air Tubuh**

Air dalam tubuh terdiri atas air intrasel dan air ekstrasel yang berada di intravaskuler dan ekstraseluler. Darah merupakan cairan ekstrasel yang berada di intravaskuler yang sangat penting karena darah mampu mengangkut semua bahan yang digunakan untuk mempertahankan kehidupan sel-sel di seluruh bagian tubuh. Tekanan osmotis dalam darah dipertahankan

sedemikian rupa yang memungkinkan adanya pertukaran bahan-bahan nutrisi termasuk elektrolit dan cairan antara lingkungan dalam dan luar sel termasuk intravaskuler.

### **5. Fungsi Pengaturan Suhu Tubuh**

Keadaan demam bukan berasal dari akibat perubahan suhu lingkungan, suhu tubuh tinggi akan merangsang hypothalamus mengirim impuls ke pembuluh darah agar melonggar. Selanjutnya, pembuluh darah yang melebar dapat dilalui lebih banyak darah. Darah yang banyak ini mengalir ke daerah di bawah kulit yang banyak mengandung kelenjar keringat untuk menghasilkan lebih banyak keringat untuk membuang panas. Luasnya permukaan kulit memungkinkan banyaknya panas tubuh yang keluar. Dengan cara ini, suhu tubuh yang semula panas menjadi turun karena terbuangnya panas bersama keringat, dari proses pengendalian suhu tubuh semacam ini jelas tampak bahwa darah memiliki peranan besar dalam fungsi pengaturan suhu tubuh.

### **6. Fungsi Pertahanan Terhadap Infeksi**

Seiring berkembangnya ilmu dan teknologi, kelak kemudian hari diketahui bahwa pada orang-orang yang mampu bertahan hidup ternyata ditemukan adanya sifat kekebalan. Dari fenomena kekebalan yang timbul, diketahui bahwa ada bahan yang berfungsi menangkal agen-agen penyakit yang disebut antibodi. Antibodi merupakan molekul protein yang ada dalam darah yang secara khusus mampu berinteraksi dengan antigen yang masuk ke dalam tubuh, dalam perkembangan ilmu yang memungkinkan diamatinya sel-sel darah, ternyata pertahanan tubuh terhadap agen-agen penyakit diperankan oleh sel-sel darah putih. Adanya bukti-bukti bahwa sel-sel darah putih dan antibodi dalam darah mampu menangkal penyakit menunjukkan peran darah dalam fungsi pertahanan tubuh terhadap penyakit.

### **7. Fungsi Transport Hormon dan Pengaturan Metabolisme**

Metabolisme dalam tubuh berlangsung karena adanya katalisator biologis yang mampu mempercepat reaksi tanpa harus meningkatkan suhu reaksi sebagaimana lazim dalam reaksi-reaksi anorganik di luar tubuh. Berbagai

reaksi enzimatik semacam ini seringkali dikendalikan juga oleh faktor-faktor lain misalnya hormon. Jika enzim adalah suatu protein yang berfungsi suatu protein dan berfungsi di tempat enzim bersangkutan disintesis, hormon tidak selalu berupa protein dan bekerja di luar tempat hormon tersebut diproduksi.

Enzim dapat diekstraksi dari jaringan dan diuji dalam reaksi yang dikatalisisnya, sementara hormon tidak perlu diekstraksi dari jaringan, tetapi dapat diperiksa dalam darah individu. Hal ini dimungkinkan karena setelah diproduksi di suatu kelenjar endokrin, hormon kemudian disekresikan ke dalam darah untuk dibawa menuju jaringan sasaran. Dalam darah, beberapa jenis hormon diangkut oleh molekul pembawa yang bersifat spesifik yang terdapat dalam fraksi protein plasma darah. Tanpa adanya protein plasma darah tersebut, hormon yang bersangkutan tidak akan dapat di bawa ketempatnya bekerja. Hormon yang bersifat hidrofilik relatif mudah diangkut dalam darah tanpa pengangkut khusus, bekerja cepat dan pengaruh kerjanya juga cepat hilang, sebaliknya hormon yang bersifat lipofilik atau hidrofobik harus diangkut oleh suatu molekul yang mampu membuatnya hidrofilik, bekerja pelan dan pengaruh kerjanya lebih panjang.

### **8. Fungsi Koagulasi**

Darah berada dalam sistem tertutup pembuluh darah, meskipun oleh satu dan lain hal darah dapat keluar dari pembuluh darah. Dalam sistem kardiovaskular darah mengalir secara teratur tanpa ada gumpalan yang dapat menyumbat aliran. Adakalanya, gumpalan darah terjadi tanpa adanya perlakuan pembuluh darah, tetapi adanya permukaan pembuluh darah yang tidak rata misalnya pada *atherosclerosis* akibat plaque kolesterol di dinding kapiler-kapiler arteri. Pada kondisi semacam ini, proses terbentuknya gumpalan darah diawali dengan agregasi trombosit akibat turbulensi aliran darah, diikuti pembentukan jala-jala fibrin yang kemudian menjadi perangkap sel-sel darah. Proses pembentukan gumpalan darah ini melibatkan berbagai faktor koagulasi yang terdapat dalam plasma.

Pada keadaan normal, terbentuknya gumpalan darah selanjutnya diikuti dengan penghancuran gumpalan atau trombolisis. Hal ini dimungkinkan

karena dalam plasma darah juga terdapat berbagai faktor yang berguna untuk mencegah timbulnya thrombosis lebih lanjut atau menghancurkan thrombus yang telah terbentuk. Dengan tersedianya semua faktor koagulasi dalam darah dan keterlibatan darah secara langsung dalam mekanisme hemostatis, thrombosis, dan trombolisisnya, maka tampak jelas peran dan fungsi darah disini.

## 9. Fungsi Respirasi

Oksigen masuk kedalam tubuh melalui organ respirasi yaitu paru-paru. Oksigen diangkut mulai dari alveoli paru-paru ke seluruh jaringan tubuh. Alveoli yang terisi udara langsung bersinggungan dengan kapiler-kapiler pembuluh darah. Dengan adanya komponen yang dimilikinya, darah mampu ikut berperan mengikat oksigen dan karbondioksida, untuk mengikat oksigen dan karbondioksida dengan bantuan sel darah merah dan plasma darah serta enzim yang mampu mengubah molekul  $H_2O + CO_2$  menjadi asam karbonat atau  $H_2CO_3$  yang kemudian terionisasi menjadi  $H^+$  dan  $HCO_3^-$  (bikarbonat).

Oksigen diangkut secara khusus oleh molekul hemoglobin di sel darah merah, sementara kecil (15%) karbon dioksida diangkut oleh hemoglobin sebagai senyawa karbamino, sedangkan sebagian besar bikarbonat diangkut dengan melibatkan mekanisme *chloride shift* dalam plasma darah.

### C. Hemoglobin

#### 1. Pengertian Hemoglobin

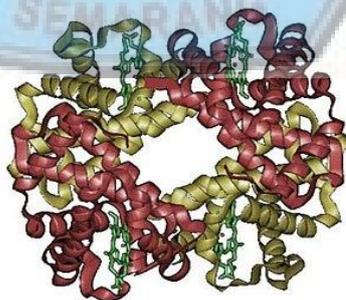
Hemoglobin adalah komponen yang berfungsi sebagai alat transportasi oksigen ( $O_2$ ) dan karbon dioksida ( $CO_2$ ). Hemoglobin tersusun dari heme dan globin. Globin merupakan empat rantai protein yang terdiri dari dua unit alfa dan dua unit beta, sedangkan heme mengandung atom besi *prophyrin* (suatu pigmen merah). Pigmen besi hemoglobin bergabung dengan oksigen. Hemoglobin yang mengangkut oksigen darah (dalam arteri) berwarna merah terang sedangkan hemoglobin yang kehilangan oksigen (dalam darah vena) berwarna merah tua. Satu gram hemoglobin mengangkut 1,34 mL oksigen (Kemenkes RI, 2011).

## 2. Struktur dan Sintesis Hemoglobin

Molekul hemoglobin terdiri dari dua struktur utama, yaitu heme dan globin, serta struktur tambahan. Heme adalah struktur yang melibatkan empat atom besi dalam bentuk  $\text{Fe}^{2+}$  dikelilingi oleh cincin protoporfirin IX, karena zat besi dalam bentuk  $\text{Fe}^{3+}$ , tidak dapat mengikat oksigen. Protoporfirin IX merupakan produk akhir dalam sintesis molekul heme. Protoporfirin ini hasil dari interaksi suksinil koenzim A dan asam delta-aminolevulinat di dalam mitokondria dari eritrosit berinti, dengan pembentukan beberapa produk antara lain porfobilinogen, uroporfirinogen, dan coproporfirin. Besi bergabung dengan protoporfirin untuk membentuk heme molekul lengkap.

Globin merupakan struktur yang terdiri dari asam amino yang dihubungkan bersama untuk membentuk rantai polipeptida. Hemoglobin dewasa terdiri dari rantai alfa dan rantai beta. Rantai alfa memiliki 141 asam amino, sedangkan rantai beta memiliki 146 asam amino. Heme dan globin dari molekul hemoglobin dihubungkan oleh ikatan kimia.

Struktur tambahan yang mendukung molekul hemoglobin adalah 2,3-difosfoglisarat (2,3-DPG), merupakan suatu zat yang dihasilkan melalui jalur Embden Mayerhof yang anaerob selama proses glikolisis. Struktur ini berhubungan erat dengan afinitas oksigen dari hemoglobin (Kiswari, 2014).



Gambar 2. Struktur 3 dimensi Hemoglobin  
(Sumber : Mc.Kee T dan Mc.Kee JR,2004)

### 3. Jenis-jenis Hemoglobin

Jenis hemoglobin yang disintesis ada tiga, yaitu hemoglobin embrio (Hb E), hemoglobin janin (Hb F), dan hemoglobin orang dewasa (Hb A). Masing-masing jenis hemoglobin memiliki pengaturan khusus pada rantai globin dan setiap rantai globin berada dibawah pengaruh kromosom tertentu. Kromosom 11 berisi gen untuk memproduksi rantai epsilon, beta, gamma dan delta. Setiap orang tua memberikan kontribusi satu gen untuk memproduksi masing-masing rantai. Oleh karena itu, setiap individu memiliki dua gen untuk memproduksi salah satu rantai. Kromosom 16 bertanggung jawab untuk rantai alfa dan gen zeta, terdapat dua gen dalam komosom untuk memproduksi rantai alfa dan satu untuk memproduksi rantai zeta. Jadi, setiap orang tua memberikan kontribusi dua gen untuk produksi rantai alfa dan satu gen untuk produksi rantai zeta. Dengan demikian, setiap individu memiliki empat gen untuk memproduksi rantai alfa dan dua gen untuk rantai beta. Rantai alfa merupakan komponen yang melekat pada hemoglobin dewasa (Hb A), oleh karena itu, hemoglobin memiliki dua rantai alfa sebagai bagian dari konfigurasi kimia. Rantai epsilon dan rantai beta digunakan untuk produksi hemoglobin embrionik (Hb E). Setelah embrio berkembang, hemoglobin Gower I dan II dan hemoglobin Potrland, disintesis dan tetap berada pada embrio selama tiga bulan. Hemoglobin janin (Hb F) mulai disintesis sekitar tiga bulan dalam perkembangan janin dan tetap sebagai hemoglobin mayoritas saat lahir. Antara tiga sampai enam bulan pasca melahirkan, jumlah rantai gamma menurun dan jumlah rantai beta meningkat, menyebabkan meningkatnya hemoglobin yang mencapai 95-98%, sedangkan 1-3%-nya adalah hemogobin F. Hemoglobin F ini kurang dari 1%, merupakan bagian dari komplemen dewasa hemoglobin normal. (Kiswari, 2014).

### 4. Macam – macam Bentuk Hemoglobin

Menurut Sherwood (2011) bentuk-bentuk hemoglobin antara lain :

#### a. Oksihemoglobin

Oksihemoglobin merupakan bentuk hemoglobin saat berikatan dengan oksigen ( $\text{HbO}_2$ ). Hemoglobin dianggap jenuh ketika semua Hb yang membawa  $\text{O}_2$ -nya secara maksimal. Persen saturasi hemoglobin (%HB)

merupakan suatu ukuran seberapa banyak Hb yang ada berikatan dengan  $O_2$ , dapat bervariasi dari 0% sampai 100%.

b. Karboksihemoglobin

Karboksihemoglobin (HbCO) merupakan suatu ikatan hemoglobin dan karbonmonoksida. Afinitas Hb terhadap CO 240 kali lebih kuat daripada terhadap  $O_2$ . Karena Hb cenderung berikatan dengan CO, maka dalam jumlah kecilpun CO dapat berikatan dengan Hb dalam persentase besar, menyebabkan Hb tidak tersedia untuk mengangkut  $O_2$ . Meskipun konsentrasi Hb dan  $PO_2$  normal namun konsentrasi  $O_2$  dalam darah berkurang secara serius.

c. Hemoglobin terglisosilasi

Hemoglobin terglisosilasi merupakan hemoglobin yang diikat kedalam glukosa untuk membentuk derivat yang stabil bagi eritrosit. Derivat hemoglobin terdiri dari hemoglobin (methemoglobin), sulfhemoglobin (SHb) dan karboksihemoglobin (HbCO). Methemoglobin (Hi) merupakan turunan dari hemoglobin, dimana besi ferro teroksidasi menjadi besi ferri, mengakibatkan ketidakmampuan methemoglobin untuk mengikat  $O_2$  secara reversibel, sedangkan polipeptida tidak diubah. Normalnya methemoglobin dalam darah mencapai 1,5%. SHb merupakan campuran dari hasil oksidasi, sebagian terbentuk dari denaturasi Hb yang terjadi selama oksidatif hemolisis. SH tidak dapat mengangkut  $O_2$ , tetapi dapat bergabung dengan monoksida (CO) untuk membentuk karboksisulfhemoglobin. CO endogen diproduksi saat degradasi heme menjadi bilirubin normal yang berpengaruh sekitar 0,5% dari karboksihemoglobin (HbCO) di dalam darah, dan meningkat pada anemia hemolitik.

d. Mioglobin

Mioglobin merupakan hemoglobin yang disederhanakan, hemoglobin ini terdapat pada otot rangka dan jantung.

e. Haptoglobin

Haptoglobin adalah globulin spesifik yang mengikat hemoglobin pada globin. Haptoglobin ini berfungsi untuk mengkonserfasi besi setelah hemolisa

intrafakuler, ia mengikat hemoglobin sekitar 1,25 g/L plasma dan karenanya konsentrasi hemoglobin bebas hilang dalam urin atau terikat kohaemopeksin.

f. Haemopeksin

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

## 5. Manfaat Hemoglobin

Hemoglobin yang berada dalam sel darah merah berfungsi mengangkut oksigen dari organ respirasi ke seluruh bagian tubuh karena adanya molekul hemoglobin yang mengandung senyawa porfirin besi yaitu heme. Disamping itu, hemoglobin juga berfungsi mengangkut CO<sub>2</sub> dan proton dari jaringan ke organ respirasi. Bila tiap heme mampu mengikat satu molekul oksigen, maka empat molekul heme dalam tetramer hemoglobin mampu mengikat empat molekul hemoglobin. Khusus untuk CO<sub>2</sub> dan proton, hemoglobin tidak mengangkut lewat heme, tetapi langsung lewat protein globinnya sebagai karbamat. Dalam hal ini hemoglobin dapat mengikat CO<sub>2</sub> jika oksigen dilepaskan dan CO<sub>2</sub> bereaksi dengan gugus amino alfa ujung. Sekitar 15% CO<sub>2</sub> yang diangkut dalam darah dibawa oleh hemoglobin. Bentuk pengikatan CO<sub>2</sub> pada hemoglobin semacam ini akan menstabilkan deoksihemoglobin dan menurunkan afinitas oksigen (Sofro, 2012).

## 6. Metode-metode Untuk Penetapan Nilai Hemoglobin

Menurut Kiswari (2014) dalam bukunya yang berjudul Hematologi dan Tranfusi ada beberapa metode yang bisa digunakan untuk menetapkan nilai hemoglobin, diantaranya :

a. Metode Tallquist

Pemeriksaan dengan cara membandingkan darah asli dengan skala warna yang bergradasi. Metode tallquist ini memiliki tingkat kesalahan 30-50% dan oleh karena itu metode tallquist sudah ditinggalkan.

#### b. Metode Sahli

Metode ini mengubah hemoglobin menjadi asam hematin, yaitu dengan cara mengencerkan darah dengan larutan HCl. Enceran darah tersebut ditambahkan dengan aquades sampai warnanya sama dengan warna standar pada tabung gelas. Penyimpangan hasil pemeriksaan cara visual ini mencapai 15-30%.

#### c. Metode Cu-Sulfat

Pemeriksaan hemoglobin yang berdasar pada berat jenis. Metode ini biasanya digunakan pada saat donor darah. Darah donor turun ke dalam larutan tembaga sulfat (Cu-sulfat) dan menjadi terbungkus dalam kantung tembaga proteinate, yang mencegah setiap perubahan dalam berat jenis sekitar 15 detik. Jika hemoglobin sama dengan atau lebih dari 12,5 gram/dL, maka darah akan tenggelam dalam waktu 15 detik, yang berarti calon pendonor dapat mendonorkan darahnya.

#### d. Metode Fotoelektrik Kolorimeter

Pemeriksaan hemoglobin dengan metode fotometrik kolorimeter ini pemeriksaannya lebih teliti daripada cara visual karena tingkat kesalahan pada metode ini hanya berkisar 2%. Metode ini terdiri dari 3 cara, yaitu :

##### 1. Metode sianmethemoglobin

Darah diencerkan dengan larutan kalium sianida dan kalium ferri sianida. Kalium ferrisianida mengoksidasi hemoglobin menjadi methemoglobin, dan kalium sianida menyediakan ion sianida ( $\text{CN}^-$ ) untuk membentuk  $\text{HiCN}$ , yang memiliki penyerapan maksimum yang luas pada panjang gelombang 540 nm.

##### 2. Metode Oksihemoglobin

Metode  $\text{HbO}_2$  adalah metode yang paling sederhana dan paling cepat untuk metode yang menggunakan fotometer.

##### 3. Metode Alkali hematin

Metode yang menetapkan total hemoglobin baik dari carboxyhemoglobin, methemoglobin atau sulfhemoglobin. Metode ini kurang teliti dibandingkan dengan metode sianmethemoglobin dan oxyhemoglobin.

#### e. Metode Automatik

Reagen yang diperlukan dalam pemeriksaan hemoglobin cara otomatis dengan menggunakan analizer BC-2600 antara lain diluent sebagai larutan pengencer dan sebagai medium penghantar, reagen lyse yang dapat melisis eritrosit, rinse diformulasikan untuk membilas atau mencuci bak dan tabung pengukur serta untuk menetapkan miniskus yang tepat pada tabung pengukur, pembersih E-Z (enzimatik) adalah enzim isotonik untuk membersihkan larutan dalam bak.

Pengukuran HGB (hemoglobin) ditentukan oleh metode kolorimetrik. Pengenceran WBC/HGB tersebut dikirim ke bak WBC yang dicampur dengan jumlah tertentu yang mengubah hemoglobin menjadi hemoglobin kompleks yang diukur pada panjang gelombang 525 nm. Sebuah LED dipasang di salah satu sisi bak yang memancarkan sinar monokromatik yang mempunyai panjang gelombang 525 nm, kemudian diukur dengan sensor-foto yang dipasang di sisi yang berlawanan. Sinyal tersebut kemudian diperkuat dan tegangan diukur lalu dibandingkan dengan referensi bacaan kosong (bacaan yang diambil ketika hanya ada pengencer di bak). HGB tersebut dihitung dan dinyatakan dalam g/dL.

### 7. Nilai Normal Hemoglobin

Pada buku ajar laboratorium klinis yang ditulis oleh Costance L.Lieseke dan Elizabeth A. Zeibig yang dialih bahasakan oleh dr. Frederica Ian Liana yang dicetak pada tahun 2018 menyebutkan bahwa nilai normal hemoglobin sebagai berikut :

Tabel 2. Nilai Normal Hemoglobin

Usia / Jenis kelamin	Hemoglobin (g/dL)
Pria Dewasa	14-18
Wanita Dewasa	12-16
Bayi Baru Lahir	17-23
Bayi Usia 2 Bulan	19-14
Anak 1-14 Tahun	11,3-14,4

Sedangkan pada print out hasil pemeriksaan menggunakan *hematology analyzer* memiliki nilai normal 11.0 – 16.0 g/dL.

## 8. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Kadar Hemoglobin

Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi kadar hemoglobin diantaranya, yaitu :

### a. Usia

Anak-anak, orang tua dan wanita hamil akan lebih mudah mengalami penurunan kadar hemoglobin. Pada anak-anak disebabkan karena pertumbuhan anak-anak yang cukup pesat dan tidak diimbangi dengan asupan zat besi sehingga menurunkan kadar hemoglobin (Nasional Anemia Action Council, 2009).

### b. Jenis Kelamin

Kadar hemoglobin wanita lebih rendah dari pria, karena wanita mengalami kehilangan banyak darah pada saat menstruasi (Lieseke, 2018).

### c. Geografi (tinggi rendahnya suatu daerah)

Masyarakat yang tinggal di dataran tinggi memiliki kadar hemoglobin lebih tinggi, karena pada dataran tinggi dapat menyebabkan hipoksia oleh karena tekanan parsial oksigen yang berkurang dan tubuh akan merespon sehingga terjadinya proses aklimitasi. Dengan adanya respon aklimitasi maka akan terjadi peningkatan kadar hemoglobin untuk beradaptasi dengan keadaan rendah oksigen (Waani dkk., 2014)

### d. Pola Makan

Asupan nutrisi beberapa zat besi (Fe) sangat mempengaruhi kadar hemoglobin dalam darah. Sumber makanan yang mengandung banyak zat besi adalah hewani terutama pada hati yang merupakan tempat paling banyak mengandung Fe. Tumbuhan juga dapat menjadi sumber Fe namun pada tumbuhan umumnya memiliki kandungan yang lebih kecil dibandingkan pada hewan (Nurmeiningsih, 2018).

e. Perokok

Merokok dapat mempengaruhi kadar hemoglobin. Karena pada saat merokok tubuh mengalami kekurangan oksigen yang dapat menyebabkan afinitas hemoglobin dengan karbonmonoksida yang terkandung dalam rokok (Mariani dkk., 2018)

f. Faktor Genetik dan Penyakit Kronis

Thalasemia merupakan penyakit genetik yang diturunkan secara autosomal resesif menurut hukum Mendel dari orang tua kepada anak-anaknya. Thalasemia ditandai dengan penurunan sintesis rantai globin. Penurunan sintesis rantai globin ini menyebabkan penurunan sintesis hemoglobin dan akhirnya dapat mengakibatkan kadar hemoglobin rendah (Regar, 2009).

g. Logam Berat

Logam berat merupakan logam dengan densitas, berat atom, atau nomor atom yang tinggi. Jenis logam berat diantaranya yaitu ruthenium, perak, indium, kadmium, raksa dan timbal. Salah satu logam berat yang berbahaya yaitu timbal, karena timbal dalam tubuh dapat menyebabkan gangguan hematopoesis melalui hambatan biosintesis heme dan defisiensi enzim G-6PD yang menimbulkan penurunan hemoglobin, dan jumlah eritrosit, serta peningkatan retikulosit (Santosa, dkk 2015).

#### **D. Mekanisme Kadar Hemoglobin Akibat Paparan Timbal**

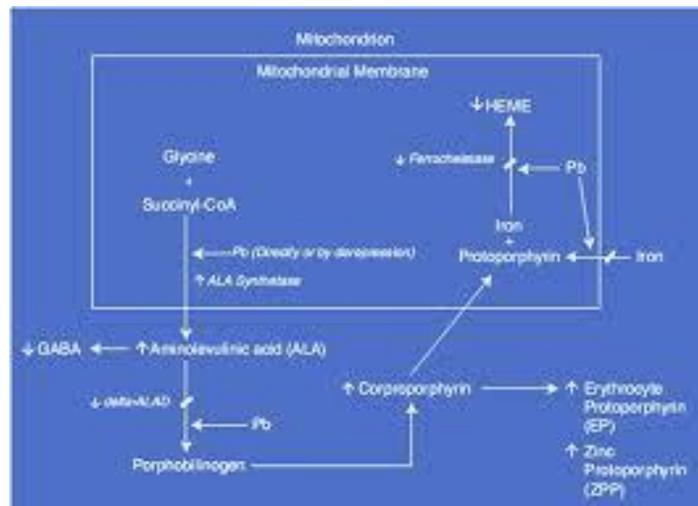
Sel-sel darah merah merupakan suatu bentuk kompleks khelat yang dibentuk oleh logam Fe (besi) dengan gugus haemo dan globin. Hemoglobin disintesa semasa proses maturasi eritrositik. Proses sintesa heme berlaku dalam semua sel tubuh manusia kecuali eritrosit yang matang. Pusat penghasilan utama bagi heme (porifirin) adalah sum-sum tulang dan hepar. Heme yang terhasil dari prekursor eritroid identik dengan sitokrom dan mioglobin (Turgeon, 2005). Keberadaan timbal (Pb) dalam tubuh dapat mengganggu proses *hematopoiesis* (pembentukan sel darah). Hal ini terjadi karena Pb dalam darah dapat menyebabkan hambatan

enzim *δ-aminolevulinat dehidratase* (ALAD), enzim *corprofirinogen oksidase*, dan enzim *ferrokhelatase* (Santosa, 2015).

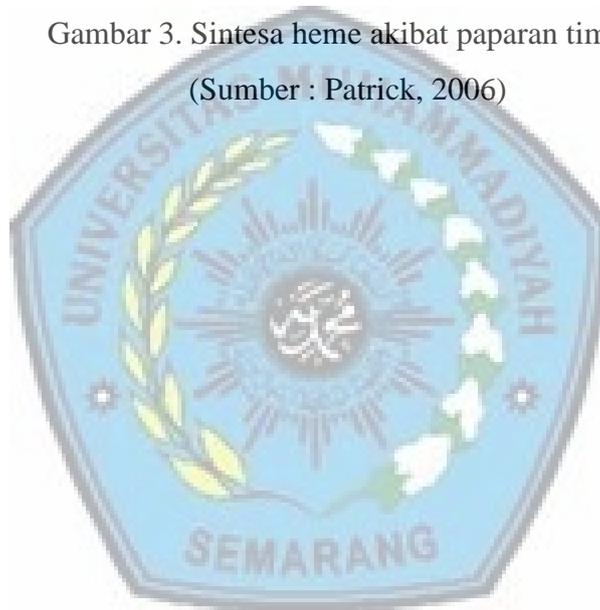
Aktivasi preliminar yang memulai pembentukan heme yaitu sintesa porifirin berlaku apabila suksinil-koenzim A (CoA) berkondensasi dengan glisin. Asam adipat yaitu perantara yang tidak stabil yang terhasil melalui proses kondensasi tersebut akan mengalami proses dekarbosisasi menjadi asam delta-aminolevulinat (ALA). Reaksi kondensasi awalan ini berlaku di mitokondria dan memerlukan vitamin B6. Faktor pembatas penting pada tahap ini adalah kadar konversi kepada delta-ALA yang dikatalisir oleh enzim ALA-sintetase. Aktivasi enzim ini pula dipengaruhi oleh eritropoetin dan kofaktor piridoksal fosfat (vitamin B6) (Turgeon, 2005).

Setelah pembentukan delta-ALA di mitokondria, reaksi sintesis terus dilanjutkan di sitoplasma. Dua molekul ALA berkondensasi untuk membentuk monopirol porfobilinogen (PBG). Enzim ALA dehidrase mengkatalis enzim ini untuk membentuk uroporfirinogen I, atau III, empat molekul PBG dikondensasikan menjadi siklik tetrapirrol. Isomer tipe III dikonversi melalui jalur korprofirinogen III dan protoporfirinogen menjadi protoporfirin (Turgeon, 2005). Adanya Pb dalam darah akan mengganggu kerja enzim ini pada sintesis heme (Ardyanto, 2005). Sehingga enzim *δ-aminolevulinat dehidratase* tidak dapat mengubah porfobilinogen, akibatnya besi tidak dapat memasuki siklus protoporfirin dan menyebabkan berkurangnya sintesis heme (Lubis, 2013).

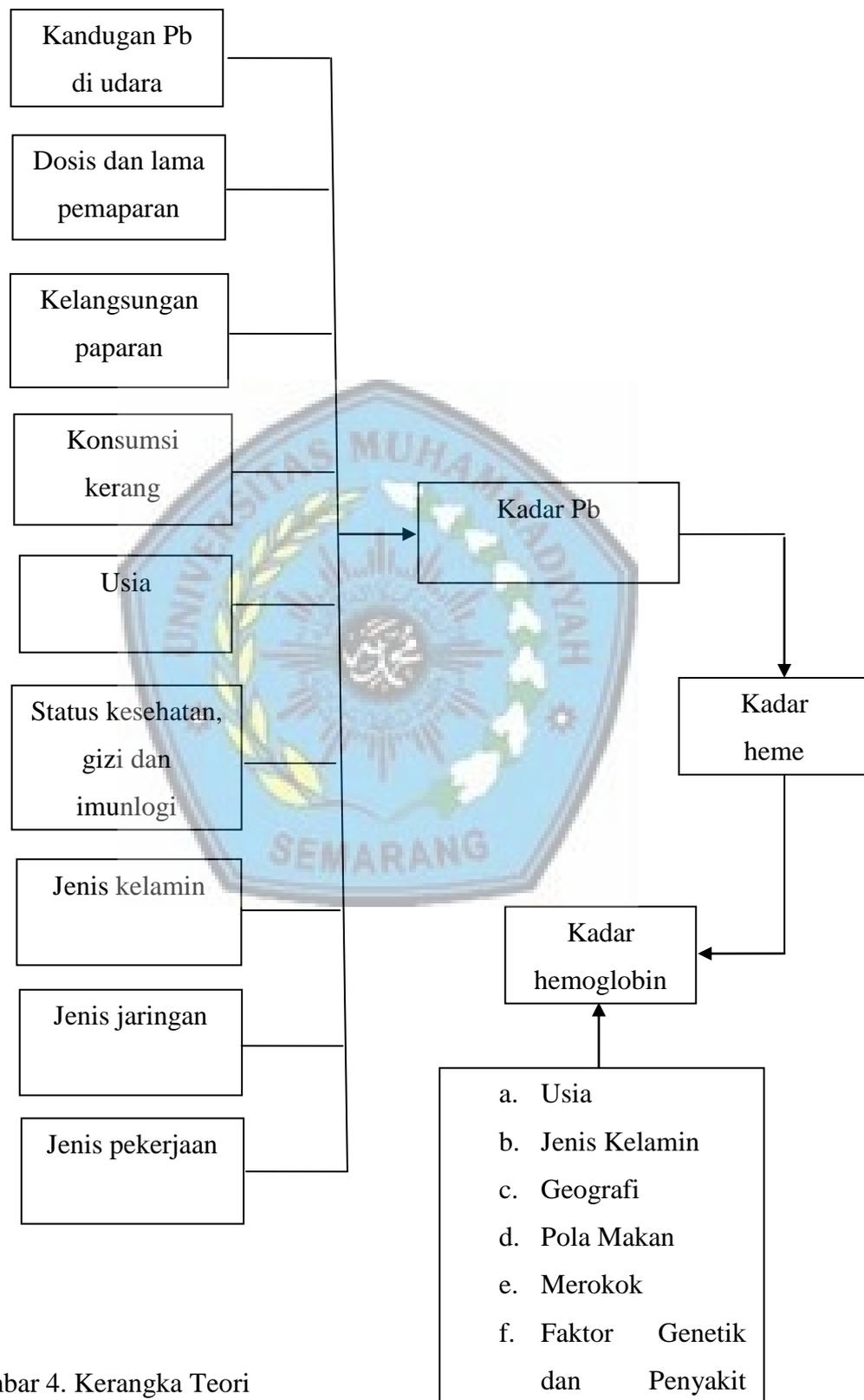
Langkah terakhir yang berlangsung di mitokondria melibatkan pembentukan protoporfirin dan melibatkan ferum untuk pembentukan heme. Empat dari enam posisi ordinal ferro menjadi chelating kepada protoporfirin oleh enzim heme *sintetase ferrochelatase* (Turgeon, 2005). Penggabungan porifirin dan besi terjadi pada tahap akhir sintesis heme melalui bantuan enzim ferrokhelatase. Keberadaan Pb tersebut dapat menghambat enzim ferrokhelatase dan menyebabkan kegagalan biosintesis heme (Santosa, 2015).



Gambar 3. Sintesa heme akibat paparan timbal  
(Sumber : Patrick, 2006)



### E. Kerangka Teori



Gambar 4. Kerangka Teori