

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. HEMOGLOBIN

Hemoglobin adalah pigmen merah yang membawa oksigen dalam sel darah merah hewan vertebrata dengan berat molekul 64.500. Eritrosit mengandung sekitar 640 juta molekul hemoglobin. Hemoglobin merupakan suatu molekul yang berbentuk bulat yang terdiri empat subunit. Setiap subunit mengandung satu bagian heme yang berkonjugasi dengan suatu polipeptida (Ganong, 2002). Molekul hemoglobin terdiri dari globin, apoprotein, dan empat gugus heme, suatu molekul organik dengan satu atom besi (Wikipedia, 2008). Heme adalah suatu derivat porfirin yang mengandung besi. Globin merupakan suatu polipeptida panjang yang disintesis oleh poliribosom (Guyton, 1997).

Darah orang dewasa normal mengandung tiga jenis hemoglobin yaitu HbA ( $\alpha_2\beta_2$ ), HbF ( $\alpha_2\gamma_2$ ) dan HbA2 ( $\alpha_2\delta_2$ ). Komponen utamanya adalah hemoglobin A dengan struktur molekuler ( $\alpha_2\beta_2$ ). Hemoglobin minor mengandung rantai  $\gamma$  (HbF atau Hb janin) atau  $\delta$  (HbA2) dan bukan rantai  $\beta$  (Hoffbrand *et al.*, 2005). Pada tubuh seorang pria 70 Kg, ada sekitar 900 gram hemoglobin; 0,3 gram hemoglobin dihancurkan dan 0,3 gram disintesis setiap jam (Ganong, 2002).

**Tabel 1. Rentang nilai normal kadar hemoglobin**

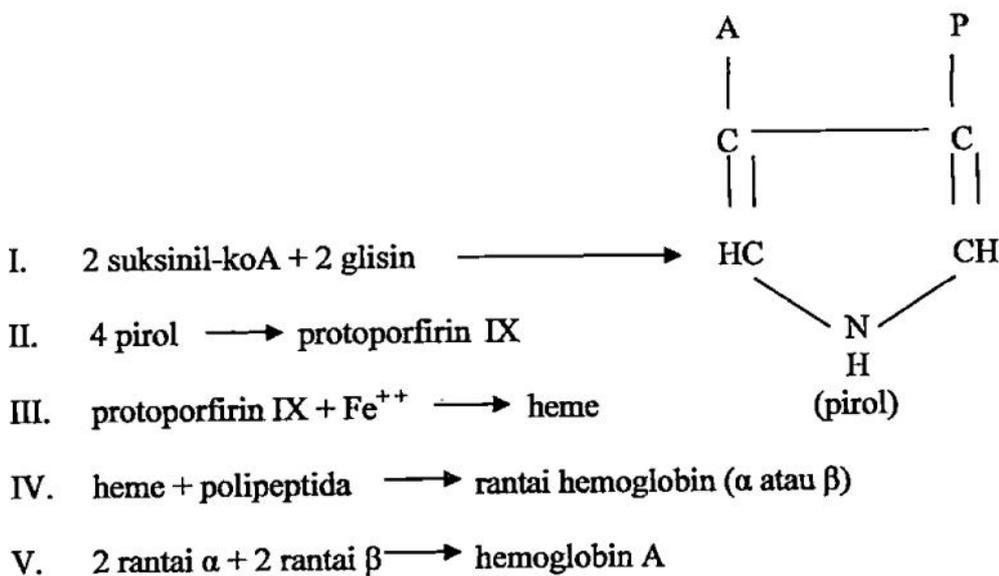
Umur	Kadar hemoglobin (g/dL)
Bayi baru lahir	17-22
Bayi umur 1 minggu	15-20
Bayi umur 1 bulan	11-15
Anak-anak	11-13
Laki- laki dewasa	14-18
Perempuan dewasa	12-16
Laki-laki setelah umur pertengahan	12.4-14.9
Perempuan setelah umur pertengahan	11.7-13.8

Pada saat molekul hemoglobin mengangkut dan melepas  $O_2$ , masing-masing rantai globin dalam molekul hemoglobin bergerak satu sama lain. Kontak  $\alpha_1\beta_1$  dan  $\alpha_2\beta_2$  menstabilkan molekul tersebut. Rantai  $\beta$  bergeser pada kontak  $\alpha_1\beta_2$  dan  $\alpha_2\beta_1$  selama oksigenasi dan deoksigenasi. Pada waktu  $O_2$  dilepaskan, rantai  $\beta$  ditarik terpisah, sehingga memungkinkan masuknya metabolit 2,3-difosfoglisarat (2,3 DPG) yang menyebabkan makin rendahnya afinitas molekul hemoglobin terhadap oksigen (Hoffbrand *et al.*, 2005).

Sintesis hemoglobin dimulai dari proeritroblas kemudian dilanjutkan sedikit dalam stadium retikulosit, karena retikulosit meninggalkan sumsum tulang dan masuk ke aliran darah, maka retikulosit tetap membentuk sedikit hemoglobin selama beberapa hari berikutnya (Guyton, 1997). Sintesis heme terutama terjadi di mitokondria melalui suatu rangkaian reaksi biokimia yang bermula dengan

kondensasi glisin dan suksinil koenzim A oleh kerja enzim kunci yang bersifat membatasi kecepatan reaksi yaitu asam  $\delta$ -aminolevulinat (ALA) sintase membentuk pirol. Piridoksil fosfat (vitamin B6) merupakan koenzim dalam reaksi ini yang dirangsang oleh eritropoetin (Hoffbrand *et al.*, 2005).

Empat pirol bergabung untuk membentuk protoporfirin IX yang kemudian bergabung dengan besi dalam bentuk ferro ( $\text{Fe}^{2+}$ ) untuk membentuk heme. Setiap molekul heme bergabung dengan satu rantai globin membentuk suatu subunit hemoglobin atau rantai hemoglobin. Tiap-tiap rantai hemoglobin mempunyai berat molekul kira-kira 16.000. Empat molekul ini selanjutnya akan berikatan satu sama lain secara longgar untuk membentuk molekul hemoglobin yang lengkap (Guyton, 1997).



**Gambar1. Pembentukan Hemoglobin**

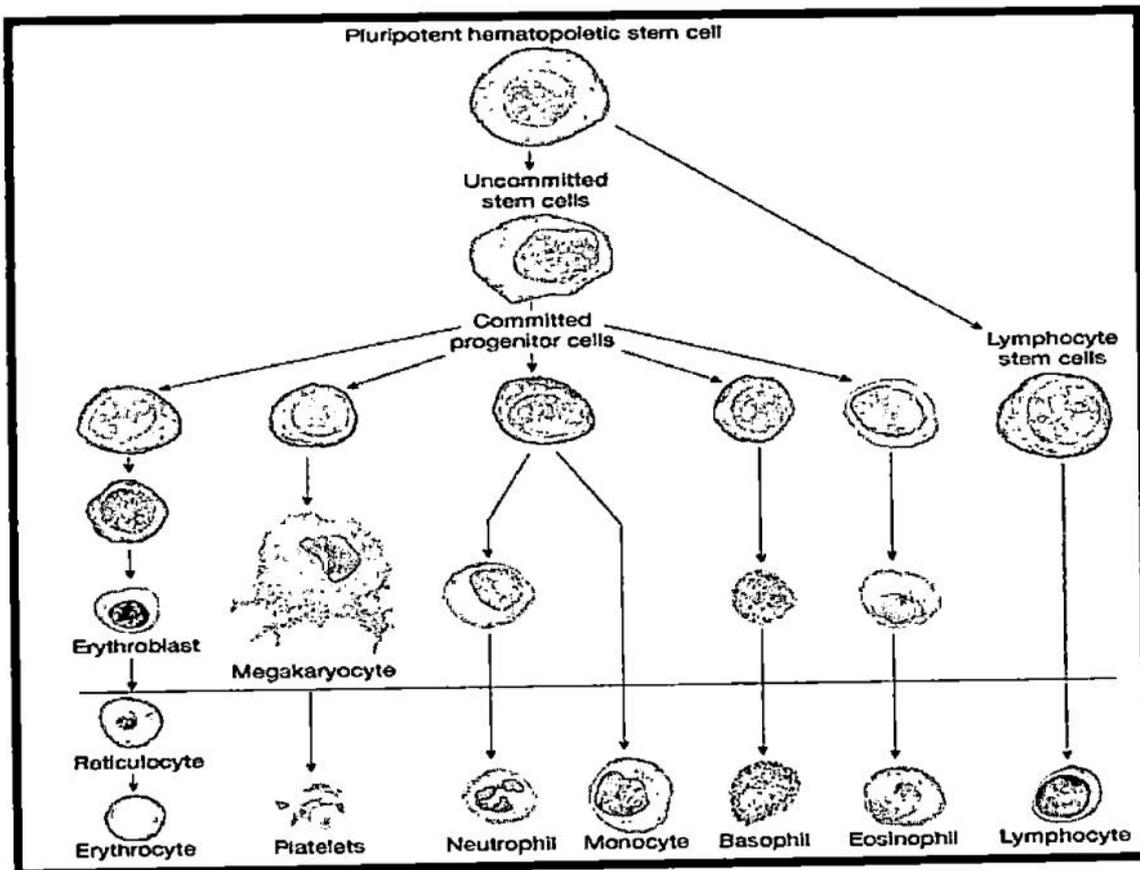
**Sumber : Guyton, 1997, Buku Ajar Fisiologi Kedokteran**

## B. ERITROSIT

Sel darah merah (eritrosit) membawa hemoglobin ke dalam sirkulasi. Sel ini berbentuk lempengan bikonkaf dan dibentuk di sumsum tulang. Pada mamalia, sel ini kehilangan intinya sebelum memasuki peredaran darah. Pada manusia, sel ini berada dalam sirkulasi selama lebih kurang 120 hari. Hitung rata-rata normal sel darah merah adalah 5.4 juta/ $\mu\text{L}$  pada pria dan 4.8 juta/ $\mu\text{L}$  pada wanita. Setiap sel darah manusia memiliki diameter sekitar 7.5  $\mu\text{m}$  dan tebal 2  $\mu\text{m}$ , serta tiap sel mengandung tepat 29 pg hemoglobin. Dengan demikian didapatkan sekitar  $3 \times 10^{13}$  sel darah merah dan sekitar 900 gram hemoglobin di dalam peredaran darah seorang pria dewasa (Ganong, 2002).

Eritropoiesis adalah proses pembentukan eritrosit. Setiap orang memproduksi sekitar  $10^{12}$  eritrosit (sel darah merah) baru tiap hari melalui proses eritropoiesis yang kompleks dan teratur dengan baik. Eritropoiesis berjalan dari sel induk melalui sel progenitor CFU (*colony – forming unit granulocyte, erythroit, monocyte and megakaryocyte*/unit pembentuk koloni granulosit, eritroid monosit dan megakariosit ), BFU (*burs – forming unit eritroid*/unit pembentuk letusan eritroid) dan CFU eritroid (CFUe) menjadi prekursor eritrosit yang dapat di kenali pertama kali di sumsum tulang yaitu pronormoblas. Pronormoblas menyebabkan terbentuknya suatu rangkaian normoblas yang makin kecil melalui sejumlah pembelahan sel. Normoblas ini juga mengandung hemoglobin yang makin banyak dalam sitoplasma ; warna sitoplasma makin biru pucat sejalan dengan hilangnya RNA dan apparatus yang mensintesis protein sedangkan kromatin inti menjadi makin padat. Inti akhirnya di keluarkan dari normoblas

lanjut di dalam sumsum tulang dan menghasilkan stadium retikulosit yang masih mengandung sedikit RNA ribosom dan masih mampu mensintesis hemoglobin. Sel ini sedikit lebih besar daripada eritrosit matur, berada selama 1-2 hari dalam sumsum tulang dan juga beredar dalam darah tepi selama 1-2 hari sebelum menjadi matur, terutama berada di limpa, saat RNA hilang seluruhnya. Eritrosit matur berwarna merah muda seluruhnya, adalah cakram bikonkaf tidak berinti. Satu pronormoblas biasanya menghasilkan 16 eritrosit matur.



**Gambar 2. Perkembangan sel-sel darah**

Sumber: Diggs *et al.* (1985), *the Morphology of Human Blood Cells*, Abbot

Ketika sel darah merah manusia tua, sel darah tersebut menjadi kaku dan fragil, akhirnya pecah. Hemoglobin terutama difagosit di dalam limpa, hati dan

sumsum tulang serta direduksi menjadi globin dan heme. Globin masuk kembali ke dalam kumpulan asam amino. Besi dibebaskan dari heme, dan bagian yang lebih besar diangkut oleh protein plasma transferin ke sumsum tulang untuk produksi sel darah merah. Sisa besi disimpan di hati dan jaringan tubuh lain dalam bentuk feritin dan hemosiderin untuk digunakan di kemudian hari (Guyton, 1997). Sisa heme direduksi menjadi karbon monoksida (CO) dan biliverdin. Karbon monoksida diangkut dalam bentuk karboksihemoglobin, dikeluarkan melalui paru. Biliverdin direduksi menjadi bilirubin bebas, yang kemudian perlahan-lahan dilepas ke dalam plasma, tempat bilirubin bergabung dengan albumin plasma kemudian ke dalam sel hati untuk diekskresi ke dalam kanalikuli empedu (Ganong, 2002).

Perubahan massa sel darah merah menimbulkan dua keadaan yang berbeda. Jika jumlah sel darah merah kurang, maka timbul anemia. Sebaliknya, keadaan yang jumlah sel darahnya terlalu banyak disebut polisitemia (Price dan Wilson, 2006). Anemia secara fungsional didefinisikan sebagai penurunan jumlah massa eritrosit sehingga tidak dapat memenuhi fungsinya untuk membawa oksigen dalam jumlah yang cukup ke jaringan perifer. Secara praktis anemia ditunjukkan oleh penurunan kadar hemoglobin, hematokrit, atau hitung eritrosit (*red cell count*) (Bakta *et al.*, 2006). Polisitemia adalah peningkatan jumlah total massa sel darah merah di dalam darah (Dorland, 2002).

### C. ALKOHOL

Istilah alkohol ditujukan pada sekelompok besar molekul organik yang memiliki gugus hidroksil (-OH) yang melekat pada atom karbon jenuh. Etil alkohol atau etanol merupakan bentuk alkohol yang umum yang seringkali disebut sebagai alkohol minuman. Rumus kimia etanol adalah  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$  (Kaplan *et al.*, 1997).

Berdasarkan Keppres No. 3 Tahun 1997 tentang pengawasan pengendalian minuman beralkohol, minuman beralkohol dibagi menjadi 3 golongan sebagai berikut:

a. Golongan A

Adalah minuman beralkohol dengan kadar etanol 1%-5%.

Contoh : Bir (4.5%), Green Sand.

b. Golongan B

Adalah minuman beralkohol dengan kadar etanol 5 %-20%.

Contoh : Anggur merah (14.7%), Double kiwi (14.7%), dan Topi miring (14.7%).

c. Golongan C

Adalah minuman beralkohol dengan kadar etanol 20%-55%.

Contoh : Arak, Wiski, dan Vodka ( 40%).

Para ahli membagi tingkat penggunaan dan penyalahgunaan alkohol (dengan ukuran sekali minum 12 Oz (355 ml) bir, 6 Oz (176 ml) anggur, atau 1.5 Oz (44 ml) alkohol murni) sebagai berikut :

a. Tingkat moderate

Laki-laki minum alkohol kurang dari sama dengan dua kali sehari dan bagi wanita minum alkohol kurang dari sama dengan sekali sehari.

b. Tingkat beresiko

Laki-laki minum alkohol lebih dari 14 kali tiap minggu atau empat kali minum dalam sekali duduk dan bagi wanita minum alkohol lebih dari tujuh kali tiap minggu atau tiga kali dalam sekali duduk.

c. Alkohol abuse

Individu mempunyai satu atau lebih masalah yang berhubungan dengan alkohol selama satu tahun meliputi kegagalan untuk memenuhi kewajiban pribadi dan pekerjaan, permasalahan hukum, dan penggunaan ulang dalam situasi berbahaya (mengemudi atau mengoperasikan mesin), serta tetap melanjutkan penggunaan alkohol meskipun mempunyai masalah sosial dan intrapersonal yang disebabkan oleh perburukan konsumsi alkohol.

d. Ketergantungan alkohol

Individu mengalami tiga atau lebih masalah yang berhubungan dengan alkohol selama satu tahun meliputi peningkatan jumlah alkohol yang diminum untuk menimbulkan efek, gejala penarikan atau withdrawal (agitasi, halusinasi, dan nausea, serta berkeringat), dan kegagalan untuk berhenti atau mengurangi, meninggalkan pekerjaan serta tetap minum alkohol meskipun telah mengetahui efeknya terhadap fisik dan psikologi.

Kira-kira 10% dari alkohol yang dikonsumsi akan diabsorpsi di lambung, dan sisanya diabsorpsi di usus halus. Konsentrasi puncak alkohol dalam darah dicapai dalam waktu 30-90 menit, biasanya 45-60 menit. Jika alkohol diminum bersama makanan maka akan memperlambat absorpsinya dan jika alkohol diminum pada saat lambung kosong maka akan mempercepat absorpsinya (Kaplan *et al.*, 1997).

Tubuh mempunyai alat pelindung terhadap masuknya alkohol. Sebagai contoh, bila konsentrasi alkohol menjadi terlalu tinggi didalam lambung, mukus disekresikan, dan katup pilorik ditutup. Aksi tersebut memperlambat absorpsi dan menghalangi alkohol masuk ke usus halus, dimana tidak terdapat pembatasan absorpsi yang bermakna. Jika alkohol telah diabsorpsi kedalam aliran darah, alkohol didistribusikan ke seluruh jaringan tubuh. Karena alkohol terlarut secara seragam di dalam cairan tubuh, jaringan yang mempunyai proporsi air yang tinggi memiliki konsentrasi alkohol yang tinggi (Kaplan *et al.*, 1997).

Kira-kira 90% dari alkohol yang absorpsi di metabolisme melalui oksidasi di hati, sisanya 10% diekskresikan tanpa diubah oleh ginjal dan paru-paru. Kecepatan oksidasi di hati adalah konstan dan tidak tergantung pada kebutuhan energi tubuh. Tubuh mampu untuk memetabolisme kira-kira 15 mg/dL setiap jam, dengan rentang 10-34 mg/dL setiap jam. Pada orang yang memiliki riwayat konsumsi alkohol, terdapat regulasi naik dari enzim yang diperlukan, yang menyebabkan metabolisme alkohol yang cepat (Kaplan *et al.*, 1997).

Alkohol dimetabolisme oleh dua enzim yaitu alkohol dehidrogenase (ADH) dan aldehida dehidrogenase. Alkohol dehidrogenase mengkatalisis konversi

Konsumsi alkohol kronik menurunkan jumlah prekursor sel-sel darah dalam sumsum tulang dan menyebabkan abnormalitas karakteristik struktural sel-sel darah, sehingga menghasilkan sel-sel darah matur yang lebih sedikit dari normal yang memiliki peran dalam perkembangan sel-sel darah (Ballard, 1997).

Pengguna biasanya menderita defisiensi nutrisi asam folat dan vitamin lainnya hematoپoisيس biasanya terjadi pada orang-orang dengan alkoholisme berat. Karena toksisitasnya bergantung pada dosis penggunaan, maka gangguan konsekuensi meliputi penekanan pada proses hematoپoisيس atau produksi sel Alkohol merupakan jenis obat yang paling sering digunakan dengan

#### **D. HUBUNGAN ALKOHOL DENGAN HEMOGLOBIN DAN ERITROSIT**

(Muray *et al.*, 2003).

juga dapat meningkatkan lipogenesis dan sintesis kolesterol dari asetil-KoA oksidasi asam lemak, dan penurunan aktivitas siklus asam sitrat. Selain itu etanol dehidrogenase menyebabkan peningkatan triasilgliserol heپatik, penurunan bukan dari jaringna adiposa. Oksidasi etanol di dalam sitosol heپatik oleh alkohol penimbunan asam lemak di hati, yang berasal dari hasil sintesis endogen dan Konsumsi etanol untuk jangka waktu lama akan mengakibatkan 1997).

menyebabkan mudahnya terjadi intoksikasi dan gejala toksik (Kaplan *et al.*, Penurunan fungsi enzim yang memetabolisme alkohol pada beberapa orang asia dehidrogenase mengkatalisisasikan konversi asetaldehida menjadi asam asetat. Alkohol menjadi asetaldehida yang merupakan senyawa toksik. Aldehida

dan non fungsional. Oleh sebab itu, alkoholik dapat menderita anemia sedang dengan karakteristik pembesaran sel darah merah abnormal, penurunan sedang sel darah putih terutama netrofil, dan penurunan sedang sampai berat trombosit. Walaupun terjadi penurunan sel darah secara keseluruhan (pansitopenia) hal ini tidak progresif atau fatal dan bersifat reversibel (Ballard, 1997).

Efek konsumsi alkohol kronis pada darah berupa anemia ringan yang terjadi karena defisiensi asam folat akibat penggunaan alkohol, merupakan kelainan darah yang sering dijumpai pada penyalahgunaan alkohol kronis. Anemia defisiensi zat besi dapat terjadi karena perdarahan lambung. Defisiensi zat besi pada pasien alkoholik sulit didiagnosa karena gejalanya dapat tertutupi oleh gejala defisiensi nutrisi lain (defisiensi asam folat) atau bersamaan dengan penyakit hati dan kondisi inflamasi lain yang berkaitan dengan alkohol (Ballard, 1997). Anemia sideroblastik pernah dijumpai pada pasien pecandu alkohol. Alkohol juga sebagai penyebab beberapa sindrom hemolitik, beberapa diantaranya disertai hiperlipidemia dan penyakit hati berat. Alkohol menghambat langsung proliferasi semua elemen sel dalam sumsum tulang. Kelainan pada trombosit dan leukosit telah dijumpai pada pecandu. Efek ini dapat menyebabkan gangguan hemostatik dan peningkatan frekuensi infeksi pada individu tersebut (Katzung, 1998).

Selain mempengaruhi sel darah, alkohol juga mempengaruhi hemoglobin. Menurut Doss (1999), Interaksi biokimia-klinik antara alkohol dan porfirin/biosintesis heme meliputi 3 aspek utama yaitu penghambatan dan perangsangan enzim tertentu dalam jalur biosintetik heme, memacu manifestasi

klinik dan biokimia dari hepatic porfiria akut dan kronik, dan adanya gejala kerusakan metabolisme porfirin.

Alkohol selain mempengaruhi hemopoiesis, juga mempengaruhi peningkatan mikroviskositas dan penurunan fluiditas membran bilayer eritrosit pada alkoholik kronik. Selain itu, alkohol juga menyebabkan peningkatan lipid peroksidasi pada eritrosit yang menunjukkan kerusakan struktural membran eritrosit karena stress oksidatif (Parmahamsa *et al.*, 2004).

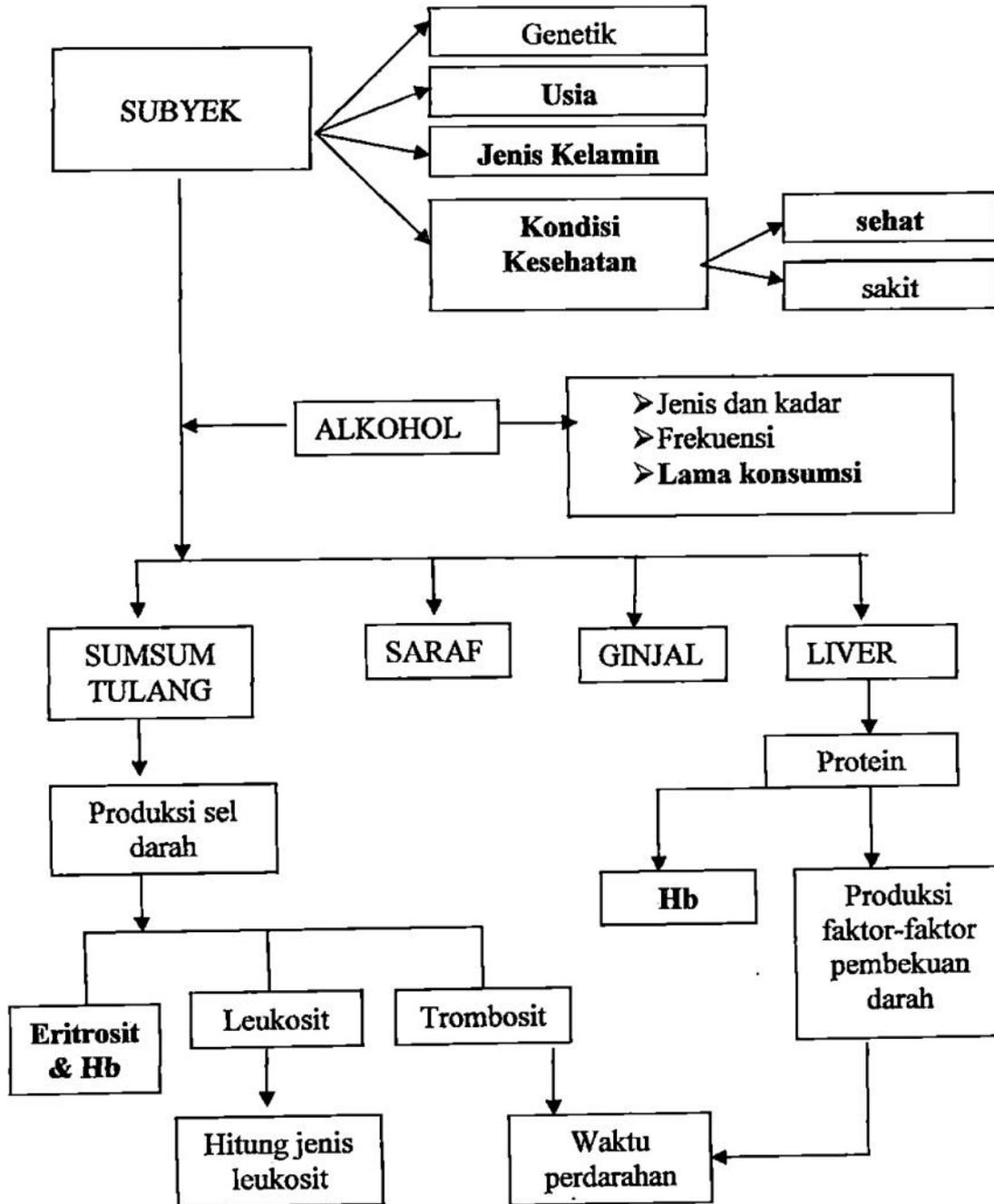
#### **E. PENELITIAN YANG BERHUBUNGAN**

Penelitian tentang konsumsi alkohol terhadap sel darah merah yang pernah dilakukan oleh peneliti terdahulu telah banyak dilakukan. Namun penelitian tersebut berbeda lokasi, subjek dan metode penelitian yang digunakan. Penelitian sebelumnya yang berhubungan dengan penelitian ini yaitu :

1. Yalcin dan Yagci (2005) meneliti tentang perubahan beberapa parameter darah setelah pemberian alkohol kadar tinggi. Penelitian ini dilakukan pada tikus Sprague Dawley sebanyak 36 dan diamati selama 50 hari yang dibagi menjadi tiga kelompok. Kelompok tersebut yaitu kelompok kontrol dengan pemberian libitum(12), kelompok sukrosa(12) yang diberi larutan sukrosa dengan kalori sama dengan kelompok etanol, dan kelompok etanol(12) yang diberi etanol (15% v/v). Terjadi penurunan yang signifikan ( $p < 0.05$ ) jumlah eritrosit dan leukosit, konsentrasi hemoglobin dan diameter eritrosit pada kelompok etanol.

2. Parmahamsa *et al.* (2003) meneliti tentang perubahan komposisi dan bahan membran eritrosit pada alkoholik kronik. Penelitian ini merupakan penelitian case control dengan subyek laki-laki dewasa umur 38-50 tahun yang dibagi menjadi dua kelompok yaitu kontrol dan alkoholik kronik. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa terjadi peningkatan kolesterol tanpa perubahan kandungan fosfolipid pada membran eritrosit dan peningkatan kandungan fosfolipid tanpa perubahan kolesterol pada plasma.
3. Ballard (1997) dalam jurnal reviewnya berjudul komplikasi hematologi pada alkoholisme menyebutkan bahwa alkohol mempunyai beberapa efek terhadap berbagai macam tipe sel-sel darah. Konsumsi alkohol kronik menurunkan jumlah prekursor sel-sel darah dalam sumsum tulang dan menyebabkan abnormalitas karakteristik struktural sel-sel darah, sehingga menghasilkan sel-sel darah matur yang lebih sedikit dari normal dan non fungsional. Oleh sebab itu, alkoholik dapat menderita anemia sedang dengan karakteristik pembesaran sel darah merah abnormal, penurunan sedang sel darah putih terutama netrofil, dan penurunan sedang sampai berat trombosit.

## F. KERANGKA KONSEP



Keterangan gambar : **huruf tebal** : faktor yang diteliti

**Gambar 2.3. Kerangka Konsep Penelitian**

## **G. HIPOTESIS**

1. Terdapat hubungan antara lama konsumsi alkohol dengan kadar hemoglobin.
2. Terdapat hubungan antara lama konsumsi alkohol dengan jumlah eritrosit.
3. Terdapat perbedaan kadar hemoglobin pada pengonsumsi alkohol berdasarkan lama konsumsinya.
4. Terdapat perbedaan jumlah eritrosit pada pengonsumsi alkohol berdasarkan lama konsumsinya.