

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Latihan

Penampilan atlet (*performance*) yang optimal memerlukan persiapan-persiapan baik secara fisik, mental, dan fisiologis. Persiapan yang dilakukan secara terus menerus dan konsisten mendukung pencapaian standar penampilan yang optimal. Proses latihan membantu persiapan atlet. Latihan merupakan proses sistematis yang berulang, kerja yang meningkat dan juga sebagai proses belajar dan aklimatisasi (Arnheim, 1989).

Bompa (1995) merumuskan tujuan latihan adalah :

- a) meningkatkan perkembangan fisik secara umum
- b) mengembangkan fisik khusus yang ditentukan oleh olahraga itu sendiri
- c) menyempurnakan teknik olahraga yang menjadi pilihan agar dapat melakukan gerakan-gerakan yang benar
- d) meningkatkan kepribadian seperti kemauan keras, kepercayaan diri, ketekunan, semangat dan disiplin
- e) meningkatkan dan menyempurnakan strategi
- f) menjamin dan mengamankan persiapan tim secara optimal
- g) mempertahankan status kesehatan atlet
- h) mencegah timbulnya cedera dengan cara meningkatkan kelentukan, memperkuat otot, tendon, dan ligamen
- i) memperkaya pengetahuan teori para atlet, seperti : dasar fisiologis dan psikologis latihan, perencanaan, gizi, dan pembibitan.

Tujuan latihan ini akan tercapai bila prinsip-prinsip dasar latihan terpenuhi, prinsip tersebut meliputi : prinsip beban berlebih (*the overload principles*), prinsip beban bertambah (*the principles of progressive resistance*), prinsip latihan beraturan (*the principles of arrangement of exercise*), prinsip individual (*the principle of individuality*), prinsip kekhususan latihan (*specificity of training*), prinsip mengenal sumber energi utama yang diperlukan, prinsip pulih asal (*recovery*) (Fox, 1993; Bompa, 1995).

Bompa (1986) juga menyebutkan bahwa intensitas, durasi, interval istirahat, aktifitas selama masa istirahat dan jumlah pengulangan merupakan prinsip latihan yang perlu diperhatikan. Menurut Bompa, lebih lanjut, suatu kemampuan biomotor, pada umumnya berkaitan dan tergantung pada area kuantitatif, yaitu ketika besarnya kekuatan, kecepatan dan ketahanan mengindikasikan batas kerja fisik yang diberikan untuk memenuhi tuntutan kualitatif. Terdapat empat jenis latihan bila dilihat dari kemampuan dominan yang dibutuhkan:

- a. Latihan kekuatan (*strength exercise*), yaitu bila suatu beban dimaksimalkan
- b. Latihan kecepatan (*speed exercise*), yaitu bila dalam suatu latihan yang diberikan, kecepatan dan frekuensi tinggi dimaksimalkan
- c. Latihan ketahanan (*endurance exercise*), yaitu bila jarak, durasi, atau jumlah pengulangan dimaksimalkan
- d. Latihan koordinasi (*co-ordination exercise*), yaitu bila latihan yang diberikan mempunyai tingkatan tinggi terhadap kompleksitas

Aktifitas fisik, misalnya latihan, jarang didominasi oleh hanya aerobik atau anaerobik saja, namun merupakan kombinasi dari keduanya. Fox (1993), mengemukakan bahwa sistem penyediaan energi berlangsung sebagai berikut :

1. Semua aktifitas yang membutuhkan waktu penampilan dibawah 30 detik, sistem energi utamanya adalah ATP-PC (sistem pospagen)
2. Semua aktifitas yang membutuhkan waktu penampilan antara 30 detik sampai 1,5 menit, sistem energi utamanya adalah ATP-PC dan asam laktat
3. Semua aktifitas yang membutuhkan waktu penampilan antara 1,5 menit sampai 3 menit, sistem energi utamanya adalah asam laktat dan oksigen
4. Semua aktifitas yang membutuhkan waktu penampilan lebih dari 3 menit, sistem energi utamanya adalah memerlukan oksigen (aerobik)

### 2.1.1. Latihan Berat

Menurut Szygula (1990) suatu aktifitas berat dibagi dalam tiga jenis *prolonged exercise*:

1. Aktifitas berat yang berlangsung selama 30-60 menit (termasuk sepak bola)
2. Aktifitas berat yang berlangsung selama 1-10 jam (termasuk marathon, triathlon, balap sepeda, *cross country*, renang jarak jauh)
3. Aktifitas berat selama 24 jam atau lebih

Latihan berat yang dilakukan harus memenuhi aspek-aspek dasar, antara lain daya tahan (*endurance*), kecepatan (*speed*), kekuatan (*strength*), kelenturan (*flexibility*), keseimbangan (*balance*), kelincahan (*agility*), serta koordinasi (*coordination*) (Setiono, 1994).

Latihan yang menggunakan parameter 75% MHR (Maksimal Heart Rate)/ denyut nadi maksimal dan dipertahankan selama 30 menit termasuk latihan yang berat, contohnya adalah sepak bola (Peter, 1987).

### **2.1.2. Latihan Berat Pada Sepak Bola.**

Olahraga sepak bola merupakan suatu cabang olahraga yang dinamis, kompleks, dan berat. Aktifitas yang dilakukan memerlukan gerakan dengan intensitas tinggi (Setiono, 2004). Pola permainan yang ditampilkan selama 2 x 45 menit merupakan jenis olahraga yang termasuk *long lasting exercise* (Szygula, 1990), juga merupakan gabungan dari beberapa aktifitas yang memerlukan kecepatan (*accelerating power*) dan perlambatan (*decelerating power*) (Bompa, 1999).

*Accelerating power* terjadi ketika atlet mencapai kapasitas kecepatan yang tinggi. Saat atlet sepak bola melakukan lari cepat jarak dekat, memerlukan kekuatan dan kecepatan kontraksi otot untuk memacu lengan dan kaki untuk mencapai frekuensi langkah tertinggi, fase kontak terpendek saat kaki mencapai tanah, dan dorongan tertinggi saat kaki mendorong melawan tanah. *Decerelating power* terjadi saat atlet berlari dengan cepat dan secara tiba-tiba harus berubah arah dengan mengurangi kecepatan, dan kemudian berubah arah lagi untuk lari dengan kecepatan penuh secara cepat pula. Aktifitas ini sangat membutuhkan koordinasi tinggi antara kaki dan kekuatan bahu. Aktifitas fisik yang kompleks dari cabang olahraga kompetitif ini memerlukan latihan berat dalam bentuk latihan teknik, ketrampilan maupun fisik. (Bompa, 1999)

Sepak bola adalah suatu olahraga yang meliputi gabungan *endurance exercise anaerobic* juga latihan *endurance exercise aerobic*. Pada aktifitas tertentu memerlukan durasi kurang dari 2 menit (*Accelerating power*) tetapi pada saat yang lain juga butuh durasi yang lama (lebih dari 4 menit) (Setiono, 2004). Anaerobik dibutuhkan ketika atlit berlari dengan cepat mengejar bola dengan variasi durasi waktu antara 1-4 detik hingga 45-120 detik, dan aerobik dibutuhkan saat atlit menggiring bola dan berlari pelan-pelan dengan durasi waktu diatas 240 hingga 600 detik (Janssen, 1989).

### **2.1.3. Adaptasi tubuh terhadap latihan**

Latihan memicu respon tubuh sehingga menghasilkan beberapa perubahan. Tubuh akan melakukan mekanisme kompensasi sebagai manifestasi adaptasi terhadap kondisi latihan. Tubuh atlit yang berlatih secara teratur mengalami perubahan secara fisiologis pada berbagai sistem, antara lain: sistem neuromuscular, kardiovaskular, endokrin dan metabolisme (Otis, 2000). Perubahan dapat bervariasi pada tiap atlit tergantung frekuensi, durasi dan intensitas latihan yang dilakukan.

Transport oksigen yang efisien di dalam tubuh sangat penting untuk kinerja fisik, kekuatan aerobik maksimal dan ketahanan terhadap kelelahan. Kemampuan suplai oksigen menuju jaringan dipengaruhi oleh kapasitas darah saat mengangkut oksigen, yang ditentukan terutama oleh konsentrasi hemoglobin dalam sel darah merah (Szygula, 1990).

Mekanisme adaptasi tersebut dijelaskan secara rinci sebagai berikut :

a. Adaptasi anatomi

Terjadi pembesaran otot baik otot cepat (*fast twitch fibre*) maupun otot lambat (*slow twitch fibre*), disebabkan meningkatnya jumlah maupun ukuran miofibril, kepadatan pembuluh kapiler, meningkatnya jumlah jaringan penghubung tendon dan ligamen, serta jumlah total protein kontraktile myosin (Fox, 1993).

b. Adaptasi jantung

Otot yang paling penting beradaptasi terhadap latihan adalah jantung. Selama latihan, jantung memompa darah yang mengandung oksigen, zat-zat cair, dan nutrisi-nutrisi ke otot-otot lain yang aktif (Otis, 2000). Semakin banyak darah yang dipompa, akan semakin banyak oksigen yang tersedia untuk otot yang berlatih.

c. Adaptasi perubahan sirkulasi

Sistem sirkulasi juga beradaptasi terhadap latihan. Perubahan ini bertujuan untuk meningkatkan kemampuan mengangkut oksigen ( $O_2$ ). Pembuluh darah arteri dan vena mempunyai kemampuan untuk konstriksi (menyempit) dan dilatasi (melebar), yang akan secara cepat mengalirkan darah untuk memenuhi kebutuhan latihan. Menurut Otis (2000) selama latihan, arteri akan mengalami dilatasi pada otot yang sedang bekerja dan aliran darah akan meningkat melalui pembuluh darah kapiler, yang sebelumnya tertutup. Peningkatan aliran darah ke otot ini akan meningkatkan pertukaran oksigen, pelepasan panas, dan pemindahan asam laktat dan karbondioksida.

d. Adaptasi eritrosit akibat peningkatan kebutuhan oksigen

Aliran darah melalui pembuluh kapiler mengalami usaha dari kritikal hingga maksimum. Jumlah pembuluh darah kapiler dalam otot akan meningkat dengan latihan, sedangkan darah akan menjadi encer dan dapat lebih mudah mengalir melalui pembuluh kapiler ini. Jumlah total sel darah merah (eritrosit) yang ada akan sama atau sedikit meningkat, namun dengan adaptasi terhadap training aerobik, lebih banyak air dan protein yang telah dipecah ditambahkan ke dalam volume plasma untuk pengenceran darah secara efektif (Otis, 2000). Hasilnya adalah peningkatan di dalam volume plasma total dan penurunan konsentrasi relatif sel darah merah (dilusi).

Dilusi ini mengarah pada pseudo (false) anemia. Ini bukanlah anemia yang sesungguhnya karena jumlah total sel darah merah adalah normal atau sedikit meningkat. Adaptasi ini akan sangat membantu dalam proses latihan karena akan banyak darah mengalir ke jaringan.

Pada atlet olahraga berat terjadi dehidrasi dan hemokonsentrasi dengan peningkatan didalam konsentrasi hemoglobin (Hb), jumlah sel darah merah (RBC) dan peningkatan MCV (Mean Corpuscular Volume) selama dan setelah latihan secara langsung (Bachen, 2002).

Namun penelitian Szygula (1990), yang dilakukan pada atlet yang melakukan latihan berat yang kronis, ditemukan adanya morbiditas anemia (penurunan Hb, RBC dan MCV) pada 4% - 10 % sampel (sport anemia). Hal tersebut menunjukkan bahwa latihan yang berat akan menyebabkan dehidrasi dan hemokonsentrasi tetapi pada latihan berat yang kronis justru terjadi sebaliknya.

## 2.2. Eritrosit (*Red Blood Cells*)

Sel-sel darah dibentuk didalam sumsum tulang. Komposisi sel darah terdiri atas beberapa jenis korpuskula yang membentuk 45% bagian dari darah. Sedangkan bagian 55% yang lain berupa cairan kekuningan yang membentuk medium cairan darah yang disebut plasma darah (Doohan, 2000).

Korpuskula darah terdiri dari:

### 1. Sel darah merah atau eritrosit (sekitar 99%).

Eritrosit tidak mempunyai nukleus sel ataupun organela, dan tidak dianggap sebagai sel dari segi biologi. Eritrosit mengandung hemoglobin dan mengedarkan oksigen.

### 2. Keping-keping darah atau trombosit (0,6 - 1,0%)

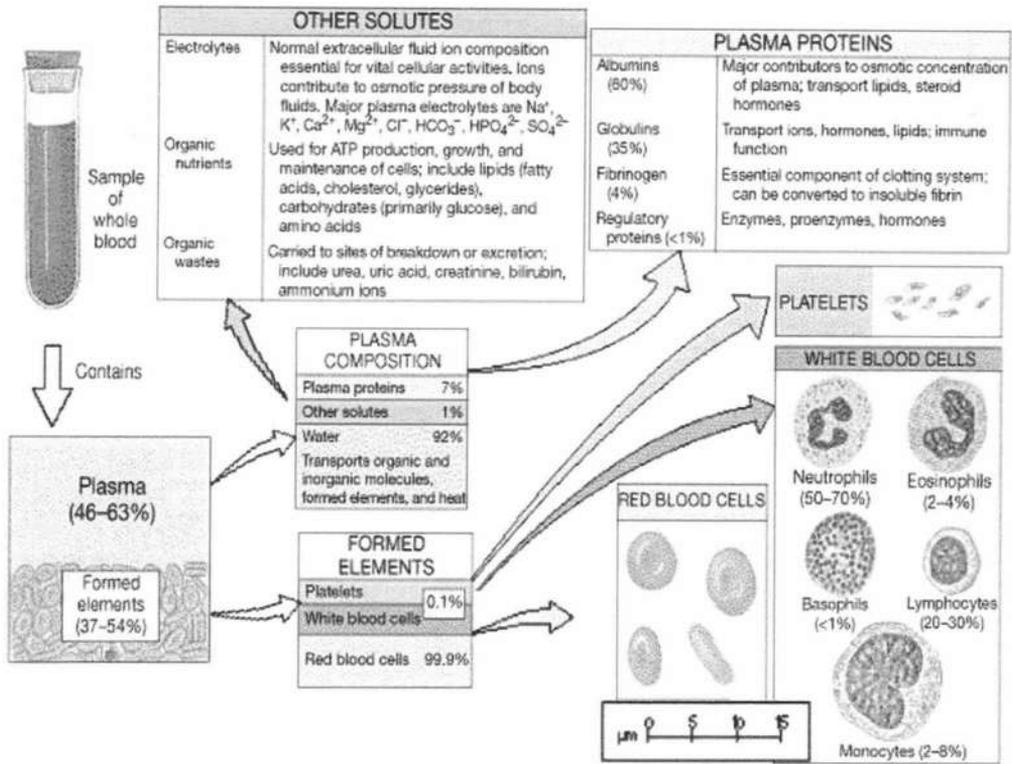
Trombosit bertanggung jawab dalam proses pembekuan darah.

### 3. Sel darah putih atau leukosit (0,2%)

Leukosit bertanggung jawab terhadap sistem imun tubuh.

Plasma darah pada dasarnya adalah larutan air yang mengandung :

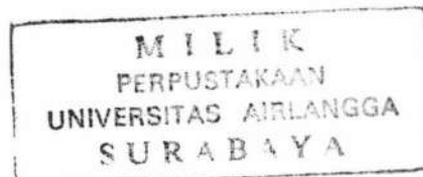
- albumin
- bahan pembeku darah
- immunoglobulin (antibodi)
- hormon
- berbagai jenis protein
- berbagai jenis garam

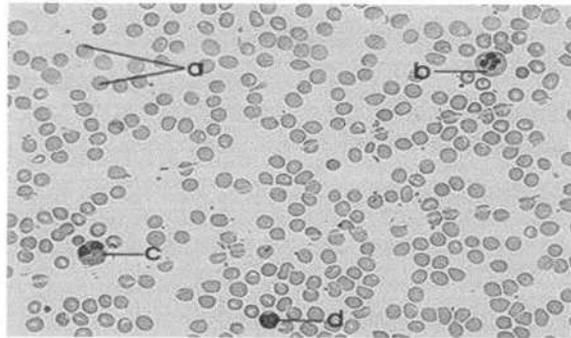


Gambar 2.1 : Komposisi darah (Doohan, 2000)

Eritrosit juga dikenal sebagai sel-sel darah merah (RBC= *Red Blood Cell*). Fungsi utama eritrosit adalah mengangkut oksigen ( $\text{O}_2$ ) ke jaringan dan mengembalikan karbondioksida ( $\text{CO}_2$ ) dari jaringan ke paru. Untuk melaksanakan tugas ini eritrosit mengandung hemoglobin, sehingga kualitas eritrosit dapat dilihat dari kemampuan eritrosit dalam mengangkut  $\text{O}_2$  dan  $\text{CO}_2$ . (Guyton, 2006).

Eritrosit mempunyai diameter kurang lebih  $7,8 \mu\text{m}$  volume rata-rata 90 sampai  $95 \mu\text{m}^3$ , tidak mengandung inti sel dan organel-organel sitoplasma lain, berbentuk cakram bikonkaf. Umur eritrosit manusia kurang lebih 120 hari (Ganong, 2006).





Gambar 2.2. Sel darah manusia (Heckner, 1997).

a. Eritrosit, b. Neutrofil, c. Eosinofil, d. Limfosit

Pembentukan eritrosit pada manusia terjadi pertengahan trisemester pertama kehamilan terutama di hati. Kemudian fase berikutnya sampai janin lahir pada sumsum tulang yang merupakan organ utama yang memproduksi eritrosit. Pengaturan *erythropoiesis* berdasarkan mekanisme umpan balik (gambar 2.5). Penurunan *erythropoiesis* terjadi jika kadar eritrosit dalam sirkulasi meningkat diatas normal dan sebaliknya meningkat jika terjadi anemia.

Untuk dapat melewati mikrosirkulasi berulang-ulang yang diameter 3,5  $\mu\text{m}$  (lebih kecil dari diameter eritrosit) dan menjaga Hb dalam keadaan tereduksi (Hb mengikat  $\text{O}_2$  ;  $\text{Hb}_4\text{O}_8$  ) serta mempertahankan keseimbangan osmotik walaupun terdapat konsentrasi protein yang tinggi dalam sel, maka eritrosit bersifat lentur (fleksibel dan stabil) dan berbentuk bikonkaf (Ganong, 2006; Guyton, 2006).

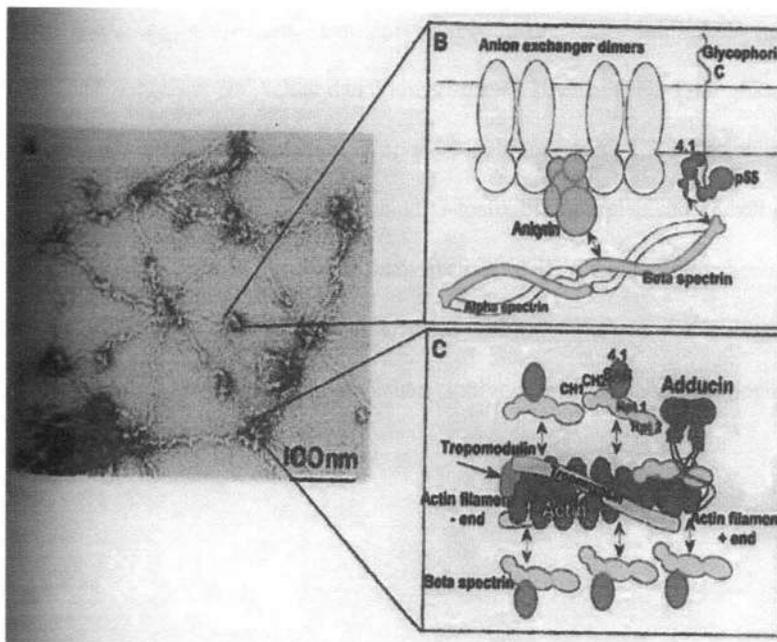
### 2.2.1. Membran eritrosit

Membran eritrosit terdiri dari membran plasma yang merupakan lapisan lipid bilayer dan sitoskeleton. Sitoskeleton terdiri dari protein struktural dan

bersifat kontraktile. Protein penyusun sitoskeletal membran eritrosit terdiri dari *spectrin*, *ankyrin*, tropomodulin, *actin*, tropomyosin, *adducing*, paladin, protein 4.1, protein 4.9 (*dematin*) dan protein 55. Protein-protein ini membentuk organisasi polygonal oleh 5 sampai 7 dimana molekul *spectrin* dan berhubungan dengan filamen aktin pada kedua ujungnya. Pada permukaan membran terdapat antigen permukaan yang terikat pada *glycophorin*. Terdapat protein integral yang menembus membran *lipid bilayer* yang berfungsi sebagai kanal ion. Kanal ion itu antara lain anion *exchanger* (band 3),  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  *exchanger*,  $\text{K}^+/\text{Cl}^-$  *cotransport*,  $\text{K}^+/\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  *cotransport*, pompa natrium dan  $\text{Na}^+/\beta$  amino *cotransport*. Fungsi kanal ion ini untuk mengatur transpor membran yang diperlukan untuk mengatur pengangkutan oksigen melalui membran dan mengatur volume sel eritrosit (Bennett, 2001).

Komposisi membran eritrosit terdiri dari 50 % protein, 40 % lemak dan tidak sampai 10 % karbohidrat. Lemak terdiri dari 60 % fosfolipid, 30 % lipid netral (terutama kolesterol) dan 10 % plikolipid. Fosfolipid dan glikolipid adalah struktur dengan gugus polar pada permukaan eksterna dan interna, serta gugus nonpolar pada tengah membran. Karbohidrat terdapat hanya pada permukaan eksternal dan menentukan antigenitas sel eritrosit yang menentukan golongan darah. Protein berfungsi membentuk sitoskeleton, berperan menjaga stabilitas dan elastisitas membran eritrosit (Bennet, 2001).

Pada domain sitoplasmik band 3 terikat secara reversibel hemoglobin dan enzim-enzim glikolisis seperti gliseraldehid 3-fosfat dehidrogenase, aldose, fosfofruktokinase, dll. Jika terjadi kelainan pada enzim ini akan mengakibatkan perubahan bentuk eritrosit (Bennett, 2001).



Gambar 2.3. Struktur membran eritrosit (Bennett, 2001).

Paparan kronis yang berulang terhadap reseptor  $\beta_3$ -adrenergik oleh epinefrin di membran sel darah merah menyebabkan desensitisasi dan penurunan jumlah reseptor  $\beta_3$ -adrenergik (Perry, 1996).

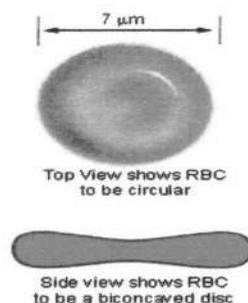
Latihan berat yang berlangsung terus menerus dalam jangka waktu yang lama merupakan stresor tersendiri bagi tubuh. Aktifitas fisik berat dan latihan yang berulang, secara umum, dapat memicu perubahan sistem eritrosit (Szygula, 1990). Respon yang muncul dari latihan yang berat adalah pengaktifan sistem neuroendokrin, yaitu *Sympathetic Adreno Medullary* (SAM) dan *Hypothalamus Pituitary Adrenal axis* (HPA). SAM meningkatkan sekresi epinefrin dan norepinefrin, sedangkan HPA meningkatkan sekresi kortisol (Pacak, 2001).

Penurunan sensitifitas dan jumlah reseptor  $\beta_3$ -adrenergik diikuti penurunan aktifitas pada kanal bersama ion natrium dan hydrogen ( $\beta$  sodium-proton

exchange) di membran eritrosit. (Gilmour, 1994; Guizouarn, 1994; Perry, 1996). Volume eritrosit menurun dan dapat diamati melalui mean corpuscular volume (MCV). Peningkatan paparan epinefrin juga terjadi pada sumsum tulang dan lien. Eritropoiesis menghasilkan dominasi sel-sel muda dibandingkan dengan eritrosit yang telah mature (Benestad, 1998). Volume eritrosit menurun dan dapat diamati melalui mean corpuscular volume (MCV). Akumulasi  $\text{Na}^+$  di intrasel yang kronis dapat mengakibatkan gangguan metabolisme eritrosit dan kegagalan pompa Natrium karena penurunan kadar ATP intrasel (Lee, 1993).

### 2.2.2. Bentuk eritrosit

Eritrosit mempunyai diameter antara 6 hingga 8  $\mu\text{m}$  atau sekitar 7.8  $\mu\text{m}$ . Ketebalannya antara 1.5 – 1.8 mikron. Kemampuan produksi rata-rata 2.5 juta per detik atau sekitar 200 miliar per hari. Volume rata-rata 90 sampai 95  $\mu\text{m}^3$  tidak mengandung inti sel dan organel-organel sitoplasma lain. Eritrosit mempunyai waktu hidup sekitar 120 hari. (Ganong, 2001)



Gambar 2.4. Bentuk eritrosit (Doohan, 2000)

Bentuk eritrosit adalah bila dari atas nampak seperti sirkular atau bulat, namun apabila tampak dari samping berbentuk seperti bikonkaf. Bentuk ini

meningkatkan area permukaan terhadap rasio volume sel, juga meningkatkan efisiensi difusi oksigen dan karbondioksida ke dalam dan keluar sel (Doohan, 2000). Eritrosit juga mempunyai membran plasma yang fleksibel.

Eritrosit berisi hemoglobin dalam jumlah yang sangat besar, protein yang mengikat oksigen. Untuk membuat ruangan agar hemoglobin banyak mengangkut oksigen, eritrosit melepaskan nucleus dan organel-organel lainnya. Karena hilangnya nucleus dan jaringan lainnya, maka eritrosit tidak dapat memperbaiki sendiri apabila terjadi kerusakan, konsekuensinya masa hidupnya terbatas, yaitu sekitar 120 hari. Hampir sekitar 2 hingga 3 juta eritrosit mati setiap detiknya (Doohan, 2000). Produksi eritrosit harus sama dengan eritrosit yang mati, atau bila tidak populasi sel akan mengalami penurunan. Eritrosit dihasilkan melalui proses yang disebut dengan *erythropoiesis*.

### **2.2.3. Metabolisme Eritrosit**

Sumber energi utama eritrosit adalah glukosa. Glukosa masuk sel melalui zat pengemban protein, kecepatan penetrasi glukosa dihambat pada konsentrasi glukosa seluler yang tinggi. Pada eritrosit tidak memiliki mitokondria.

Mekanisme metabolisme energi eritrosit melalui jalur sebagai berikut:

#### **1. Jalur Embden-Mayerhof.**

Pada urutan reaksi biokimia ini glukosa dimetabolisme menjadi laktat. Untuk setiap molekul glukosa yang digunakan, dihasilkan 2 molekul ATP yang berenergi tinggi. ATP ini menyediakan energi untuk memelihara volume, bentuk dan kelenturan eritrosit. Eritrosit mempunyai tekanan 5 kali plasma dan

permeabilitas membran yang memudahkan pergerakan  $\text{Na}^+$  dan ion kalium ( $\text{K}^+$ ). Untuk menyeimbangkan muatan sel perlu banyak digunakan pompa natrium, dan ini membutuhkan satu mol ATP untuk menggerakkan 3 ion  $\text{Na}^+$  keluar dan 2 ion  $\text{K}^+$  masuk ke dalam sel. Jalur glikolisis pada eritrosit yang khas adalah jalur *rapaport luebering*, yaitu 1,3-disfosfogliserat (2,3-DPG) tidak langsung diubah menjadi 3-fosfogliserat melainkan diubah dulu menjadi 2,3-DPG. Pada proses ini tidak akan dihasilkan ikatan fosfat berenergi tinggi. 2,3-DPG akan menurunkan afinitas terhadap oksigen dan menggeser kurva disosiasi oksihemoglobin ke kanan, sehingga membantu oksihemoglobin melepas muatan oksigen (Voet, 1995).

## 2. Jalur Heksosa Monofosfat (HMP shunt).

Kira-kira 5% terjadi metabolisme lewat jalur Heksosa Monofosfat, dimana glukosa 6-fosfat dikonversi menjadi 6-fosfoglukonat dan terus menjadi ribose-5-fosfat. Dihasilkan NADPH dan berikatan dengan glutation yang menjaga keutuhan gugus sulhidril (-SH) dalam sel, termasuk yang didalam hemoglobin dan membran eritrosit. NADPH juga oleh methaemoglobin reduktase lainnya untuk memelihara besi hemoglobin dalam keadaan  $\text{Fe}^{2+}$  yang fungsional aktif (Voet, 1995).

### 2.2.4. Produksi eritrosit.

Oksigen merupakan faktor utama yang merangsang proses pembentukan eritrosit (*erythropoiesis*). Kemampuan fungsional eritrosit untuk mentransport oksigen ke jaringan berhubungan dengan kebutuhan oksigen jaringan. Setiap

keadaan yang menyebabkan jumlah oksigen yang ditranspor ke jaringan berkurang akan meningkatkan kecepatan pembentukan eritrosit. Keadaan yang dapat mempengaruhi erythropoiesis adalah tekanan oksigen atmosfer rendah pada ketinggian tertentu, penyakit kardio-pulmonal, volume darah yang rendah, konsentrasi Hb rendah (anemia) dan afinitas  $O_2$ -Hb. Produksi eritrosit diatur oleh hormon erythropoietin (EPO) suatu glikoprotein yang diproduksi oleh sel peritubuler pada ginjal dan sisanya oleh hati.

Proses terbentuknya eritrosit melalui proses eritropoiesis mengikuti mekanisme berikut. Ginjal memonitor tingkat oksigen di dalam darah. Apabila tingkat oksigen rendah (hipoksia) maka ginjal segera mengeluarkan hormon eritropoietin. Eritropoietin ini akan masuk ke aliran darah dan merangsang produksi eritrosit di dalam sumsum tulang. Eritrosit akan meninggalkan sumsum tulang dan mengalir ke dalam aliran darah. Ketika jumlah eritrosit meningkat, maka kapasitas oksigen yang dibawa akan meningkat. Selanjutnya, ginjal mengeluarkan eritropoietin secara perlahan, ketika tingkat oksigen sudah mencukupi (Doohan, 2000 ; Guyton, 2006)).

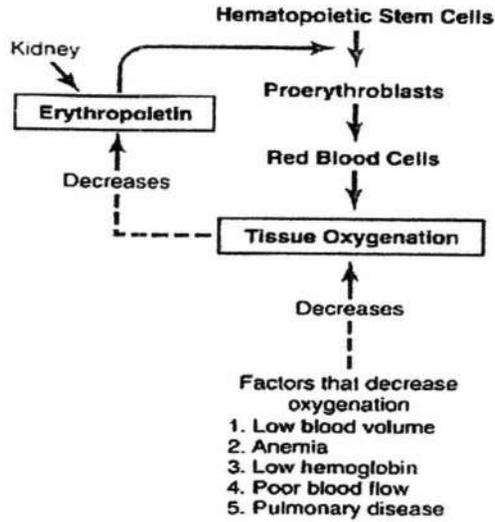
Eritropoietin berperan pada tahap akhir differensiasi dimana EPO berperan dalam proses peningkatan uptake  $Ca^{2+}$  dan glukosa, sintesis reseptor transferrin, peningkatan uptake besi, sintesa haemoglobin, berperan pada proses pembentukan protein membran (band 3 dan protein 4.1) Beutler, 1995).

Produksi eritrosit mengalami berbagai tahap deferensiasi sel (Beutler, 1995; Guyton, 2006) :

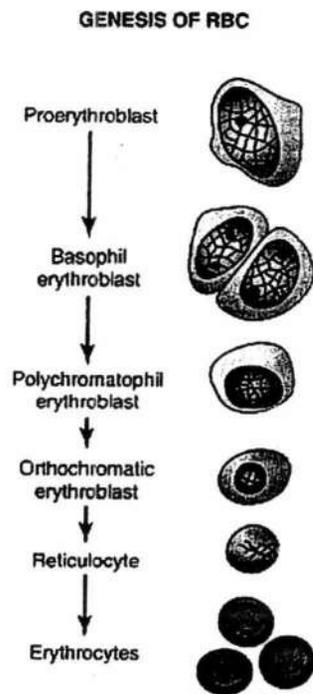
1. Sel stem hemopoietik pluripoten (*erythroid cells*), merupakan asal dari seluruh sel-sel darah sirkulasi, yang mengalami pembelahan

(proliferasi) membentuk berbagai macam sel darah tepi. Ditemukan pada sumsum tulang. Sel stem dapat berdiferensiasi menjadi *colony forming units – Germinal* (CFU-Gemm) dengan bantuan interleukin-6 (IL-6), IL-11, *stem cell factor* (SCF) dan *granulocyte macrophage – colony stimulating factor* (GM-CSF). Pada tahap ini masih belum spesifik apakah sel akan menjadi eritrosit.

2. *Erythroid Progenitor*, pada tahap ini mulai dikenali sebagai sel eritroid *immatur*. Pada sumsum tulang manusia ada 2 bentuk sel yaitu *Burst-forming units – Erythroid* (BFU-E) dan setelah 6 – 7 hari akan berubah menjadi *colony forming units – Erythroid* (CFU-E). Proses diferensiasi ini membutuhkan sitokin yaitu IL-3, SCF dan IL-9. Pada tahap CFU-E sel eritrosit mulai mempunyai reseptor EPO sehingga proses maturasi eritrosit dapat lebih cepat.
3. *Erythroid Precursors*, pada tahap ini mulai dari bentukan proeritroblas yang akan membelah beberapa kali sampai membentuk banyak eritrosit yang *matur*. Sel generasi pertama disebut basofil eritroblas, sel menggumpal sedikit hemoglobin. Pada tahap berikutnya sel dipenuhi hemoglobin dan nucleus memadat menjadi kecil dan sisanya direabsorpsi retikulum endoplasma, dimana pada tahap ini disebut retikulosit. Tahap retikulosit sel akan berjalan dari sumsum tulang ke kapiler setelah 1-2 hari menjadi eritrosit *matur*.



Gambar 2.5: Mekanisme *erythropoiesis* peningkatan produksi pada sel darah merah pada penurunan oksigenasi jaringan (Guyton, 2006)



Gambar 2.6 Mekanisme proses *erythropoiesis* (Guyton, 2006)

Eritrosit yang *immatur* bentuknya lebih besar, hal ini diakibatkan proses sintesa globin dalam jumlah yang tidak memadai. Akan memperlambat reproduksi sel-sel, tetapi tidak menghalangi kelebihan pembentukan RNA globin oleh DNA globin dalam sel. Jumlah RNA akan melebihi nominal, menyebabkan produksi hemoglobin dan bahan lain berlebihan yang mengakibatkan sel menjadi membesar.

Kelainan DNA globin mengakibatkan malformasi struktur membran sel dan sitoskeleton yang akan meningkatkan kerapuhan membran sel dan bentuk eritrosit tidak normal (Guyton, 2006).

Sel eritrosit *immature* pada pemeriksaan mikroskopis akan tampak adanya benang-benang retikulum yang merupakan sisa-sisa inti RNA. Dengan pewarnaan *Brilliantcresylblue* (BCB) 1 % akan tampak benang-benang retikulum lebih biru. Benang-benang ini bersifat basa (mengandung substansi basofil) sehingga lebih menyerap warna, jika diwarnai dengan metilen blue. Bentuk sel biasanya lebih besar dari eritrosit (Dacie, 1975).

#### **A. Pengaruh epinefrin terhadap produksi eritrosit.**

Sumsum tulang diinervasi oleh sistem saraf simpatis, karena terdapat reseptor  $\alpha_1$ -adrenergik. Jika aktifitas sistem saraf simpatis meningkat mengakibatkan mobilisasi sel keluar dari sumsum tulang, dan dijumpai adanya sel *immatur* pada sirkulasi. Aktifitas simpatis pada sumsum tulang dapat meningkatkan aliran darah. Peningkatan vaskularisasi mengakibatkan peningkatan

pengeluaran sel dari sumsum tulang (Iversen, 1992). Pada pembuluh darah sumsum tulang mendapatkan persarafan spesifik, dirangsang oleh ujung saraf perifer yang menghasilkan norepinefrin (Miyam, 1998)

Rangsangan simpatis yang terus menerus dapat menurunkan pengeluaran retikulosit tetapi meningkatkan pengeluaran sel neutrofil dari sumsum tulang (Benestad, 1998). Rangsangan simpatis dapat meningkatkan, tidak mengubah dan menurunkan pengeluaran Hormon Eritropoetin (EPO) dari sel peritubuler ginjal (Fisher, 1977). Rangsangan simpatis akibat olahraga berat dan kronis yang terus menerus akan menurunkan produksi EPO oleh sel peritubuler ginjal (Szygula, 1990). Penurunan produksi EPO dapat menurunkan proses *erythropoiesis* pada sumsum tulang, sehingga jumlah retikulosit yang keluar dari sumsum tulang menurun (Szygula, 1990). Penurunan retikulosit dapat menunjukkan penurunan produksi eritrosit (*erythropoiesis*) (Dragon, 2002)

Katekolamin dapat berikatan dengan reseptor  $\beta_3$ - adrenergik pada eritrosit embrionik (eritroblas), lewat jalur cGMP dapat menurunkan sintesis hemoglobin (Baumann, 1999).

Pengaruh NE dapat merangsang sintesis CA II dan 2,3 DPG tetapi menurunkan ATP intrasel. Penurunan ATP intrasel dapat menurunkan sintesis protein sehingga menurunkan sintesis hemoglobin (Dragon, 1996). Sintesis hemoglobin dimulai dalam tahap proeritroblas dan kemudian dilanjutkan pada stadium retikulosit. Pada retikulosit terdapat sedikit hemoglobin (Guyton, 2006). Peningkatan volume sel eritrosit dapat menurunkan konsentrasi hemoglobin dalam sel, pada pewarnaan sel tampak hipokrom (Lee, 1993).

Pada eritrosit juga ditemukan adanya reseptor  $\beta_3$ -adrenergik yang berperan mengatur transpor ion transmembran. Mekanisme terjadi cepat setelah eritrosit memperoleh rangsangan simpatis, berperan untuk meningkatkan transpor  $O_2$  dan  $CO_2$  sehingga meningkatkan afinitas  $O_2$ -Hb. Peningkatan afinitas  $O_2$ -Hb akan meningkatkan oksigenasi jaringan termasuk ginjal sehingga dapat menurunkan produksi EPO (Perry, 1996, Szygula, 1990)

#### **B. Pengaruh kortisol terhadap produksi eritrosit.**

Kortisol dapat meningkatkan produksi EPO dari sel peritubuler ginjal. Pada hari ketujuh setelah mendapat rangsangan kortisol terus-menerus tidak ada perubahan jumlah yang signifikan *cortisol-binding site* pada eritrosit dan peningkatan RBC tetapi setelah hari ke-14 baru ditemukan peningkatan yang signifikan *cortisol binding site* dan belum ditemukan peningkatan RBC. *Cortisol binding site* berperan pada status nutrisi dan pada stres yang diakibatkan puasa (Pottinger, 1997)

#### **2.2.5. Destruksi Eritrosit**

Dengan berjalannya waktu, sistem metabolisme eritrosit secara progresif menjadi kurang aktif. Enzim-enzim pada eritrosit tidak dapat diganti, sampai sel tidak mampu. Tetapi penyebab pasti terjadi destruksi eritrosit mati belum jelas. Mekanisme destruksi eritrosit terjadi dengan beberapa cara antara lain (Ganong, 2006; Guyton, 2006) :

1. Fragmentasi, yaitu eritrosit kehilangan beberapa bagian membran yang sering diikuti oleh kehilangan isi sel, termasuk haemoglobin.

Fragmentasi dapat terjadi karena berbagai hal misalnya trauma fisik, panas, tekanan pada mikrosirkulasi.

2. Lisis osmotik yaitu eritrosit cenderung menarik air, sehingga bila terjadi kelainan metabolisme atau struktur eritrosit menyebabkan eritrosit mudah lisis.
3. Eritrofagositosis, yaitu eritrosit difagosit oleh sel monosit, neutrofil atau makrofag. Peningkatan destruksi eritrosit dapat juga disebabkan oleh peningkatan pengeluaran faktor hemolisis yaitu lisesitin dari lien ke dalam darah yang bersirkulasi. Peningkatan lisesitin dari limpa ini dapat disebabkan oleh peningkatan epinefrin.
4. Sitolisis, dengan bantuan komplemen yaitu adanya interaksi antigen dan antibody yang terdapat di permukaan eritrosit, maka aktivasi komplemen akan mengakibatkan kerusakan membran sel eritrosit sehingga terjadi lisis.
5. Denaturasi hemoglobin, hal ini sering terlihat pada defisiensi enzim G6PD.

Destruksi sel darah merah ini ditandai dengan kerusakan mekanis eritrosit (*hemolisis footstrike*). Lebih jauh lagi, ada beberapa faktor yang disebabkan dari ketegangan latihan yang tidak secara langsung merusak eritrosit tapi menurunkan resistensi *osmotik* dan mekanik, *deformability* dan peningkatan *fragility* (mengecil) yang dapat memudahkan hemolisis tiap sel darah yang berubah. Menurut Szygula (1993), hal ini meliputi :

1. Kerusakan mekanis membran eritrosit
2. Usia sel darah merah

3. Perubahan bentuk sel darah merah
4. Hemokonsentrasi dan asidosis
5. Peningkatan suhu tubuh
6. Latihan berat dan katekolamin
7. *Lysolecithin* (agen hemolytic yang dilepaskan dengan kontraksi limfe ke dalam sirkulasi)
8. *Peroxidation* membrane eritrosit

Meningkatkan hemolisis dapat terjadi karena (Lee, 1993) :

1. Fungsi limpa yang terlalu aktif
2. Keadaan abnormal dari eritrosit, seperti kelainan bentuk sel, kelainan hemoglobin dan kelainan enzim pada eritrosit.
3. Perubahan sifat eritrosit akibat obat-obatan, bahan kimia, toxin dan reaksi antigen dan antibodi.
4. Akibat latihan fisik

### **2.3. Sistem eritrosit dan Perubahan *Post Exercise***

Peningkatan aktifitas fisik harus diiringi dengan peningkatan kapasitas darah dalam mengangkut oksigen, yang ditandai dengan peningkatan parameter hematologis, seperti jumlah eritrosit, hematokrit, dan konsentrasi hemoglobin.

Respon tubuh setelah latihan berat menunjukkan penurunan produksi sel darah merah dan peningkatan potensi kerusakan sel darah merah. Kondisi setelah latihan berat memberikan gambaran penurunan fungsi transport oksigen dari sel

darah merah. Kedua faktor tersebut diduga menjadi penyebab dari penurunan ambilan oksigen maksimal setelah aktifitas berat akibat latihan berat.

Szygula (1993) menyatakan beberapa indikator terjadinya kerusakan sel darah merah selama latihan :

1. Peningkatan tingkat hemoglobin plasma
2. Hemoglobinuria setelah latihan
3. Turunnya konsentrasi Hb, Hct, dan RBC yang disertai peningkatan plasma/ serum *iron*
4. Penurunan konsentrasi plasma/ serum haptoglobin
5. Peningkatan tingkat serum *indirect* bilirubin
6. Peningkatan tingkat plasma/ serum ferritin
7. Pendeknya usia hidup sel darah merah sekitar 30-40%
8. Macrocytosis sedang

## **2.4. Hemoglobin (Hb)**

### **2.4.1. Pembentukan hemoglobin (Hb)**

Sintesis hemoglobin dimulai dalam tahap proeritroblas dan kemudian dilanjutkan pada stadium retikulosit. Karena ketika meninggalkan sumsum tulang dan masuk kedalam aliran darah , maka retikulosit tetap membentuk sedikit hemoglobin selama beberapa hari berikutnya. Pembentukan Hb diawali dengan suksinil-KoA, yang dibentuk dalam siklus krebs akan berikatan dengan glisin untuk membentuk protoporfirin IX, yang kemudian bergabung dengan besi untuk membentuk molekul heme. Setiap molekul heme bergabung dengan rantai polipeptida panjang, yang disebut globin. Globin disintesis oleh ribosom,

membentuk suatu subunit hemoglobin yang disebut rantai hemoglobin. Keempat molekul ini berikatan satu sama lain secara longgar membentuk hemoglobin yang lengkap. Terdapat beberapa variasi kecil pada rantai sub unit hemoglobin yang berbeda, tergantung pada susunan asam amino di bagian polipeptida. Tipe-tipe rantai itu disebut rantai alfa, rantai beta, rantai gamma, dan rantai delta. Bentuk hemoglobin yang paling umum pada orang dewasa, yaitu hemoglobin A, merupakan kombinasi dari dua rantai alfa dan dua rantai 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, total membentuk 4 molekul oksigen (atau 8 atom oksigen) yang dapat diangkut oleh setiap molekul hemoglobin. (Guyton, 2006).

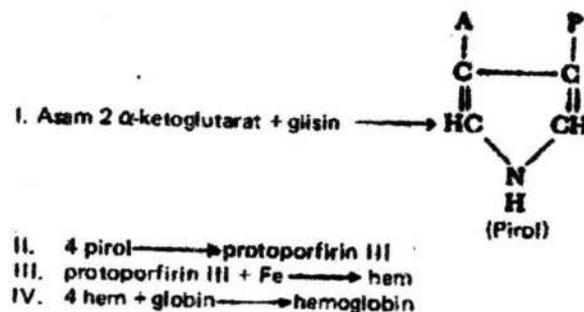
Molekul hemoglobin terbentuk dari haem dan globin. Haem terbentuk dari Fe dan protoporphyrin di mitochondria, sedangkan globin tersusun dari rantai asam amino dalam ribosom. Sintesa hemoglobin 65% di normoblast, 35% oleh retikulosit. Fe diangkut oleh transferin dalam bentuk ion fero ( $Fe^{++}$ ) ke sel darah merah. Tiap molekul transferin dapat mengikat 2 atom Fe. Transferin menempel pada sel darah merah kemudian masuk melalui membran sel. Sebagian besar Fe digunakan untuk sintesa haem dan sisanya disimpan dalam sitoplasma sel darah merah dalam bentuk agregat ferritin. (Solichul hadi, 1999. Guyton, 2006).

Hemoglobin berfungsi sebagai transport oksigen yang membawa oksigen dari paru-paru ke jaringan dan pelepasan oksigen ke jaringan ini tergantung pada kuatnya ikatan hemoglobin dan oksigen. Ada beberapa faktor yang mempengaruhi kuatnya ikatan antara hemoglobin dan oksigen (mudahnya hemoglobin melepaskan oksigen ke jaringan). Kadar 2,3- DPG darah yang meningkat

menyebabkan daya ikat hemoglobin dan oksigen menurun sehingga hemoglobin mudah melepaskan oksigen, keadaan ini juga terjadi pada kadar Hidrogen atau  $\text{CO}_2$  yang meningkat.(Guyton,2006). Pada penderita anemi kadar 2,3- DPG meningkat. Pada keadaan kadar 2,3- DPG menurun, misalnya pada darah simpan, ikatan hemoglobin dan oksigen kuat sehingga hemoglobin lebih sukar melepaskan oksigen.

Hemoglobin yang telah berubah menjadi menjadi pigmen hemoglobin yang abnormal tidak mampu lagi sebagai transport oksigen dan bila keadaan tersebut berat maka penderita akan mengalami hipoksia atau sianosis. Dibawah ini termasuk pigmen hemoglobin abnormal :

1. Carboxyhemoglobin, terbentuk dari reaksi antara hemoglobin dan karbonmonoksida.
2. Methemoglobin, hemoglobin yang ion ferro-nya dioksidasi menjadi ferri sehingga tidak dapat mengikat atau mengangkut oksigen.
3. Sulfhemoglobin, terbentuk diduga oleh karena pengaruh obat atau bahan kimia. Normal tidak didapatkan dalam darah.



Gambar 2.7. Pembentukan hemoglobin (Guyton, 2006)

#### 2.4.2. Peran Hemoglobin pada Latihan

Tubuh mengalirkan darah yang kaya akan oksigen ke dalam otot, namun otot masih memerlukan proses untuk mengambil oksigen dari sel darah. Proses pertukaran ini memegang peranan. Suatu protein yang disebut hemoglobin, mengangkut banyak oksigen didalam sel darah merah. Hemoglobin dapat mengikat baik oksigen dan/atau karbondioksida. Jumlah oksigen yang diikat hemoglobin ditentukan oleh konsentrasi oksigen, konsentrasi karbondioksida, dan PH (Freudenrich, 2001). Proses kerja hemoglobin :

1. Hemoglobin di dalam sel darah merah masuk kedalam paru-paru dengan membawa karbondioksida ( $\text{CO}_2$ ) dalam ikatannya
2. Didalam paru-paru, konsentrasi  $\text{O}_2$  tinggi sedangkan konsentrasi  $\text{CO}_2$  rendah disebabkan adanya proses pernafasan.
3. Hemoglobin mengikat  $\text{O}_2$  dan melepaskan  $\text{CO}_2$ .
4. Hemoglobin ditranspor melalui jantung dan pembuluh darah ke otot
5. Didalam otot, konsentrasi  $\text{CO}_2$  tinggi, sedangkan konsentrasi  $\text{O}_2$  rendah disebabkan adanya proses metabolisme. Selanjutnya hemoglobin melepaskan  $\text{O}_2$  dan mengikat  $\text{CO}_2$
6. Hemoglobin kembali ke paru-paru dengan  $\text{CO}_2$  dalam ikatan, dan proses berulang

#### 2.5. MCV (Mean Corpuscular Volume)

Termasuk nilai absolute sel darah merah (Index sel darah merah) : MCV (Mean Corpuscular Volume), MCH (Mean Corpuscular Hemoglobin) dan MCHC (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration).

MCV menunjukkan nilai rata-rata volume sel darah merah, merupakan perkiraan volume satu sel darah merah. Diperoleh dengan membagikan nilai Hematokrit dengan sel darah merah dikali 100, dinyatakan dalam satuan fl (femtoliter =  $10^{-15}$ ) (Lee, 1999)

Nilai absolute sel darah merah (Index sel darah merah) digunakan untuk menentukan ukuran sel darah merah dan hemoglobin yang terkandung didalamnya juga untuk menentukan jenis anemia secara morfologis sekaligus dapat digunakan untuk menentukan penyebab anemia. MCV dapat menyatakan mikrositer, normositer, atau makrositer (Solichul Hadi, 1999). Lebih jauh, ukuran MCV dinyatakan sebagai berikut :

Normal	: 80-97 fl	
MCV	: 80 – 97 fl	: Normositer
MCV	: Kurang dari 80 fl	: Mikrositer
MCV	: Lebih dari 97 fl	: Makrositer