

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Darah**

Darah merupakan komponen esensial makhluk hidup, mulai dari binatang primitif sampai manusia. Dalam keadaan fisiologik, darah selalu berada dalam pembuluh darah sehingga dapat menjalankan fungsinya sebagai pembawa oksigen, mekanisme pertahanan tubuh terhadap infeksi, dan mekanisme hemostasis ( Kubic T, 2003).

#### **2.2 Pembentukan sel darah (Hemopoiesis/Hematopoiesis)**

Hemopoiesis atau hematopoiesis ialah proses pembentukan darah. Tempat hemopoiesis pada manusia berpindah-pindah sesuai dengan umur :

- a) Janin : umur 0-2 bulan (kantong kuning telur)  
umur 2-7 bulan (hati, limpa)  
umur 5-9 bulan (sumsum tulang)
- b) Bayi : Sumsum tulang
- c) Dewasa. : vertebra, tulang iga, sternum, tulang tengkorak, sacrum dan pelvis, ujung proksimal femur. ( Hamdani, 1992 )

Pada orang dewasa dalam keadaan fisiologik semua hemopoiesis terjadi pada sumsum tulang. Untuk kelangsungan hemopoiesis diperlukan :

##### **1. Sel induk hemopoetik (hematopoietic stem cell)**

Sel induk hemopoetik ialah sel-sel yang akan berkembang menjadi sel-sel darah, termasuk eritrosit, leukosit, trombosit, dan juga beberapa sel

dalam sumsum tulang seperti fibroblast. Sel induk yang paling primitif sebagai pluripotent (totipotent) stem cell.

Sel induk pluripotent mempunyai sifat :

- a. Self renewal : kemampuan memperbarui diri sendiri sehingga tidak akan pernah habis meskipun terus membelah;
- b. Proliferative : kemampuan membelah atau memperbanyak diri;
- c. Diferensiatif : kemampuan untuk mematangkan diri menjadi sel-sel dengan fungsi-fungsi tertentu. ( Idries A, 1992)

Menurut sifat kemampuan diferensiasinya maka sel induk hemopoetik dapat dibagi menjadi :

- a. Pluripotent (totipotent)stem cell : sel induk yang mempunyai yang mempunyai kemampuan untuk menurunkan seluruh jenis sel-sel darah.
- b. Committeed stem cell : sel induk yang mempunyai komitmen untuk berdiferensiasi melalui salah satu garis turunan sel (cell line). Sel induk yang termasuk golongan ini ialah sel induk myeloid dan sel induk limfoid.
- c. Oligopotent stem cell : sel induk yang dapat berdiferensiasi menjadi hanya beberapa jenis sel. Misalnya CFU-GM (colony forming unit-granulocytelmonocyte) yang dapat berkembang hanya menjadi sel-sel granulosit dan sel-sel monosit.
- d. Unipotent stem cell : sel induk yang hanya mampu berkembang menjadi satu jenis sel saja. Contoh CFU-E (colony forming

uniterythrocyte) hanya dapat menjadi eritrosit, CFU-G (colony forming unit-granulocyte) hanya mampu berkembang menjadi granulosit.

2. Lingkungan mikro (microenvironment) sumsum tulang

Lingkungan mikro sumsum tulang adalah substansi yang memungkinkan sel induk tumbuh secara kondusif. Komponen lingkungan mikro ini meliputi :

a) Mikrosirkulasi dalam sumsum tulang

b) Sel-sel stroma :

i. Sel endotel

ii. Sel lemak

iii. Fibroblast

iv. Makrofag

v. Sel reticulum

c) Matriks ekstraseluler : fibronectin, haemonektin, laminin, kolagen, dan proteoglikan.



Lingkungan mikro sangat penting dalam hemopoesis karena berfungsi untuk :

- a. Menyediakan nutrisi dan bahan hemopoesis yang dibawa oleh peredaran darah mikro dalam sumsum tulang.
- b. Komunikasi antar sel (cell to cell communication), terutama ditentukan oleh adanya adhesion molecule.
- c. Menghasilkan zat yang mengatur hemopoesis : hematopoietic growth factor, cytokine, dan lain-lain.

### 3. Bahan-bahan pembentuk darah

Bahan-bahan yang diperlukan untuk pembentukan darah adalah :

1. Asam folat dan vitamin B12 : merupakan bahan pokok pembentuk inti sel.
2. Besi : sangat diperlukan dalam pembentukan hemoglobin.
3. Cobalt, magnesium, Cu, Zn.
4. Asam amino.
5. Vitamin lain : vitamin C. vitamin B kompleks dan lain-lain

( Chadha P, 1995 )

### 4. Mekanisme regulasi

Mekanisme regulasi sangat penting untuk mengatur arah dan kuantitas pertumbuhan sel dan pelepasan sel darah yang matang dari sumsum tulang ke darah tepi sehingga sumsum tulang dapat merespon kebutuhan tubuh dengan tepat. Produksi komponen darah yang berlebihan

ataupun kekurangan (defisiensi) sama-sama menimbulkan penyakit. Zat-zat yang berpengaruh dalam mekanisme regulasi ini adalah :

- a. Faktor pertumbuhan hemopoiesis (hematopoietic growth factor) :
  - i. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF)
  - ii. Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF)
  - iii. Macrophage-colony stimulating factor (M-CSF)
  - iv. Thrombopoietin
  - v. Burst promoting activity (BPA)
  - vi. Stem cell factor (kit ligand)
- b. Sitokon (Cytokine) seperti misalnya IL-3 (interleukin-3), IL-4, IL-5, IL-7, IL-8, IL-9, IL-9, IL-10.

Growth factor dan sitokin sebagian besar dibentuk oleh sel-sel darah sendiri, seperti limfosit, monosit, atau makrofag, serta sebagian oleh sel-sel penunjang, seperti fibroblast dan endotel. Sitokin ada yang merangsang pertumbuhan sel induk (stimulatory cytokine), sebagian lagi menekan pertumbuhan sel induk (inhibitory cytokine). Keseimbangan kedua jenis sitokin ini sangat menentukan proses hemopoiesis normal.

- c. Hormon hemopoetik spesifik yaitu Erythropoietin : merupakan hormon yang dibentuk ginjal khusus merangsang precursor eritroid.
- d. Hormon nonspesifik  
Beberapa jenis hormone diperlukan dalam jumlah kecil untuk hemopoiesis, seperti :
  - i. Androgen : berfungsi menstimulasi eritropoesis.



### 2.3 ERITROSIT

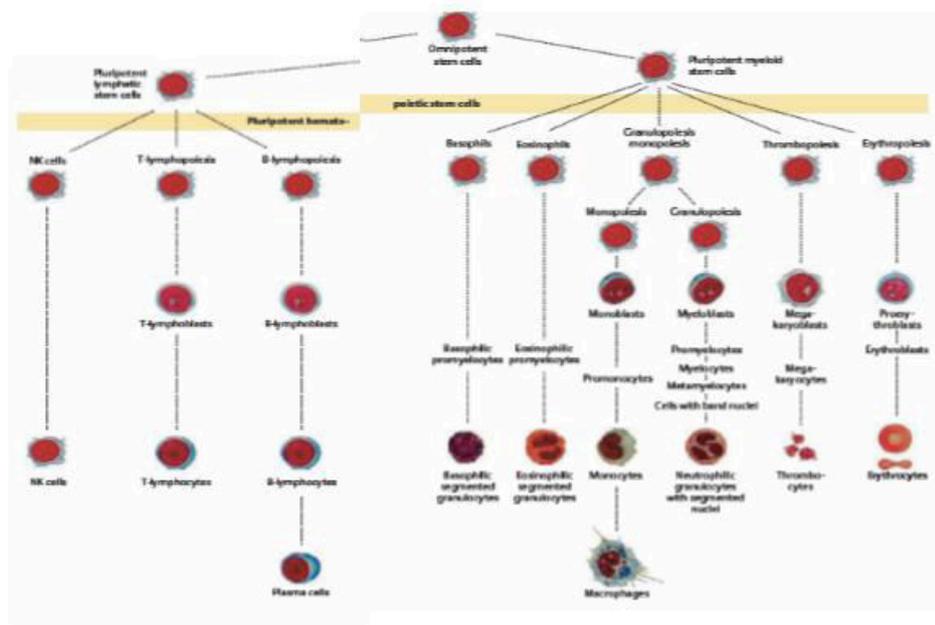
Eritrosit membawa hemoglobin didalam sirkulasi. Ia merupakan cakram bikonkaf yang dibentuk dalam sumsum tulang. Pada mamalia, ia kehilangan intinya sebelum memasuki sirkulasi. Untuk mengangkut hemoglobin agar berkontak erat dengan jaringan dan agar pertukaran gas berhasil, eritrosit yang berdiameter 8  $\mu\text{m}$  harus dapat secara berulang melalui mikrosirkulasi yang diameter minimumnya 3,5  $\mu\text{m}$ , untuk mempertahankan hemoglobin dalam keadaan tereduksi (ferro) dan untuk mempertahankan keseimbangan osmotik walaupun konsentrasi protein (hemoglobin) tinggi dalam sel.

Perjalanan secara keseluruhan selama masa hidupnya yang 120 hari diperkirakan sepanjang 480 km (300 mil). Untuk memenuhi fungsi ini, eritrosit adalah cakram bikonkaf yang fleksibel dengan kemampuan menghasilkan energy sebagai adenosin trifosfat (ATP) melalui jalur glikolisis anaerob (Embden-meyerhof) dan menghasilkan kekuatan pereduksi sebagai NADH melalui jalur ini serta sebagai nikotinamida adenine dinukleotida fosfat tereduksi (NADPH) melalui jalur pintas heksosa monofosfat (Ganong WF, 1995).



Pronormoblas menyebabkan terbentuknya suatu rangkaian normoblas yang makin kecil melalui sejumlah pembelahan sel.

Normoblas ini juga mengandung sejumlah hemoglobin yang makin banyak (yang berwarna merah muda) dalam sitoplasma, warna sitoplasma makin biru pucat sejalan dengan hilangnya RNA dan apparatus yang mensintesis protein, sedangkan kromatin inti menjadi makin padat. Inti akhirnya dikeluarkan dari normoblas lanjut didalam sumsum tulang dan menghasilkan stadium retikulosit yang masih mengandung sedikit RNA ribosom dan masih mampu mensintesis haemoglobin (Jhon PG, 2003).



Gbr. 4. Gambar sel-sel darah dalam hematopoiesis (Colour Atlas of Hematology, Practical Microscopic and Clinical Diagnosis, oleh Harald Thieml, M.D. Professor, Newyork 2004, hal 2-3)

Sel ini sedikit lebih besar daripada eritrosit matur, berada selama 1-2 hari dalam sumsum tulang dan juga beredar di 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 tak berinti. Satu pronormoblas biasanya menghasilkan 16 eritrosit matur. Sel darah merah berinti (normoblas) tampak dalam darah apabila eritropoiesis terjadi diluar sumsum tulang (eritropoiesis ekstramedular) dan juga terdapat pada beberapa penyakit sumsum tulang. Normoblas tidak ditemukan dalam darah tepi manusia yang normal ( Bain J, 2004 ).

## **2.5 MEMBRAN ERITROSIT**

Membran eritrosit terdiri atas lipid dua lapis (lipid bilayer), protein membran integral, dan suatu rangka membrane. Sekitar 50% membran adalah protein, 40% lemak, dan 10 % karbohidrat. Karbohidrat hanya terdapat pada permukaan luar sedangkan protein dapat diperifer atau integral, menembus lipid dua lapis ( Bain J, 2004 ).

## **2.6 HEMOGLOBIN**

Pigmen merah pembawa oksigen didalam eritrosit vertebrata merupakan hemoglobin, suatu protein dengan berat molekul 64.450. Hemoglobin suatu molekul globin yang dibentuk 4 subunit. Tiap subunit mengandung suatu gugus hem yang dikonjugasi ke suatu polipeptida. Hem merupakan turunan porfirin yang mengandung besi. Polipeptida dinamai secara bersama-sama sebagai bagian globin dari molekul

hemoglobin. Ada 2 pasangan polipeptida dalam tiap molekul hemoglobin, 2 subunit mengandung satu jenis polipeptida dan 2 mengandung lainnya. Pada hemoglobin manusia dewasa normal (hemoglobin A), 2 jenis polipeptida dinamai rantai  $\alpha$ , masing-masingnya mengandung 141 gugusan asam amino dan rantai  $\beta$ , yang masing-masingnya mengandung 146 gugusan asam amino. Sehingga hemoglobin A dinamai  $\alpha_2\beta_2$ . Tidak semua hemoglobin dalam darah dewasa normal merupakan hemoglobin A. sekitar 2,5% hemoglobin merupakan hemoglobin A<sub>2</sub>, tempat rantai  $\beta$  digantikan oleh  $\delta$  ( $\alpha_2\delta_2$ ). Rantai  $\delta$  juga mengandung 146 gugusan asam amino, tetapi 10 gugusan tersendiri berbeda dari yang dalam rantai  $\beta$  (Gonzales, 1954).

Ada sejumlah kecil dari rantai 3 turunan hemoglobin A yang berhubungan erat dengan hemoglobin A yang diglikolisasi. Salah satu dari ini, hemoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>), mempunyai suatu glukosa yang dilekatkan ke valin terminal dalam tiap rantai  $\beta$  dan mempunyai minat khusus karena jumlah dalam darah meningkat didalam diabetes mellitus terkontrol buruk (Polson JC, 1964).

Hemoglobin mengikat O<sub>2</sub> untuk membentuk oksihemoglobin, O<sub>2</sub> yang melekat ke Fe<sup>2+</sup> didalam hem. Afinitas hemoglobin bagi O<sub>2</sub> dipengaruhi oleh pH, suhu, dan konsentrasi 2,3-difosfoglisarat (2,3-DPG). 2,3-DPG dan H<sup>+</sup> bersaing dengan O<sub>2</sub> dalam pengikatan ke hemoglobin di deoksigenasi, yang menurunkan afinitas hemoglobin bagi





Pemberi warna merah pada darah Protein heme berfungsi dalam pengikatan dan pengangkutan O<sub>2</sub>, serta fotosintesis. Gugus prostetik heme merupakan senyawa tetrapirrol siklik, yang jejaring ekstensifnya terdiri atas ikatan rangkap terkonjugasi, yang menyerap cahaya pada ujung bawah spektrum visibel sehingga membuatnya berwarna merah gelap. Senyawa tetrapirrol terdiri atas 4 molekul pirol yang dihubungkan dalam cincin planar oleh 4 jembatan metilen- $\alpha$ . Substituen  $\beta$  menentukan bentuk sebagai heme atau senyawa lain. Terdapat 1 atom besi fero (Fe<sup>2+</sup>) pada pusat cincin planar, yang bila teroksidasi, akan menghancurkan aktivitas biologis (Budianto, 2004).