

II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Kadmium (Cd)

Kadmium merupakan unsur logam yang keberadaannya di alam tidak terdapat dalam bentuk bebas, tetapi bersenyawa dengan unsur lain dan membentuk garam, diantaranya bersenyawa dengan sulfit, karbonat dan klorida. Garam dari kadmium ini apabila masuk dalam tubuh dapat bersifat toksis (Soine and Wilson, 1957).

Kadmium diproduksi secara komersial dan digunakan dalam pabrik-pabrik baterai, keramik, pewarna plastik, dan lain-lain (Horrison's, 1988). Sejumlah kadmium dibuang keluar dari pabrik dan mengotori air, udara serta tanah yang ada di lingkungan sekitar kawasan industri tersebut (Suharjono, 1992).

Kadmium ini sebenarnya tidak terdapat dalam tubuh manusia sejak lahir, tetapi jumlahnya bertambah sejalan dengan bertambahnya usia. Retensi dari unsur ini sangat luar biasa dan dapat ditunjukkan dengan waktu paruhnya dalam jaringan selama 16 - 23 tahun (Harper, Rodwel and Mayes, 1979).

Masuknya kadmium dalam tubuh dapat melalui proses respirasi atau ingesti. Pada manusia, masukan kadmium secara normal sehari-hari adalah 2 - 200 µg, tetapi hanya 5 - 10% yang diabsorpsi. Absorpsi kadmium

ini dapat bertambah dengan terjadinya defisiensi besi (Fe) (Horrison's, 1988).

Fungsi keessensialan kadmium memang belum jelas teramati, walau demikian terdapat penelitian yang menuliskan bahwa dalam jumlah kecil $\pm 0,05 - 0,5$ ppm kadmium essensial untuk pertumbuhan normal yang digunakan dalam diet tikus (Linder, 1992).

WHO / FAO menganjurkan konsumsi maksimum kadmium pada manusia 57 - 71 μg (Linder, 1992). Sedangkan pada beberapa binatang ternak seperti domba, kuda, kelinci, lembu, babi dan unggas, batas toleransi maksimal konsumsi kadmium telah diteliti sebesar 0,5 ppm (Church and Pond, 1982).

Keracunan kadmium secara akut dapat terjadi apabila kadmium masuk dalam jumlah besar dan menimbulkan gejala-gejala seperti muntah-muntah, diare berat dan juga dapat menimbulkan sesak nafas dan pneumonitis apabila masuknya melalui saluran pernafasan (Horrison's, 1988). Sedangkan keracunan kadmium secara kronik dapat terjadi setelah kadmium masuk ke dalam tubuh, berakumulasi terutama dalam Ren, juga dalam hati dan sedikit dalam hampir semua jaringan lain, termasuk tulang dan gigi (Linder, 1992). Akibat yang ditimbulkan adalah kerusakan Ren, hipertensi, penurunan pertumbuhan dan anemia mikrositik hipokromik (Church and Pond, 1982).

Berdasarkan penelitian Flanagan dan kelompoknya (1978) dalam Siewicki, Sydlowsky, Dollah Van Frances and Balthroph (1984) ditunjukkan adanya hubungan antara konsumsi kadmium dengan bertambahnya tingkat anemia pada tikus dan defisiensi besi. Selain itu menurut Scafer and Forth (1984) timbulnya anemia setelah masuknya kadmium disebabkan karena kadmium mampu menghalangi transfer besi secara kompetitif, dimana besi ini diperlukan dalam sintesis hemoglobin.

Kadmium yang masuk ke dalam tubuh akan diabsorbsi dalam traktus digestivus, (Luckey, Venugopal, Hutcheson, 1975) kira-kira 50% Kadmium yang diabsorbsi ditimbun dalam hepar dan ren. Dalam sel darah merah dan jaringan lunak, kadmium ditemukan dalam bentuk metalotionin (Horrison's, 1988).

Setelah diabsorbsi kadmium ditransport bersamaan dengan aliran darah. Di dalam darah, kadmium berikatan dengan sel-sel darah, albumin dan hemoglobin. Kadmium ini diangkut dalam keadaan terikat dengan hemoglobin. Kadmium dilepaskan kemungkinan dengan cara hemolisis pada saat filtrasi dalam glomerulus ginjal (Hammond and Beliles, 1980 dalam Hernowo, 1992).

Ikatan kadmium dengan protein yang berberat molekul rendah dan disebut dengan metalotionin dalam sel ren dapat dipandang sebagai mekanisme akumulasi kadmium dalam ginjal yang pada akhirnya menunjukkan pengaruh toksisnya. Di dalam ren terjadi akumulasi

selektif kadmium karena hanya kadmium dalam metalotionin yang direabsorpsi oleh tubuli ren dan mampu tinggal dalam sel ginjal. Apabila ginjal jenuh dengan kadmium proses reabsorpsi menurun diikuti terjadinya proteinuria (Klassen, 1985 dalam Hernowo, 1992).

Mekanisme ekskresi kadmium belum jelas diamati. Pada beberapa penelitian, ternyata menurunnya ekskresi ren lewat urin tidak sebanding dalam hubungannya dengan mekanisme homeostasis, dimana terjadi retensi kadmium dalam periode yang lama dengan tanpa mengindahkan bertambahnya pemasukan kadmium dalam tubuh (Luckey *et al.*, 1975). Terdapat juga pendapat bahwa kadmium sukar dikeluarkan dari tubuh. Hal ini menunjukkan bahwa tidak ada mekanisme ekskresinya (Linder, 1992).

B. Seng (Zn)

Seng adalah mikromineral yang ada dimana-mana dalam jaringan manusia/hewan dan terlibat dalam fungsi berbagai enzim dalam proses metabolisme. Seng diperlukan untuk aktivitas lebih dari 90 enzim yang ada hubungannya dengan metabolisme karbohidrat dan energi, degradasi/ sintesis protein, sintesis asam nukleat, biosintesis heme, transport CO₂ (Anhidrase karbonat) dan reaksi-reaksi lain. (Linder, 1992).

Dalam bidang industri, seng juga diperlukan sebagai bahan tambahan untuk pembuatan "deodorant", mencairkan bahan solder, juga digunakan untuk antiseptik dan "astringent". (Soine and Wilson, 1960).

Pada dasarnya, masalah keamanan pangan dari seng lebih banyak dipertimbangkan karena defisiensi daripada kelebihan, tetapi telah terjadi kasus keracunan seng setelah konsumsi air yang menggunakan pipa atau penampung air yang digalvanisir. Salah satu kasus misalnya air mengandung lebih dari 40 ppm seng menyebabkan iritasi, kejang-kejang otot dan muntah. Penelitian toksisitas pada tikus ternyata dapat menyebabkan anemia, pertumbuhan yang terhambat, dan meningkatnya kematian pada pemasukan sebesar 5.000 - 10.000 ppm (Sutardi, 1992). Tetapi pada dasarnya seng adalah yang paling kurang beracun diantara mikromineral (Linder, 1992). Dalam salah satu penelitian, batas toleransi maksimal seng dalam diet pada lembu, kuda dan kelinci sebesar 500 ppm, pada domba sebesar 300 ppm, sedangkan pada babi dan unggas sebesar 1.000 ppm (Church and Pond, 1982).

Absorpsi mineral seng merupakan proses aktif yang membutuhkan kondisi aerobik. Seng yang masuk ke dalam saluran pencernaan diabsorpsi masuk ke dalam mukosa sel usus halus, tertahan di mukosa sel dan sedikit demi sedikit selama beberapa jam akan dibebaskan dari mukosa sel tersebut (Wasito, 1992).

Diduga bahwa seng yang masuk ke dalam sirkulasi darah portal berikatan dengan albumin. Sesudah diabsorpsi di usus halus dan masuk ke dalam sirkulasi darah, seng akan terakumulasi terutama di dalam hepar dan selanjutnya akan didistribusikan ke jaringan yang membutuhkan (Wasito, 1992).

Seng tidak disimpan dan mudah hilang dari tubuh. bila berlebihan seng tersebut akan berakumulasi dengan jalan terikat pada metalotionin dalam hampir semua sel (Linder, 1992).

Selain daripada eksresi melalui gall bladder, seng hilang melalui atau sebagai bagian dari keringat, rambut, kulit dan urin. Adanya laktasi dapat menyebabkan kehilangan tambahan seng, demikian juga pemindahannya ke dalam fetus selama hamil (Linder, 1992).

C. Hubungan antara Kadmium dengan Seng

Seng dan kadmium merupakan logam-logam yang mempunyai sifat kimia yang hampir sama. dalam sistem periodik unsur, kedua logam ini dimasukkan dalam golongan IIB. Golongan IIB merupakan tipe yang toksisitasnya bertambah sejalan dengan bertambahnya eletropositif, dimana toksisitas kadmium lebih besar dari seng. Dalam keadaan berikatan dengan albumin, α globulin dan α glikoprotein secara kompleks, logam-logam ini larut dalam air. Hal ini dapat disimpulkan

karena adanya pengangkutan yang efisien dalam sistem metabolisme (Luckey *et al.*, 1975).

Karena sifat yang hampir sama tersebut kadmium berkompetisi dengan logam esensial seng dalam hal berikatan dengan protein dan enzim. Dimana terjadi ikatan yang ireversibel pada letak yang aktif (Luckey *et al.*, 1975). Menurut Linder (1992) efisiensi penyerapan kadmium dipengaruhi oleh konsentrasi relatif dari seng dan kuprum dalam diet yang dasarnya bersaing. Ion-ion tersebut mempunyai andil dalam mekanisme penyerapan.

Cotzias and Papvasiliou (1961) dalam Siewicki *et al.* (1984) menunjukkan bahwa pemasukan kadmium secara oral dapat menimbulkan penggantian secara kompetitif dari seng yang diiradiasikan pada jaringan intestinal. Dalam penelitian juga dapat diketahui, meningkatnya kadar seng dalam diet dari 290 - 450 ppm dapat menurunkan akumulasi kadmium pada intestinum kecil tikus. Hal ini memberi kesan bahwa mungkin seng bersaing dengan kadmium yang terikat selama absorpsi.

Dalam hubungannya dengan darah, pemberian kadmium maupun seng dalam konsentrasi yang tinggi dapat mengurangi persediaan besi dalam tubuh, dimana terjadi pengurangan jumlah transportasi besi dari lumen intestinum tenue ke darah (Siewicki *et al.*, 1984).

Meskipun mempunyai sifat yang hampir sama, seng dan kadmium dapat dibedakan dalam hal metabolisme dan kemampuan toksisnya. Sebagai contoh adalah dalam hal ekskresi kadmium lebih sulit dikeluarkan dari tubuh dan lebih mudah terikat dalam tubuh, sedangkan seng lebih mudah diekskresikan terutama melalui faeces (Luckey *et al.*, 1975).

D. Tinjauan Umum Darah

Pada dasarnya darah disusun oleh dua komponen yaitu komponen cair darah yang disebut plasma darah dan komponen selluler darah. Komponen cair darah atau plasma darah disusun oleh 92% air dan 8% substansi lain. Substansi tersebut meliputi 90% protein, 0,9% material organik dan sisanya material organik non protein. Substansi ini dapat dipisahkan berdasarkan berat molekulnya. Protein mempunyai berat molekul lebih besar dari 50.000 gr/mol, sedangkan yang mempunyai berat molekul lebih kecil dari 50.000 gr/mol adalah glukosa, lipid, asam amino, hormon, NaCl dan elektrolit lain (Franson, RD, 1981).

Komponen selluler darah terdiri dari keping darah yang merupakan sel-sel besar yang dibentuk di dalam sum-sum tulang, leukosit (sel darah putih) adalah komponen selluler darah yang berperan dalam proses pertahanan tubuh. Komponen selluler darah yang lain adalah eritrosit (sel darah merah), mengandung pigmen

yang disebut hemoglobin sehingga berwarna merah (Frandsen, R D, 1981).

Darah mempunyai banyak fungsi beberapa diantaranya adalah dalam :

1. Respirasi, yaitu mentransport oksigen dari paru-paru dan karbondioksida dari jaringan ke paru-paru.
2. Nutrisi, yaitu mentransport bahan-bahan makanan untuk diabsorpsi.
3. Eksresi, yaitu mentransport sisa-sisa metabolisme dari ginjal, paru-paru, kulit dan usus untuk dipindahkan.
4. Mempertahankan keseimbangan asam dan basa yang normal dalam tubuh.
5. Mengatur keseimbangan air, dimana darah mengatur pertukaran air diantara cairan sirkulasi dan cairan jaringan.
6. Mengatur temperatur tubuh melalui distribusi panas tubuh.
7. Merupakan sistem pertahanan bila terjadi infeksi dengan adanya sel darah putih dan sirkulasi antibodi.
8. Transportasi hormon dan mengatur metabolismenya.
9. Transportasi metabolit (Harper, et al., 1979).

1. Eritrosit (sel darah merah).

Sel darah merah pada jenis burung berbentuk oval, dan berbeda dengan mammalia, sel darah merah

ini mempunyai nukleus dan berukuran lebih besar (Sturkie, 1965).

Eritrosit (sel darah merah) mengandung hemoglobin yang fungsinya adalah untuk mengangkut oksigen dari paru-paru ke seluruh jaringan tubuh (Guyton, 1981).

Disamping mengandung hemoglobin sel darah merah juga mengandung anhidrase karbonat dalam jumlah besar yang berfungsi dalam mengkatalisis reaksi antara karbondioksida dan air meningkatkan kecepatan reaksi sekitar 250 kali. Cepatnya reaksi ini memungkinkan darah bereaksi dengan sejumlah besar karbondioksida dan mentransportnya dari jaringan ke paru-paru. Hemoglobin dalam sel juga merupakan dasar asam basa yang baik, seperti sebagian besar protein, sehingga sel darah merah bertanggung jawab kira-kira 70% dari semua daya seluruh darah (Guyton, 1981).

Jumlah sel darah merah dipengaruhi oleh umur, jenis kelamin, dan faktor-faktor lain. Jumlah eritrosit pada ayam dewasa, pada yang jantan $\pm 3,8$ juta/ mm^3 , sedangkan pada yang betina ± 3 juta/ mm^3 (Lucas and Jamroz, 1961 dalam Sturkie, 1965).

Pada hewan dewasa, jumlah sel darah merah pada hewan jantan lebih tinggi dari hewan betina (Domm and Taber, 1946; Juhn dan Domm, 1930, Newel and Shaffner, 1950 dalam Sturkie, 1965). Domm and Taber (1946) dalam Sturkie (1965) melaporkan bahwa jumlah sel darah merah

pada hewan jantan yang dikastrasi tidak jauh berbeda dengan jumlah sel darah merah pada hewan betina. Dengan demikian dapat diketahui bahwa androgen, hormon hewan jantan yang menimbulkan adanya perbedaan itu. Ketika hormon androgen tersebut bekerja kembali, jumlah sel darah merah akan kembali seperti semula (Sturkie, 1965).

Hormon tiroid (tiroksin) juga mempengaruhi jumlah sel darah merah pada ayam jantan. Disamping itu variasi musim juga dapat mempengaruhi sel darah merah. Menurut Domm and Taber (1946) dalam Sturkie (1965), jumlah eritrosit lebih besar pada musim gugur dibanding pada musim dingin dan musim semi. Mereka juga mengamati sel darah merah pada hewan diurnal, dimana jumlah sel darah merah meningkat pada malam hari dan menurun pada siang hari (Sturkie, 1965).

Faktor lain yang mempengaruhi konsentrasi sel darah merah dalam darah adalah mineral, vitamin dan obat-obatan. Defisiensi zat besi dan kuprum dapat menimbulkan anemia dan berkurangnya hemoglobin (Sturkie, 1965).

2. Nilai Hematokrit.

Sel-sel darah dapat dipisahkan dari plasma melalui sentrifugasi. Sampel darah dalam tabung hematokrit disentrifugasi selama 15 -20 menit pada 3.000 rpm atau lebih, akan tampak terbagi-bagi

sehingga volume sel darah terdiri dari atas sebagian besar sel darah merah, dan sel darah putih jumlahnya lebih kecil. Persentase volume sel pada ayam dewasa \pm 31 - \pm 40% (Sturkie, 1965). Nilai hematokrit ini biasanya dianggap sama manfaatnya dengan hitungan sel darah merah total (Frandsen, R.D., 1981).

3. Pembentukan dan Penghancuran sel darah merah.

Keseimbangan yang tetap dipertahankan antara kehilangan dan penggantian sel darah terjadi secara normal setiap hari. Proses pembentukan sel darah merah dirangsang oleh adanya glikoprotein eritropoietin. Stem sel yang berperan pada pembentukan eritrosit menjadi sasaran eritropoiesis dan memulai proliferasi serta pematangan sel-sel darah merah. Selanjutnya pematangan tergantung dari jumlah zat-zat makanan yang cukup dan zat-zat yang cocok, antara lain : vitamin B12, asam folat, protein-protein enzim-enzim, dan mineral-mineral logam seperti besi dan tembaga (Price and Wilson, 1984).

Pembentukan hemoglobin terjadi dalam sumsum tulang belakang melalui semua stadium pematangan. Sel darah merah memasuki sirkulasi sebagai retikulosit dari sumsum tulang. Sejumlah kecil hemoglobin masih dihasilkan selama satu atau dua hari, retikulum kemudian larut dan menjadi sel darah merah yang matang (Price and Wilson, 1984).

Pada saat sel menjadi tua, sel tersebut menjadi rapuh dan akhirnya pecah. Hemoglobin terperangkap dan dipagosit dalam ren dan hepar, kemudian direduksi menjadi bilirubin. Besi diangkut oleh protein transferin plasma ke sumsum tulang untuk pembentukan sel darah merah dan sebagian lagi disimpan (Price and Wilson, 1984).

Proses eritropoiesis juga berhubungan dengan ren. Bila ren mengalami hipoksia, diduga ren tersebut mengeluarkan hormon yang dinamakan faktor eritropoietik ren. Hormon ini disekresi ke dalam darah dimana hormon tersebut dalam beberapa menit bekerja pada salah satu protein plasma, globulin, untuk memisahkan molekul glikoprotein eritropoietin. Eritropoietin selanjutnya beredar dalam darah selama kira-kira satu hari dan selama waktu tersebut eritropoietin bekerja pada sumsum tulang dengan menyebabkan eritropoiesis (Guyton, 1981).

Dalam keadaan dimana ren tidak berfungsi, eritropoietin masih dibentuk dalam jumlah sedikit, dan jumlah yang dibentuk sedikit meningkat dengan adanya hipoksia. Oleh karena itu, jelas bahwa jaringan lain, khususnya mungkin hepar, dapat membentuk faktor eritropoietik dalam jumlah yang sangat sedikit sekali yang dapat mengakibatkan pembentukan eritropoietin. Walaupun demikian, tanpa adanya ren, orang biasanya

sangat anemik karena kadar eritropoietin dalam sirkulasi sangat rendah sekali (Guyton, 1981).

Umur eritrosit bervariasi tergantung spesiesnya. Umur eritrosit pada ayam diperkirakan 28 hari (Hevesy and Ottesen, 1945 dalam Sturkie, 1965).

4. Hemoglobin.

Hemoglobin merupakan pewarna merah dari darah. Hemoglobin mengandung protein yang disebut sebagai globin, yaitu protein dari golongan histon dan golongan prostetik yang disebut sebagai heme (hematin). Heme ini merupakan Fe porfirin (Harper et al., 1979).

Setiap molekul Hemoglobin mengandung empat molekul heme. Oleh karena itu satu hemoglobin mengandung empat atom besi dan dapat mengangkut empat molekul Oksigen (Guyton, 1981).

Oksigen dari paru-paru bergabung dengan masing-masing Fe dari hemoglobin dan membentuk oksihemoglobin (HbO_2). Penggabungan oksigen tersebut proporsional terhadap jumlah Fe yang ada, dimana dua atom oksigen bergabung dengan tiap atom Fe (Sturkie, 1965).

Kadar hemoglobin diukur dalam gram per 100 ml darah. Kadar hemoglobin pada tiap spesies bervariasi. Pada domba berkisar 11 gr%, pada anjing 13,5 gr%, pada sapi dan babi 12 gr% dan pada kuda 12,5 gr%. Sedangkan kadar hemoglobin pada darah ayam menurut

Dukes and Scharte (1931) dalam Sturkie (1965) dengan metode asam hematin berkisar 9,8 gr % - 13,5 gr% (Sturkie, 1965).

5. Anemia.

Anemia adalah pengurangan jumlah sel darah merah, kuantitas hemoglobin dan volume padat sel darah merah (hematokrit) per seratus mililiter darah kurang dari normal (Price and Wilson, 1984).

Pada anemia, karena semua sistem organ dapat terlibat maka dapat menimbulkan manifestasi klinik yang luas. Manifestasi ini tergantung pada : (1) kecepatan timbulnya anemia; (2) umur individu; (3) mekanisme kompensasinya; (4) tingkat aktivitasnya; (5) keadaan penyakit yang mendasari; dan (6) parahnya anemia tersebut (Price and Wilson, 1984).

Anemia dapat diklasifikasikan menurut (1) morfologi sel darah merah, didasarkan pada gambar sediaan hapus, atau (2) etiologi (patofisiologi). Dalam mengklasifikasikan anemia berdasar morfologi, sitik menunjukkan ukuran sel darah merahnya dan kromik pada warnanya. Yang pertama adalah anemia normositik normokrom, keadaan sel-sel darah merah berukuran dan berbentuk normal serta mempunyai jumlah hemoglobin normal, tetapi individu mengalami anemia. Penyebab anemia jenis ini adalah : kehilangan darah akut, hemolisis, penyakit kronik, infeksi, gangguan

endokrin, gangguan ren dan lain-lain. Kategori yang kedua adalah makrositik normokrom. Makrositik berarti sel darah merah berukuran lebih besar dari normal, tetapi normokrom karena konsentrasi hemoglobin normal. Katagori yang ketiga mikrositik hipokromik. Mikrositik berarti kecil, hipokromik berarti mengandung Hemoglobin yang kurang dari normal. Ini umumnya menggambarkan gangguan sintesis heme (besi), seperti anemia defisiensi besi, kehilangan darah kronik atau gangguan sintesis globin dan thalasemia (Price and Wilson, 1984).

Pada klasifikasi anemia secara etiologi, penyebab utama yang dipikirkan adalah (1) meningkatkan kehilangan darah, dan (2) penurunan atau gangguan pembentukan sel. Penyebab meningkatnya kehilangan darah mungkin akibat kehilangan langsung dari sirkulasi melalui peredaran. Peredaran akibat trauma dapat mengurangi volume sirkulasi, hemoroid atau menstruasi juga dapat menyebabkan kehilangan darah (Price and Wilson, 1984).

Klasifikasi Etiologis, utama yang kedua adalah pembentukan sel darah merah yang berkurang atau terganggu. Setiap keadaan yang mempengaruhi fungsi sumsum tulang dimasukkan ke dalam katagori ini. Yang termasuk adalah (1) keganasan yang tersebar seperti kanker payudara, leukimia dan (2) penyakit-penyakit kronik yang melibatkan ren dan hepar, kekurangan

vitamin B12, asam folat, vitamin C dan besi, dapat mengakibatkan sel darah merah tidak efektif yang mengakibatkan anemia (Price and Wilson, 1984).

