

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Hemoglobin**

##### **2.1.1 Definisi dan Fungsi**

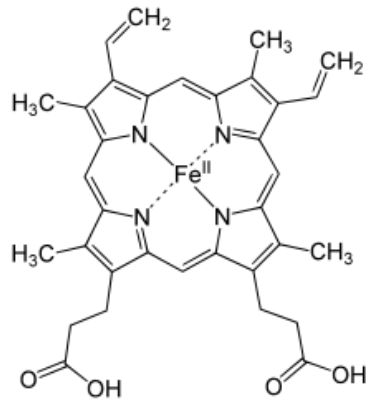
Hemoglobin (Hb) merupakan porfirin besi yang terikat pada protein globin. Protein terkonyugasi ini mampu berikatan secara *reversible* dengan O<sub>2</sub> dan bertindak sebagai transpor O<sub>2</sub> dalam darah.<sup>13</sup>

Hb adalah suatu molekul alosterik yang terdiri atas empat subunit polipeptida dan bekerja untuk menghantarkan O<sub>2</sub> dan CO<sub>2</sub>. Hb mempunyai afinitas untuk meningkatkan O<sub>2</sub> ketika setiap molekul diikat, akibatnya kurva disosiasi berbelok yang memungkinkan Hb menjadi jenuh dengan O<sub>2</sub> dalam paru dan secara efektif melepaskan O<sub>2</sub> ke dalam jaringan.<sup>14</sup>

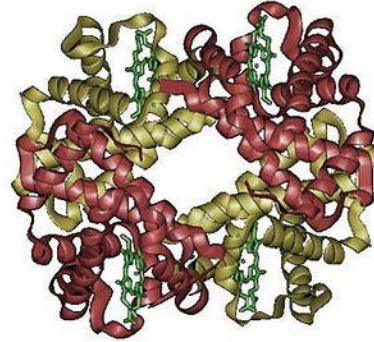
Hb adalah suatu protein yang kaya akan zat besi. Hb dapat membentuk oksihemoglobin (HbO<sub>2</sub>) karena terdapatnya afinitas terhadap O<sub>2</sub> itu sendiri. Melalui fungsi ini maka O<sub>2</sub> dapat ditranspor dari paru-paru ke jaringan-jaringan.<sup>15</sup>

Hb adalah suatu kompleks protein-pigmen yang mengandung zat besi. Pigmen pada kompleks tersebut berwarna merah, lantas hal inilah yang menjadikan eritrosit juga berwarna merah. Molekul ini diberi nama Hb karena memiliki empat gugus heme yang mengandung besi ferro dan empat rantai globin.<sup>16</sup>

### 2.1.2 Struktur



**Gambar 1.** Struktur kimia Hb



**Gambar 2.** Gambar Hb

Struktur Hb terdiri atas empat grup heme dan empat rantai polipeptida dengan total asam amino sebanyak 574 buah. Rantai polipeptidanya terdiri atas dua rantai  $\alpha$  dan dua rantai  $\beta$  dengan masing-masing rantai berikatan dengan satu grup heme. Pada setiap rantai  $\alpha$  terdapat 141 asam amino dan setiap rantai  $\beta$  terdapat 146 asam amino.<sup>17</sup>

Pada pusat molekul terdapat cincin heterosiklik yang dikenal dengan nama porfirin. Porfirin terbentuk dari empat cincin pirol yang dihubungkan oleh suatu jembatan untuk membentuk cincin tetrapirrol. Pada cincin ini terdapat empat gugus mitral dan gugus vinil serta dua sisi rantai propionol. Porfirin yang menahan satu atom Fe disebut dengan nama heme. Pada molekul heme inilah Fe dapat melekat dan menghantarkan  $O_2$  serta  $CO_2$  melalui darah.<sup>18,19</sup>

### **2.1.3 Jenis**

#### **2.1.3.1 Hemoglobin Embrio**

Hemoglobin Embrio (HbE) merupakan Hb primitif yang dibentuk oleh eritrosit imatur di dalam *yolk sac*. HbE ditemukan di dalam embrio dan akan tetap ada sampai umur gestasi 12 minggu. Terdapat beberapa rantai di dalamnya, seperti rantai  $\zeta$  yang merupakan analog dari rantai  $\alpha$  dan rantai  $\epsilon$  yang merupakan analog dari rantai  $\gamma$ ,  $\beta$  serta  $\delta$ .<sup>17</sup>

#### **2.1.3.2 Hemoglobin Fetal**

Hemoglobin Fetal (HbF) merupakan Hb utama pada fetus dan *newborn*. Hb jenis ini memiliki dua rantai  $\alpha$  dan dua rantai  $\gamma$ . HbF sudah mulai disintesis di hepar sejak umur gestasi lima minggu dan akan tetap ada sampai beberapa bulan setelah kelahiran. Pada saat lahir masih terdapat sekitar 60% sampai dengan 80% HbF dan secara perlahan akan mulai tergantikan dengan hemoglobin dewasa (HbA).<sup>17</sup>

Penelitian menunjukkan bahwa ditemukan sejumlah kecil HbF pada manusia dewasa yang menderita kelianan di dalam darah, seperti halnya myeloid leukemia, *hereditary persistence of fetal hemoglobin* dan *sickle cell anemia*.<sup>20</sup>

#### **2.1.3.3 Hemoglobin Adult**

Hemoglobin Adult (HbA) tersusun atas dua rantai  $\alpha$  dan dua rantai  $\beta$ . HbA merupakan jenis Hb yang utama (95%-97%), namun masih terdapat pula sebagian kecil HbA<sub>2</sub> (2%-3%) dan HbA<sub>1</sub>. HbA<sub>2</sub> tersusun atas dua rantai  $\alpha$  serta dua rantai  $\delta$  dan mulai muncul pada akhir masa fetus sampai memasuki masa anak-anak. HbA<sub>1</sub> merupakan Hb yang terbentuk selama proses pematangan eritrosit. Hb jenis ini

biasa disebut dengan nama *glycosylated hemoglobin* dan memiliki tiga subfraksi yaitu A<sub>1a</sub>, A<sub>1b</sub> dan A<sub>1c</sub>.<sup>17</sup>

## **2.1.4 Bentuk Ikatan**

### **2.1.4.1 Karboksihemoglobin**

Hb memiliki kemampuan untuk mengikat CO, sama halnya dengan O<sub>2</sub>, namun dengan afinitas yang berbeda. Ikatan Hb dan CO diketahui 210 kali lebih kuat dibandingkan dengan ikatan yang terdapat pada HbO<sub>2</sub>, sehingga peningkatannya yang drastis dapat menimbulkan keadaan hipoksia yang membahayakan. Sekalipun berbahaya, namun bukan berarti tubuh kita tidak memiliki HbCO sama sekali. Sebanyak 1-3% HbCO beredar di tubuh manusia dan dapat meningkat sampai dengan 5% pada seseorang yang merokok.<sup>17</sup>

Penguraian HbCO yang relatif lambat menyebabkan terhambatnya kerja eritrosit dalam fungsinya membawa oksigen ke seluruh tubuh. Kondisi seperti ini dapat berakibat serius, bahkan fatal, karena dapat menyebabkan keracunan serta gangguan metabolisme otot dan fungsi enzim intra seluler.<sup>7</sup>

### **2.1.4.2 Sulfhemoglobin**

Hemoglobin jenis ini merupakan hasil reaksi antara hemoglobin dan hidrogen sulfida. Jenis hemoglobin ini menghasilkan perubahan yang *irreversible* pada rantai polipeptida. Sulfhemoglobin tidak dapat berikatan dengan O<sub>2</sub>, namun dapat berikatan dengan CO<sub>2</sub> dan membentuk karboksisulfhemoglobin. Kadar normal sulfhemoglobin dalam darah kurang dari 1% dan apabila terjadi peningkatan dapat menimbulkan asidosis yang asimtomatik.<sup>17</sup>

### 2.1.4.3 Methemoglobin

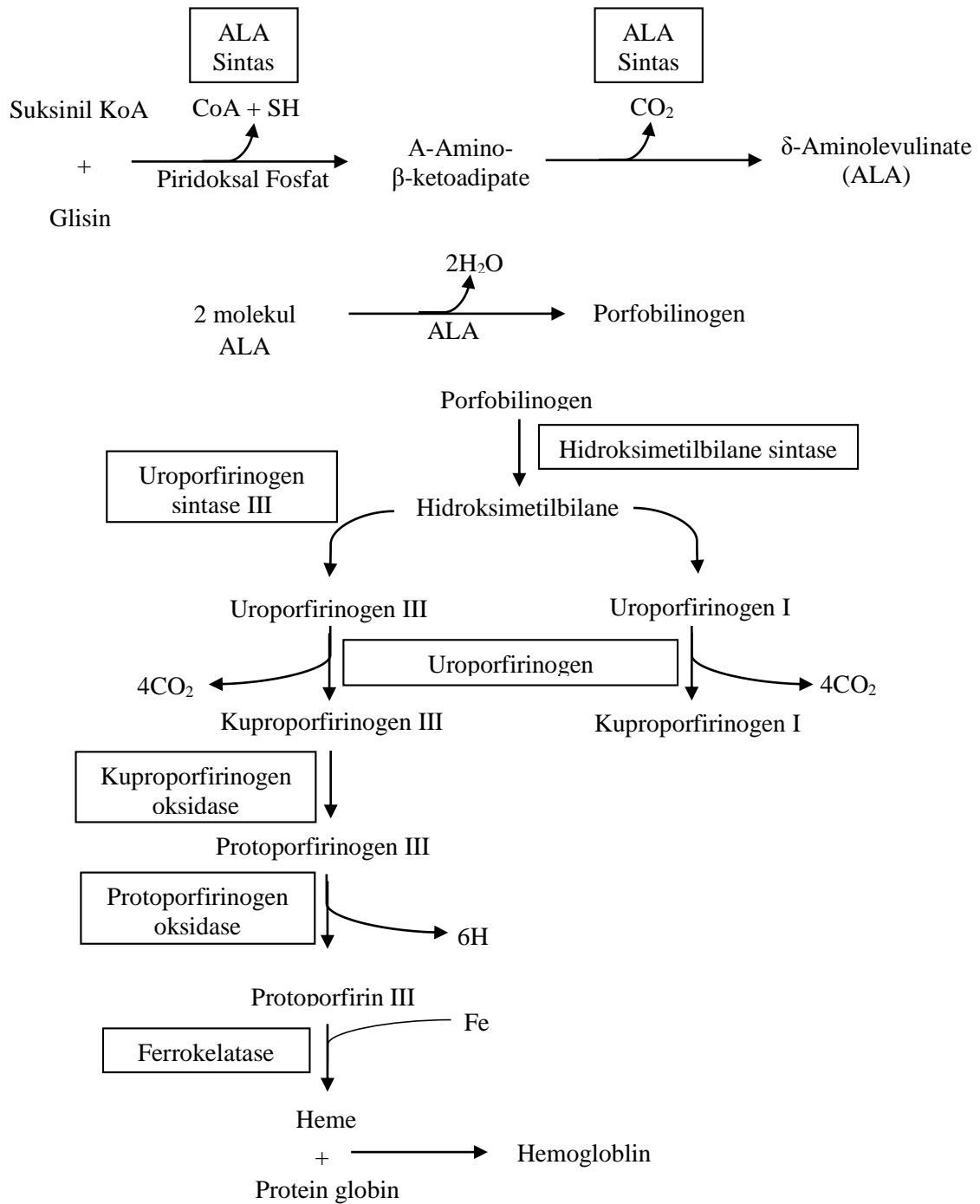
Methemoglobin adalah jenis hemoglobin yang tidak mengandung unsur ferro ( $\text{Fe}^{2+}$ ), melainkan unsur ferri ( $\text{Fe}^{3+}$ ). Hal ini kelak mengakibatkan ketidakmampuan Hb berikatan dengan  $\text{O}_2$ . Methemoglobin muncul akibat defek metabolik ataupun kelainan genetik. Normalnya terdapat sekitar 2% methemoglobin dalam tubuh, pada kadar seperti ini tubuh masih dapat menolerir sehingga tidak muncul keadaan patologis. Saat kadarnya meningkat sampai 10% maka akan muncul sianosis dan apabila mencapai 60% maka dapat terjadi keadaan hipoksia.<sup>17</sup>

### 2.1.5 Biosintesis

Biosintesis Hb diawali dengan pembentukan molekul heme yang secara umum berlangsung pada sel-sel perkusor eritroid di dalam sumsum tulang atau kurang lebih sekitar 85% dari total keseluruhan, sedangkan mayoritas sisanya berlangsung di dalam sel-sel hepatosit yang terdapat pada hepar.

Biosintesis heme dapat dibagi ke dalam 5 tahapan fungsional yaitu,<sup>13</sup>

- 1) Pembentukan unit pirol monomer,
- 2) Kondensasi empat unit pirol untuk membuat polimer siklik,
- 3) Modifikasi rantai samping,
- 4) Oksidasi cincin untuk membentuk sistem ikatan rangkap terkonyugasi,
- 5) Pemasukan zat besi.



**Gambar 3.** Biosintesis Hb

Heme yang sudah terbentuk lalu akan saling berikatan dengan rantai globin untuk membentuk Hb.<sup>13</sup>

### **2.1.6 Katabolisme**

Proses ini diawali dengan oksidasi jembatan metilen yang terdapat pada cincin heme oleh sistem enzim heme oksigenase. Enzim ini kelak akan membuka cincin tetrapirrol dan merubahnya menjadi bentuk linier. Atom ferro di tengah cincin porfirin membuat senyawa ini menjadi lebih mudah dioksidasi dan menjadi bentuk ferri. Selama proses ini diperlukan O<sub>2</sub> dan NADPH yang berfungsi sebagai pereduksi heme. Hasil dari pembukaan cincin heme ini adalah verdoglobin sedangkan tetrapirrol yang tersisa kemudian dibelah dan menjadi biliverdin. CO<sub>2</sub> dan atom besi yang dilepaskan serta protein globin yang tersisa akan dipecah oleh enzim-enzim protease. Asam amino tersebut kelak dapat digunakan lagi untuk membentuk protein ataupun dipecah lebih lanjut, sedangkan besi yang dilepaskan akan disimpan dan menjadi cadangan besi tubuh.<sup>13</sup>

### **2.1.7 Nilai Normal**

Nilai normal Hb ditentukan dari kadar Hb itu sendiri. Kadar Hb adalah ukuran pigmen respiratorik dalam butiran-butiran darah merah.<sup>19</sup> Jumlah Hb dalam darah normal kira-kira 15 gram setiap 100 ml darah dan jumlah ini biasanya disebut “100 persen”.<sup>15</sup>

Berdasarkan skala AV Hoffbrand, nilai normal Hb untuk pria dewasa adalah 13,5-17,5 g/dL, sedangkan untuk wanita dewasa nilainya 11,5-15,5 g/dL.<sup>21</sup> Berbeda dengan AV Hoffbrand, WHO juga mengeluarkan klasifikasi kadar Hb namun dengan disertai penentuan derajat keparahan anemia.<sup>22</sup>

**Tabel 2.** Klasifikasi kadar Hb menurut WHO

Subjek	Nilai normal (g/dL)	Anemia		
		Ringan	Sedang	Berat
Anak-anak, 6 - 59 bulan	$\geq 11,0$	10,0 – 10,9	7,0 – 9,9	$< 7,0$
Anak-anak, 5 - 11 tahun	$\geq 11,5$	11,0 – 11,4	8,0 – 10,9	$< 8,0$
Anak-anak, 12 - 14 tahun	$\geq 12,0$	11,0 – 11,9	8,0 – 10,9	$< 8,0$
Pria dewasa	$\geq 13,0$	11,0 – 12,9	8,0 – 10,9	$< 8,0$
Wanita dewasa tidak hamil	$\geq 12,0$	11,0 – 11,9	8,0 – 10,9	$< 8,0$
Wanita dewasa hamil	$\geq 11,0$	10,0 – 10,9	7,0 – 9,9	$< 7,0$

## 2.2 Jintan Hitam

### 2.2.1 Deskripsi

Jintan hitam merupakan tanaman herbal yang berasal dari eropa selatan, afrika utara dan asia barat namun sudah dapat dibudidayakan di banyak negara. Tanaman yang berbunga setahun sekali ini memiliki tinggi antara 20 sampai dengan 90 cm. Bunga dari tanaman ini sangat halus, biasanya berwarna putih, kuning, merah muda, biru pucat ataupun ungu pucat dengan 5-10 buah kelopak bunga. Buahnya besar dan masing-masing buah berisi 3-7 kelompok biji dengan masing-masing kelompok biji tersebut mengandung sangat banyak biji. Kelak biji inilah yang digunakan sebagai obat herbal.<sup>9</sup>





**Gambar 4.** Tanaman jintan hitam

Tanaman herbal ini memiliki klasifikasi ilmiah sebagai berikut,<sup>23</sup>

- Kingdom : Plantae
- Subkingdom : Viridiplantae
- Infrakingdom : Streptophyta
- Superdivisi : Embryophyta
- Divisi : Tracheophyta
- Subdivisi : Spermatophytina
- Kelas : Magnoliopsida
- Orde : Ranunculales
- Famili : Ranunculaceae
- Genus : *Nigella* L.
- Spesies : *Nigella sativa*

### 2.2.2 Komposisi dan Zat Terkandung

Senyawa dan zat yang terkandung di dalam jintan hitam telah banyak diidentifikasi dan dilaporkan melalui berbagai publikasi ilmiah. Beberapa senyawa aktif penting yang dimilikinya antara lain TQ (30%-48%), thymohidroquinone, dithymoquinone, p-cymene (7%-15%), carvacrol (6%-12%), 4-terpienol (2%-7%), t-anethol (1%-4%), sesquiterpene longifolene (1%-8%),  $\alpha$ -piene, thymol. Jintan hitam juga mengandung dua jenis alkaloid yaitu isoquinoline alkaloid dan pyrazol alkaloid. Isoquinoline alkaloid yang terkandung dapat berupa nigellicimine dan nigellicimine N-oxide, sedangkan pyrazol alkaloid yang terkandung dapat berupa nigellidine dan nigellicine. Biji jintan hitam juga mengandung beberapa mikronutrien dan makronutrien yang dibutuhkan oleh tubuh. Makronutrien yang terkandung di dalam jintan hitam antara lain protein (26,7%), lemak (28,5%), karbohidrat (24,9%), sedangkan mikronutrien yang terkandung berupa vitamin dan mineral seperti vitamin C, Cu, P, Zn dan Fe. Asam lemak juga dilaporkan terdapat di dalam biji jintan hitam, baik yang jenuh maupun yang tidak jenuh. Asam lemak tidak jenuh yang terkandung anatara lain asam liolenat (50%-60%), asam oleat (20%), asam eicodadienoic (3%) dan asam dihomolinoleat (10%), sedangkan asam lemak jenuh yang terkandung antara lain asam stearat dan asam palmeat.<sup>9</sup>

Senyawa-senyawa kimia lainnya yang juga terkandung di dalam jintan hitam antara lain nigellone, avenasterol-5-ane, avenasterol-7-ene, campesterol, kolesterol, citrostadienol, cycloeucalenol, gramisterol, lophenol, obtusifoliol, stigmastanol, stigmasterol-7-ene,  $\beta$ -amyirin, butyrospermol, cycloartenol, 24-methylene-cycloartanol, teraxerol, tirucallol, volatile oil, aliphatic alcohol,

$\beta$ -unsaturated ketone, hederagenin glycoside, melanthin, melanthigenin, bitter principle, tannin, resin dan senyawa lainnya.<sup>9</sup>

#### **2.2.2.1 Thymoquinone**

Thymoquinone (TQ) adalah suatu unsur bioaktif *phytochemical* dan merupakan komponen utama dari tanaman jintan hitam. TQ memiliki rumus kimia 2-isopropyl-5-methyl-benzoquinone. Hasil analisis kromatografi menunjukkan bahwa kandungan *essential oil* dari TQ pada biji jintan hitam mencapai 27%.<sup>24</sup>

TQ juga diketahui mampu mencegah penurunan jumlah platelet dan dapat meningkatkan jumlah total leukosit.<sup>9</sup> TQ ternyata juga mampu memicu proses eritropoesis, menghambat proses kerusakan oksidatif eritrosit, menurunkan tingkat fragilitas membran eritrosit, menurunkan kadar radikal bebas, menghambat sifat hematotoksik dari nikotin dan menghambat kerusakan sumsum tulang akibat induksi karbon tetraklorida.<sup>10,25,26</sup>

#### **2.2.2.2 Fe**

Fe atau besi, merupakan salah satu unsur kimia yang memiliki nomor atom 26 dan massa atom 55,845.<sup>27</sup> Fe dikenal sebagai suatu senyawa bioanorganik yang sangat dibutuhkan dan secara umum berbentuk sebagai suatu heme protein seperti hemoglobin, myoglobin ataupun cytochrom P-450. Heme protein bertugas mengikat gas, mengantarkan elektron ataupun membentuk enzim.<sup>28</sup>

### 2.2.2.3 Vitamin C

Vitamin C atau asam askorbat merupakan vitamin yang larut di dalam air. Vitamin yang memiliki rumus kimia  $C_6H_8O_6$  ini bekerja sebagai suatu kofaktor untuk berbagai macam reaksi enzimatik, termasuk di dalamnya reaksi pembentukan kolagen yang sangat dibutuhkan pada proses pembentukan dan perbaikan jaringan ikat, kapiler, kulit, gigi dan tulang. Vitamin ini juga dapat digunakan sebagai agen anti oksidan untuk melawan stres oksidatif, membantu menangani infeksi bakteri serta melakukan detoksifikasi. Vitamin C tidak dapat dibuat dan disimpan di dalam tubuh.<sup>29</sup>

Vitamin C juga memainkan peran penting dalam pemanfaatan dan metabolisme Fe pada tubuh manusia. Vitamin C juga dapat menstimulasi pelepasan ion besi yang disimpan oleh tubuh dan mempercepat absorpsi Fe di usus.<sup>30</sup>

### 2.2.3 Aplikasi Medis

Pemanfaatan jintan hitam sebagai obat-obatan telah dikenal dari beberapa abad yang lalu. Para peneliti lantas melakukan berbagai penelitian ilmiah untuk membuktikan khasiatnya sehingga kelak dapat diterima oleh ilmu kesehatan modern. Berikut ini beberapa bentuk pengaplikasian jintan hitam yang diakui oleh ilmu kesehatan modern,

#### 1) Anti jamur

Ekstrak methanolic dan kloroform yang berasal dari jintan hitam secara nyata dapat menunjukkan sifat anti jamur, terutama pada *Candida albicans*. Thymohydroquinone dan TQ juga terbukti memiliki sifat anti yeast yang signifikan. Hal ini terbukti dari penelitian yang dilakukan

secara *in vitro* dengan menggunakan metode mikrodilusi terhadap enam jenis spesies yeast.<sup>9</sup>

2) Anti oksidan

Penelitian terhadap kandungan anti oksidan pada jintan hitam dilakukan dengan cara pemberian ekstrak TQ sebesar 5 mg/BB selama 21 hari. Hasilnya menunjukkan bahwa kandungan Fe-NTA-*induced oxidative stress* dapat ditekan. Pemberian tambahan bubuk jintan hitam pada pakan tikus sebesar 10% ternyata dapat menunjukkan sifat antagonis terhadap pengaruh stres oksidatif yang ditimbulkan oleh dibutylmaine dan sodium nitrat (NaNO<sub>3</sub>).<sup>9</sup>

3) Anti kanker

Sifat anti tumor dan anti angiogenik dari TQ pada subjek yang mengalami osteosarkoma menunjukkan bahwa senyawa tersebut dapat memicu peningkatan persentase penghambatan pertumbuhan sel. TQ diketahui juga dapat menghambat tumor angiogenesis melalui penekanan terhadap NF-κB beserta beberapa molekul yang diregulasinya.<sup>9</sup>

4) Analgesik dan anti inflamasi

Penelitian menunjukkan bahwa ekstrak jintan hitam yang berbentuk cairan ternyata memiliki sifat analgesik dan anti inflamasi. Pada penelitian lainnya, TQ juga menunjukkan proses penghambatan *inflammatory cytokines* seperti IL-1 dan IL-6 pada penderita osteoporosis serta menekan kadar TNF-α dan NO secara signifikan.<sup>9</sup>

### 5) Testikular protektif

Pemberian TQ pada tikus yang telah diinduksi dengan methotrexate menunjukkan penurunan TAC dan mencegah peningkatan aktifitas myeloperoksidase. Penelitian tersebut membuktikan bahwa TQ memang dapat menurunkan tingkat destruksi pada jaringan yang telah diinduksi dengan methotrexate.<sup>9</sup>

## 2.3 Asap Rokok

### 2.3.1. Deskripsi

Asap rokok adalah asap pembakaran yang berasal dari hasil olahan tembakau yang dibungkus, termasuk di dalamnya cerutu atau bahan lainya yang dihasilkan dari tanamam *Nicotiana tabacum*, *Nicotiana rustica* dan spesies lainnya atau sintetisnya yang mengandung nikotin dan tar dengan atau tanpa bahan tambahan.<sup>31</sup>

Kandungan nikotin pada asap rokok yang berasal dari rokok non filter lebih besar. Hal ini disebabkan karena tidak terdapatnya filter yang berfungsi mengurangi asap yang keluar dari rokok.<sup>32</sup>

Terdapat lebih dari 3800 senyawa kimia pada satu batang rokok dengan kelompok terbesar adalah senyawa nitrogen sebanyak 24% dan hidrokarbon sebanyak 15%. Komponen utamanya adalah karbon monoksida (CO), yaitu 5-23 mg/batang rokok, asam nitrat (0,1-1,6 mg/batang rokok), asetaldehid (0,2-1,3 mg/batang rokok), asam format (0,1-1,1 mg/batang rokok), metil klorida (0,1-0,8 mg/batang rokok), asam sianida (0,03-0,7 mg/batang rokok), serta 50 macam

senyawa karsinogen lainnya. Tembakau juga mengandung alkaloid yang beracun yaitu nikotin, nikotinin, nikotein dan nikotelin. Gejala keracunannya berupa diare, muntah, kejang-kejang dan sesak nafas.<sup>33</sup>

### **2.3.2. Komposisi dan Zat Terkandung**

#### **2.3.2.1 Nikotin**

Nikotin adalah zat atau bahan senyawa pirolidin yang terdapat dalam *Nicotiana tobacum*, *Nicotiana rustica* dan spesies lainnya atau sistetisnya yang bersifat adiktif dapat mengakibatkan ketergantungan.<sup>31</sup>

Nikotin adalah senyawa alkaloid yang bersifat stimulan pada dosis tinggi. Nikotin bekerja secara sentral di otak dengan mempengaruhi neuron dopaminergik yang akan memberikan sensasi rasa nikmat, tenang dan nyaman dalam sesaat.<sup>32</sup>

Nikotin, senyawa yang memiliki rumus kimia  $C_{10}H_{14}N_2$ , merupakan cairan berminyak yang beracun dan tidak berwarna atau terkadang berwarna kekuningan. Nikotin merupakan obat perangsang yang memiliki pengaruh berlawanan yaitu memberikan rangsangan sekaligus menenangkan. Nikotin dapat memberikan pengaruh adiksi karena dapat memicu dopamin, yaitu unsur kimia di dalam otak yang berhubungan dengan perasaan senang.<sup>33</sup>

Proses adiksi berawal dari interaksi antara nikotin dengan reseptor nikotin di otak pada daerah mesolimbik dopamin sistem di Ventral Tegmental Area neuron. Pengikatan nikotin dan asetilkolin terhadap reseptor nikotin menyebabkan perubahan konformasi sehingga mempengaruhi aktivitas neuron, komunikasi sinaps dan perilaku.<sup>34</sup>

### 2.3.2.2 Karbon Monoksida

Karbon monoksida (CO) merupakan gas beracun yang tidak berwarna dan terdapat pada rokok dengan kandungan 2-6%. CO pada paru-paru mempunyai afinitas dengan Hb sekitar 200 kali lebih kuat dibandingkan dengan afinitas yang terdapat pada HbO<sub>2</sub>, sehingga setiap ada asap tembakau, disamping kadar O<sub>2</sub> udara yang sudah berkurang, sel darah merah akan semakin kekurangan O<sub>2</sub> karena yang diangkut adalah CO dan bukan O<sub>2</sub>.<sup>32 33</sup>

### 2.3.2.3 Tar

Tar adalah senyawa polinuklir hidrokarbon aromatika yang bersifat karsinogenik.<sup>31</sup> Pemaparan hidrokarbon aromatik (benzena) secara kronik dapat menghasilkan pengaruh toksik yang sangat serius, seperti halnya kerusakan pada sumsum tulang yang berbahaya dan tidak terduga, anemia aplastik, leukopenia, pansitopenia atau trombositopenia.<sup>35</sup>

Tar merupakan komponen padat asap rokok yang bersifat karsinogen. Pada saat rokok dihisap, tar masuk ke dalam rongga mulut dalam bentuk uap padat. Setelah dingin, tar akan menjadi padat dan membentuk endapan berwarna coklat pada permukaan gigi, saluran pernafasan dan paru.<sup>32</sup>

### 2.3.2.4 Timbal

Timbal adalah suatu senyawa kimia yang termasuk di dalam kelompok karbon, memiliki nomor atom 82 dan biasa disebut dengan nama Pb.<sup>27</sup>

Saat masuk ke dalam tubuh, Pb akan terakumulasi dan tersimpan di dalam tulang. Saat kadarnya sudah cukup tinggi, kelak Pb dapat menimbulkan berbagai masalah kesehatan. Paparan dari senyawa kimia ini pada anak-anak dapat



menimbulkan gangguan perilaku, kesulitan dalam belajar dan tingkat intelegensia yang rendah. Paparan Pb juga dapat mempengaruhi beberapa fungsi organ di tubuh kita seperti ginjal, reproduksi, kardiovaskular serta mengakibatkan anemia, sehingga terganggunya transpor oksigen.<sup>36,37</sup>

Sebanyak 90% Pb yang masuk ke dalam tubuh manusia akan masuk ke pembuluh darah dan menuju eritrosit, serta sebagian kecil lainnya menuju albumin darah,  $\alpha$ -globulin serta protein darah lainnya. Pb yang menuju eritrosit akan mengakibatkan meningkatnya tekanan osmosis, melambatnya gerakan serta menghambat kerja Na-K-ATPase, sehingga mengakibatkan kehilangan kalium intasel.<sup>38</sup>

Senyawa Pb yang memiliki sifat hematotoksik, secara nyata dapat merusak sumsum tulang. Hal ini mengakibatkan terganggunya proses eritropoiesis dan timbulah anemia.<sup>7</sup> Kadar Pb di dalam darah yang sudah mencapai 10  $\mu\text{g/dL}$ , diketahui dapat menghambat kerja enzim ALA dehidrogenase pada sel eritroblas di sumsum tulang, sehingga terjadi peningkatan kadar ALA pada serum.<sup>39</sup>

Pb juga diketahui dapat mengganggu proses pematangan eritrosit. Terganggunya proses tersebut dapat terjadi karena Pb dapat mengakibatkan defisiensi enzim G-6PD dan menghambat kerja enzim pirimidin-5'-nukleotidase, sehingga terjadi akumulasi degenerasi RNA. Hal ini mengakibatkan berkurangnya masa hidup eritrosit dan meningkatnya kerapuhan membran eritrosit.<sup>40</sup>

### 2.3.2.5 Nitrogen Oksida

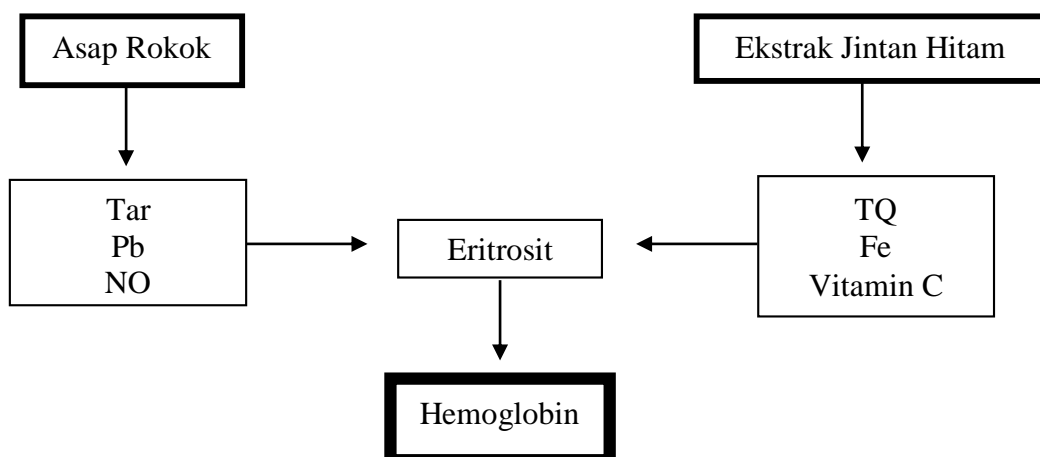
Nitrogen Oksida atau NO merupakan oksidator yang cukup kuat dan dapat menyebabkan peroksidasi lipid dan protein. NO merupakan salah satu senyawa radikal bebas.<sup>7</sup>

Radikal bebas merupakan suatu atom, molekul, senyawa yang dapat berdiri sendiri dan mempunyai satu atau lebih elektron tidak berpasangan di orbital terluarnya. Bahaya radikal bebas terhadap eritrosit diantaranya dapat merusak struktur membran eritrosit sehingga elastisitas membran terganggu dan menjadi mudah pecah.<sup>7</sup>

NO secara umum juga dapat meningkatkan kadar nitrat serta nitrit pada plasma secara signifikan. Peningkatan kadar nitrat dan nitrit tersebut kelak dapat meningkatkan tingkat hemolisis eritrosit, peroksidasi membran lipid eritrosit serta rasio kolesterol dan fosfolipid.<sup>8</sup>

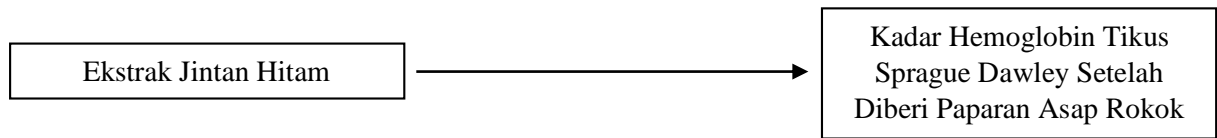
## 2.4 Kerangka Teori

**Gambar 5.** Kerangka teor



## 2.5 Kerangka Konsep

**Gambar 6.** Kerangka konsep



## 2.6 Hipotesis

### 2.6.1 Hipotesis Mayor

Terdapat pengaruh pemberian ekstrak jintan hitam sebanyak 500 mg/hari terhadap kadar Hb darah tikus Sprague Dawley setelah diberi paparan asap rokok melalui pembakaran empat batang rokok perhari selama 28 hari.

### 2.6.2 Hipotesis Minor

- 1) Terjadi perubahan berupa penurunan kadar Hb pada tikus Sprague Dawley yang diberi paparan asap rokok melalui pembakaran empat batang rokok perhari selama 28 hari.
- 2) Terdapat perbedaan kadar Hb tikus Sprague Dawley yang terpapar asap rokok melalui pembakaran empat batang rokok perhari tanpa pemberian ekstrak jintan hitam dengan yang terpapar asap rokok melalui pembakaran empat batang perhari dan diberi ekstrak jintan hitam dengan dosis 500 mg/hari selama 28 hari.

