

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Pangan Sumber Protein Hewani

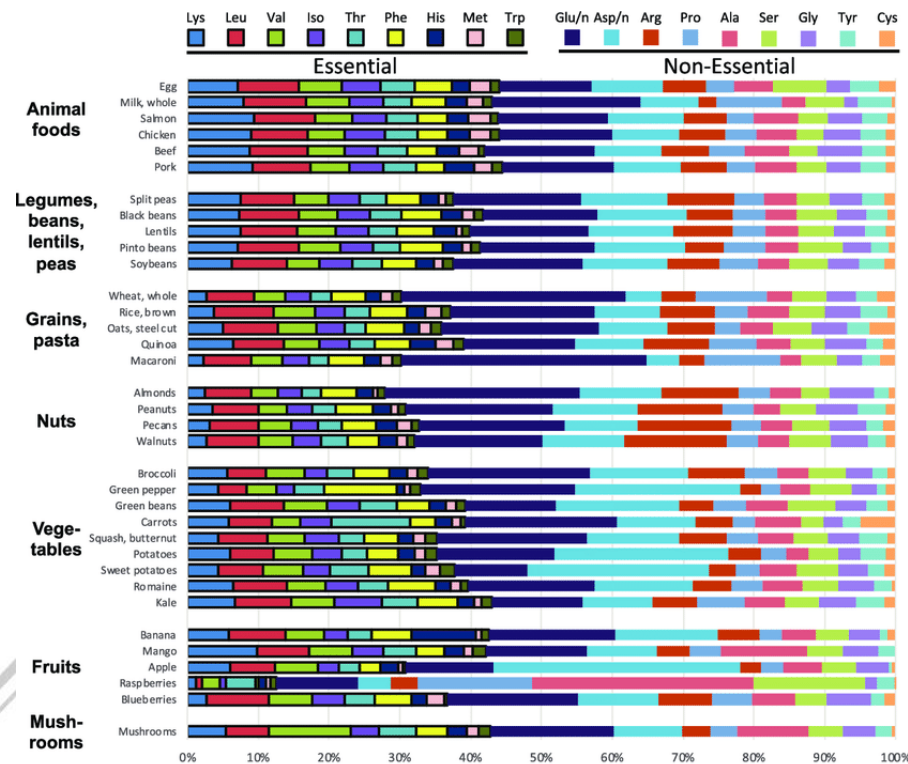
2.1.1 Definisi pangan sumber protein hewani

Menurut Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor 41 tahun 2014, Pangan adalah segala sesuatu yang berasal dari makhluk hidup dan air, baik yang diolah maupun tidak diolah, yang ditujukan bagi konsumsi manusia. Sumber protein hewani adalah sumber makanan yang memiliki zat gizi protein yang berasal dari hewan. Contoh sumber protein hewani adalah daging, ikan, telur, dan susu (Syarif, Haryono and Situmorang, 2021).

2.1.2 Kandungan pangan sumber protein hewani

Daging dan produk-produk daging mengandung banyak zat gizi yang diperlukan oleh tubuh, diantaranya adalah protein, macam-macam mikronutrien (seperti zat besi, seng, dan selenium), vitamin (seperti B6, B12, dan asam folat), serta komponen bioaktif (seperti taurin, karnitin, karnosin, ubiquinon, glutation, dan kreatin) yang dibutuhkan dalam proses metabolisme (Stadnik, 2024).

Pangan sumber protein hewani mengandung berbagai macam asam amino dengan kadar yang beragam (Gardner et al., 2019). Berikut contoh kandungan asam amino pada beberapa jenis sumber protein hewani :



(Gardner et al., 2019)

Gambar 2.1
Proporsi Asam Amino Pada Beberapa Jenis Pangan

Singkatan : Ala, *alanine*; Arg, *arginine*; Asp/n, *aspartate* dan *asparagine*; Cys, *cysteine*; Glu/n, *glutamate* dan *glutamine*; Gly, *glycine*; His, *histidine*; Iso, *isoleucine*; Leu, *leucine*; Lys, *lysine*; Met, *methionine*; Phe, *phenylalanine*; Pro, *proline*; Ser, *serine*; Thr, *threonine*; Trp, *tryptophan*; Tyr, *tyrosine*; Val, *valine*.

2.1.3 Rekomendasi asupan pangan sumber protein hewani per hari

Dalam Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor 41 tahun 2014, disebutkan bahwa kebutuhan asupan pangan hewani per hari sebesar 2—4 porsi, atau setara dengan 70—140 g (2--4 potong) daging sapi ukuran sedang; atau 80—160 g (2—4 potong) daging ayam ukuran sedang; atau 80—160 g (2—4 potong) ikan ukuran sedang.

2.1.4 Tabel Kelompok Lauk Pauk Sumber Protein Hewani

Pada Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor 41 tahun 2014, lauk pauk sumber protein hewani dikelompokkan seperti berikut :

1) kandungan zat gizi satu porsi terdiri dari satu potong sedang ikan segar seberat 40 gram adalah 50 kalori, 7 gram protein dan 2 gram lemak.

Tabel 2.1 Daftar Lauk Pauk Sumber Protein Hewani Sebagai Penukar 1 Porsi Ikan Segar

| Bahan Makanan | Ukuran Rumah Tangga | Berat Dalam Gram |
|------------------|---------------------|------------------|
| Daging Sapi | 1 Potong Sedang | 35 |
| Daging Ayam | 1 Potong Sedang | 40 |
| Hati Sapi | 1 Potong Sedang | 50 |
| Ikan Asin | 1 Potong Kecil | 15 |
| Ikan Teri Kering | 1 Sendok Makan | 20 |
| Telur Ayam | 1 Butir | 55 |
| Udang Basah | 5 Ekor Sedang | 35 |

(Menteri Kesehatan RI, 2014)

Tabel 2.2 Daftar Pangan Lain Sumber Protein Hewani Sebagai Penukar 1 Porsi Ikan Segar

| Bahan Makanan | Ukuran Rumah Tangga | Berat Dalam Gram |
|---------------|---------------------|------------------|
| Susu Sapi | 1 Gelas | 200 |
| Susu Kerbau | $\frac{3}{4}$ Gelas | 100 |
| Susu Kambing | $\frac{3}{4}$ Gelas | 185 |

(Menteri Kesehatan RI, 2014)

2. Menurut kandungan lemak, kelompok lauk pauk terdiri atas 3 golongan.

a) Golongan A : Rendah Lemak

Tabel 2.3 Daftar Pangan Sumber Protein Hewani Dengan Satu Satuan Penukar Yang Mengandung 7 Gram Protein, 2 Gram Lemak, Dan 50 Kalori

| Bahan Makanan | Ukuran Rumah Tangga | Berat Dalam Gram |
|------------------|---------------------|------------------|
| Babat | 1 Potong Sedang | 40 |
| Cumi-Cumi | 1 Ekor Kecil | 45 |
| Daging Asap | 1 Lembar | 20 |
| Daging Ayam | 1 Potong Sedang | 40 |
| Daging Kerbau | 1 Potong Sedang | 35 |
| Dendeng Sapi | 1 Potong Sedang | 15 |
| Gabus Kering | 1 Ekor Kecil | 10 |
| Hati Sapi | 1 Potong Sedang | 50 |
| Ikan Asin Kering | 1 Potong Sedang | 15 |
| Ikan Kakap | 1/3 Ekor Besar | 35 |
| Ikan Kembung | 1/3 Ekor Sedang | 30 |
| Ikan Lele | 1/3 Ekor Sedang | 40 |

| | | |
|--------------------|-----------------|----|
| Ikan Mas | 1/3 Ekor Sedang | 45 |
| Ikan Mujair | 1/3 Ekor Sedang | 30 |
| Ikan Peda | 1 Ekor Kecil | 35 |
| Ikan Pindang | ½ Ekor Sedang | 25 |
| Ikan Segar | 1 Potong Sedang | 40 |
| Ikan Teri Kering | 1 Sendok Makan | 20 |
| Ikan Cakalang Asin | 1 Potong Sedang | 20 |
| Kerang | ½ Gelas | 90 |
| Ikan Lemuru | 1 Potong Sedang | 35 |
| Putih Telur Ayam | 2 ½ Butir | 65 |
| Rebon Kering | 2 Sendok Makan | 10 |
| Rebon Basah | 2 Sendok Makan | 45 |
| Selar Kering | 1 Ekor | 20 |
| Sepat Kering | 1 Potong Sedang | 20 |
| Teri Nasi | 1/3 Gelas | 20 |
| Udang Segar | 5 Ekor Sedang | 35 |

(Menteri Kesehatan RI, 2014)

b) Golongan B: Lemak sedang

Tabel 2.4 Daftar Pangan Sumber Protein Hewani Dengan Satu Satuan Penukar Yang Mengandung 7 Gram Protein, 5 Gram Lemak, Dan 75 Kalori

| Bahan Makanan | Ukuran Rumah Tangga | Berat Dalam Gram |
|------------------|---------------------|------------------|
| Bakso | 10 Biji Sedang | 170 |
| Daging Kambing | 1 Potong Sedang | 40 |
| Daging Sapi | 1 Potong Sedang | 35 |
| Ginjal Sapi | 1 Potong Besar | 45 |
| Hati Ayam | 1 Buah Sedang | 30 |
| Hati Sapi | 1 Potong Sedang | 50 |
| Otak | 1 Potong Besar | 65 |
| Telur Ayam | 1 Butir | 55 |
| Telur Bebek Asin | 1 Butir | 50 |
| Telur Puyuh | 5 Butir | 55 |
| Usus Sapi | 1 Potong Besar | 50 |

(Menteri Kesehatan RI, 2014)

c) Golongan C: Tinggi Lemak

Tabel 2.5 Daftar Pangan Sumber Protein Hewani Dengan Satu Satuan Penukar Yang Mengandung 7 Gram Protein, 13 Gram Lemak, Dan 150 Kalori

| Bahan Makanan | Ukuran Rumah Tangga | Berat Dalam Gram |
|--------------------|---------------------|------------------|
| Bebek | 1 Potong Sedang | 45 |
| Belut | 3 Ekor | 45 |
| Kornet Daging Sapi | 3 Sendok Makan | 45 |
| Ayam Dengan Kulit | 1 Potong Sedang | 40 |
| Daging Babi | 1 Potong Sedang | 50 |
| Ham | 1 ½ Potong Kecil | 40 |
| Sardencis | ½ Potong | 35 |
| Sosis | ½ Potong | 50 |
| Kuning Telur Ayam | 4 Butir | 45 |
| Telur Bebek | 1 Butir | 55 |

(Menteri Kesehatan RI, 2014)

2.2 Protein

Protein adalah struktur biopolimer yang tersusun atas asam amino. Protein memiliki empat tingkatan struktural, yakni struktur primer, sekunder, tersier, dan quartener. Dalam tubuh manusia, protein berperan sebagai pendukung struktural, katalis biokimia, hormon, enzim, dan lain-lain (LaPelusa and Kaushik, 2025).

2.2.1 Pencernaan dan penyerapan protein

Pencernaan protein dimulai dari masuknya makanan dari mulut ke lambung. Di dalam lambung, terdapat peran asam lambung, pepsin, dan gerak peristaltik lambung yang akan mencerna makanan dan memicu pemecahan protien (proteolisis). proteolisis di dalam lambung bekerja secara terbatas. Pada proses tersebut akan dilepaskan peptida dan asam amino aromatik.

Setelah makanan dicerna di lambung , terjadi pengosongan lambung dan perpindahan makanan ke duodenum. Di duodenum, terjadi penambahan bilirubin, bikarbonat, dan enzim pankreas pada makanan.

Makanan terus terus dicerna dan berjalan menuju jejunum dan ileum. Selama perpindahan makanan menuju ileum, protease di dalam lumen memecah asupan protein menjadi peptida-peptida pendek dan banyak asam amino. Selain terjadi pemecahan asupan protein, terjadi pula sekresi protein endogen ke dalam usus dalam bentuk mukus, enzim, dan lain-lain.

Setelah terjadi pemecahan protein menjadi asam amino di ileum, asam amino (dipeptida dan tripeptida) diserap dari ileum ke dalam enterosit melalui transporter-transporter asam amino dan dilepaskan ke dalam darah vena porta melalui transporter basolateral yang berbeda.

Sebagian asam amino akan dipakai oleh jaringan splanknik untuk sintesis protein dan energi. Sebagian asam amino dan peptida yang tidak terpakai akan dilepaskan ke sirkulasi.

Tidak semua asam amino mengalami absorpsi di ileum. Sebagian kecil protein atau peptida dapat berlanjut dicerna ke usus besar. Di usus besar, mikrobiota usus dapat menghidrolisis protein dan memetabolisme asam amino (Loveday, 2022).

2.2.2 Metabolisme protein

Setelah asam amino diabsorpsi oleh enterosit, asam amino bebas akan memasuki sirkulasi splanknik. Sepertiga dari asam amino bebas tersebut akan mengalami *first pass metabolism* di sirkulasi splanknik. Asam amino bebas

tersebut dapat digunakan untuk biosintesis protein atau dapat dipecah menjadi rangka karbon dan kelompok amin. Sisa dari asam amino yang tidak mengalami *first pass metabolism* akan dilepaskan ke sirkulasi dan menjadi bagian dari kolam asam amino bebas (*free amino acid pool*). Dari sirkulasi, asam amino bebas dapat memasuki cairan intersitial dan sel untuk menjadi bagian dari kolam-kolam intraseluler jaringan (*tissue intracellular pools*) (Soultoukis and Partridge, 2016).

2.3 Asam Amino Glutamin

2.3.1 Definisi asam amino glutamin

Glutamin adalah asam amino non-esensial yang dapat diproduksi oleh tubuh. Glutamin dibentuk oleh glutamin sintase pada beberapa organ tubuh. Selain itu, glutamin juga dapat diperoleh dari luar tubuh (Baek et al., 2024).

2.3.2 Sumber asam amino glutamin

Glutamin dapat diperoleh dari dalam maupun luar tubuh manusia. Beberapa organ seperti paru-paru, hati dan otak, serta otot skelet, dan jaringan adiposa dapat memproduksi glutamin (Newsholme et al., 2022). Asupan glutamin dari luar tubuh dapat diperoleh dari bahan pangan nabati dan hewani. Pada bahan pangan nabati, kisaran persentase glutamin adalah 19% dari total kandungan protein. Sedangkan, pada bahan pangan hewani, kisaran persentase glutamin adalah 16% dari total kandungan protein (Gardner et al., 2019).

2.3.3 Fungsi asam amino glutamin

Asam amino glutamin memiliki banyak peran penting dalam tubuh manusia, diantaranya :

- a) Glutamin berperan dalam siklus asam trikarboksil (*tricarboxylic acid*) sebagai sumber energi (Newsholme et al., 2022; Yoo et al., 2020)
- b) Glutamin memiliki sifat antioksidan melalui perannya dalam pembentukan glutathione (Newsholme et al., 2022; Yoo et al., 2020)
- c) Glutamin berperan dalam siklus glutamat-glutamin untuk menjaga aktivitas normal otak (Baek et al., 2024)
- d) Glutamin berperan dalam sintesis nukleotida (Newsholme et al., 2022; Yoo et al., 2020)
- e) Glutamin berperan dalam respons imun-inflamasi (Newsholme et al., 2022).
- f) Glutamin berperan dalam penyediaan suksinil koenzim-A untuk sintesis heme pada saat eritropoesis (Burch et al., 2018).

2.4 Asam Amino Glisin

2.4.1 Definisi asam amino glisin

Glisin adalah salah satu asam amino non-esensial yang menjadi komponen dalam banyak protein dan memiliki peran penting dalam pembentukan berbagai biomolekul (Aguayo-Cerón et al., 2023).

2.3.2 Sumber asam amino glisin

Glisin dapat diperoleh melalui sintesis glisin di dalam tubuh dan asupan dari luar tubuh (Aguayo-Cerón et al., 2023). Glisin endogen utamanya disintesis dari serin, kolin, sarkosin, dan glioksilat (Alves et al., 2019). Asupan glisin dari luar tubuh dapat diperoleh dari beberapa jenis sayur, buah dan pangan sumber protein hewani. Pada bahan pangan nabati, kisaran persentase glisin adalah 4,5% dari total kandungan protein. Sedangkan, pada bahan pangan hewani, kisaran persentase glisin adalah 4% dari total kandungan protein (Gardner et al., 2019).

2.4.3 Fungsi asam amino glisin

Glisin memiliki banyak fungsi dalam tubuh. Diantaranya :

- a) Glisin berperan sebagai neurotransmitter dan memodulasi aktivitas neuronal (Aguayo-Cerón et al., 2023).
- b) Glisin memodulasi pertumbuhan melalui regulasi sintesis *growth hormone* (Aguayo-Cerón et al., 2023).
- c) Glisin memiliki peran dalam regulasi ekspresi gen (Aguayo-Cerón et al., 2023).
- d) Glisin berperan dalam tahap pertama pembentukan heme (Yien and Perfetto, 2022).

2.5 Zat Besi

2.5.1 Definisi zat besi

Besi adalah unsur yang penting dalam kehidupan manusia (Piskin et al., 2022). Dalam tubuh manusia, besi memiliki fungsi utama menyusun hemoglobin (Rohmah, 2023). Di samping itu, besi juga memiliki peran dalam imunitas, pembelahan sel dan metabolisme energi (Piskin et al., 2022).

2.5.2 Jenis zat besi pada makanan

Zat besi yang terkandung dalam makanan terbagi menjadi dua jenis, yakni zat besi heme dan nonheme (Piskin et al., 2022).

2.5.3 Sumber zat besi

Asupan zat besi heme hanya dapat diperoleh dari produk hewani, seperti daging, ikan, dan unggas. Asupan zat besi nonheme dapat diperoleh dari produk nabati (seperti buah, sayur, kacang) dan daging (Piskin et al., 2022). Menurut (Pipoyan et al., 2023), bahan pangan hewani mengandung 40% zat besi heme dan 60% zat besi nonheme. Sedangkan, bahan pangan nabati, mengandung 100% zat besi nonheme.

2.5.4 Fungsi zat besi dalam tubuh

Dalam tubuh manusia, besi memiliki fungsi utama menyusun hemoglobin (Rohmah, 2023). Disamping itu, besi memegang peranan penting dalam

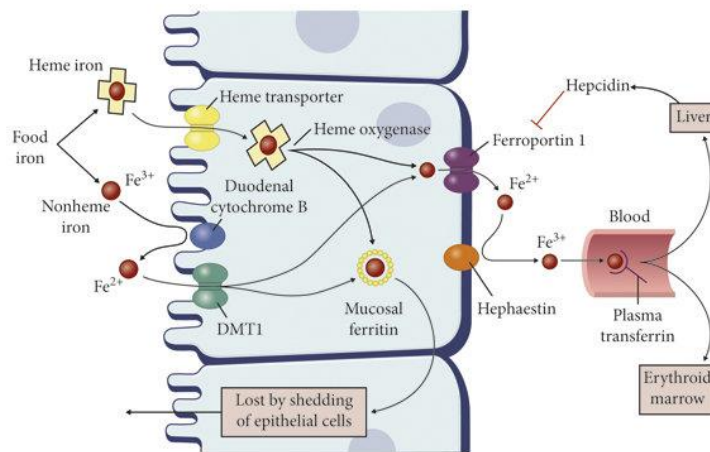
transportasi oksigen dan elektron, metabolisme energi, pembelahan dan diferensiasi sel, serta regulasi dari ekspresi gen. (Piskin et al., 2022).

2.5.5 Absorpsi zat besi

Jenis zat besi yang terkandung dalam makanan terbagi menjadi dua jenis, yakni zat besi heme dan nonheme. zat besi heme memiliki struktur cincin protoporfirin, sedangkan zat besi nonheme tidak memilikinya. Zat besi heme memasuki enterosit melalui transporter heme. Di dalam enterosit, zat besi heme didegradasi oleh heme oksigenase sehingga besi fero (Fe^{2+}) dapat keluar dari cincin protoporfirinya. Sebagian Fe^{2+} akan menghilang bersama deskuamasi enterosit. Sebagian Fe^{2+} yang lain masuk ke jaringan dibawah enterosit melalui *ferroportin-1*. Proses absorpsi zat besi nonheme dimulai dari reduksi bentuk besi feri (Fe^{3+}) menjadi Fe^{2+} . Sebelum memasuki enterosit, besi nonheme dalam bentuk Fe^{3+} mengalami reduksi oleh *duodenal cytochrome B* menjadi Fe^{2+} . Fe^{2+} memasuki enterosit melalui *dimetal transporter-1* (DMT-1). Setelah memasuki enterosit, sebagian Fe^{2+} juga akan menghilang bersama deskuamasi enterosit. Sebagian Fe^{2+} yang lain masuk ke jaringan dibawah enterosit melalui *ferroportin-1*. Kemudian, Fe^{2+} dioksidasi oleh *hephaestin* menjadi Fe^{3+} dan ditransfer ke protein pembawa (*carrier protein*), yakni transferin yang berada dalam plasma darah. Fe^{3+} yang berada dalam transferin akan di transfer ke hati dan *erythroid marrow*. Fe^{3+} akan memicu produksi *hepcidin* oleh hati. Produksi *hepcidin* akan menghentikan kerja *ferroportin-1* sehingga zat besi tidak dapat diabsorpsi ke dalam jaringan (Milman, 2020).

Zat besi paling banyak diserap di duodenum dan proksimal jejunum.

proses absorpsi zat besi heme dan nonheme sedikit berbeda (Milman, 2020).



(Milman, 2020)

Gambar 2.2
Mekanisme Absorpsi Zat Besi

Zat besi paling banyak diabsorpsi di duodenum dan jejunum bagian proksimal. Hal itu disebabkan oleh pH asam di area tersebut. Zat besi nonheme yang berbentuk Fe^{3+} memasuki kolam zat besi non heme dan zat besi heme memasuki kolam zat besi non heme. Fe^{3+} direduksi menjadi Fe^{2+} oleh *duodenal cytochrome B* dan selanjutnya memasuki sisi luminal enterosit melalui jalur DMT-1. Fe^{2+} keluar dari sisi luminal ke sisi basolateral enterosit melalui *ferroportin* dan kemudian dioksidasi menjadi Fe^{3+} oleh *hephaestin* dan ditransfer ke *transferrin* dalam plasma darah. Sebagian zat besi masuk ke kolam feritin intraseluler dan menghilang dengan adanya deskuamasi enterosit. *Hepcidin* dari hepar akan menginaktivasi *ferroportin*, sehingga absorpsi zat besi terhalangi. Zat besi heme diabsorpsi dengan cincin protoporfirin yang intak melalui jalur yang berbeda yang melibatkan transporter heme dan heme oksigenase.

2.3.5.1 Absorpsi besi heme

Sama seperti heme dalam tubuh manusia, zat besi heme memiliki struktur cincin protoporfirin dan satu molekul Fe^{2+} ditengahnya. zat besi heme bersama cincin protoporfirinnya yang intak terabsorpsi tiga hingga empat kali lipat lebih

efektif daripada zat besi nonheme. Oleh karena itu, absorpsi zat besi heme dapat mencapai 20–30% dari asupan zat besi heme yang dikonsumsi.

Proses absorpsi zat besi heme dimulai dari masuknya zat besi heme beserta cincin protoporfirinnya ke dalam sisi luminal enterosit melalui heme transporter. Di dalam sisi luminal enterosit, zat besi heme didegradasi oleh heme oksigenase sehingga Fe^{2+} dapat keluar dari cincin protoporfirinnya. Sebagian Fe^{2+} memasuki *feritin iron pool* yang akhirnya menghilang bersama deskuamasi enterosit. Sebagian Fe^{2+} yang lain masuk ke jaringan dibawah enterosit melalui *ferroportin-1*. Kemudian, Fe^{2+} dioksidasi oleh *hephaestin* menjadi Fe^{3+} dan ditransfer ke *carrier protein*, yakni transferin yang berada dalam plasma darah (Milman, 2020).

2.3.5.2 Absorpsi besi nonheme

Berbeda dengan besi heme, absorpsi besi nonheme hanya dapat mencapai 1–10% dari asupan zat besi nonheme yang dikonsumsi. Hal ini terjadi karena absorpsi besi nonheme banyak dipengaruhi oleh faktor-faktor promotor dan inhibitor absorpsi zat besi.

Proses absorpsi zat besi nonheme dimulai dari reduksi Fe^{3+} menjadi Fe^{2+} . Sebelum memasuki sisi luminal enterosit, besi nonheme dalam bentuk Fe^{3+} mengalami reduksi oleh *duodenal cytochrome B* menjadi Fe^{2+} . Fe^{2+} memasuki sisi luminal enterosit melalui *divalent metal transporter-1* (DMT-1). Setelah memasuki sisi luminal, sebagian Fe^{2+} memasuki feritin iron pool yang akhirnya menghilang bersama deskuamasi enterosit. sebagian Fe^{2+} yang lain masuk ke jaringan

dibawah enterosit melalui *ferroportin-1*. Kemudian, Fe^{2+} dioksidasi oleh *hephaestin* menjadi Fe^{3+} dan ditransfer ke protein pembawa (*carrier protein*), yakni transferin yang berada dalam plasma darah (Milman, 2020).

Fe^{3+} yang berasal dari zat besi heme maupun nonheme akan ditransfer ke hati dan *erythroid marrow*. Fe^{3+} akan memicu produksi *hepcidin* oleh hati. Produksi *hepcidin* akan menghentikan kerja *ferroportin-1* sehingga zat besi tidak dapat diabsorpsi ke dalam jaringan (Milman, 2020).

2.5.6 Homeostasis zat besi

Homeostasis zat besi utamanya diregulasi dengan pengaturan jumlah absorpsi zat besi ke dalam tubuh. ketika kadar zat besi dalam sirkulasi terlalu tinggi, tubuh menstimulasi produksi *hepcidin*. produksi *hepcidin* akan menurunkan absorpsi zat besi dan memicu penyerapan zat besi ke dalam sel. Sebaliknya, kadar zat besi dalam sirkulasi yang terlalu rendah akan menurunkan produksi *hepcidin*, sehingga absorpsi zat besi meningkat dan terjadi pelepasan simpanan zat besi ke sirkulasi untuk memenuhi kebutuhan tubuh (Piskin et al., 2022).

2.5.7 Rekomendasi asupan zat besi per hari

Berikut adalah rekomendasi asupan zat besi bagi manusia menurut *Food and Nutrition Board, Institute of Medicine* :

Tabel 2.6 Rekomendasi Asupan Zat Besi Harian

| Usia | Pria | Wanita | Wanita Hamil | Menyusui |
|-------------|---------|---------|--------------|----------|
| <6 Bulan | 0,27 mg | 0,27 mg | - | - |
| 7-12 Bulan | 11 mg | 11 mg | - | - |
| 1-3 Tahun | 7 mg | 7 mg | - | - |
| 9-13 Tahun | 10 mg | 10 mg | - | - |
| 14-18 Tahun | 11 mg | 11 mg | 27 mg | 10 mg |

| | | | | |
|-------------|------|------|-------|------|
| 19-50 Tahun | 8 mg | 8 mg | 27 mg | 9 mg |
| >50 Tahun | 8 mg | 8 mg | - | - |

(Rohmah, 2023)

Menurut sumber lain, yakni berdasarkan panduan nutrisi yang dikembangkan oleh *Food and Nutrition Board* pada *National Academy of Medicine* di Amerika, rekomendasi asupan zat besi per hari diklasifikasikan sebagai berikut :

Tabel 2.7 Rekomendasi Asupan Zat Besi Harian Menurut Food and Nutrition Board

| Kategori | Rekomendasi zat besi/hari |
|----------------------|---------------------------|
| Bayi Usai 7-12 Bulan | 11 mg |
| Pria Dewasa | 8 mg |
| Wanita Menstruasi | 18 mg |
| Wanita Hamil | 27 mg |

(Charlebois and Pantopoulos, 2023)

2.6 Hemoglobin

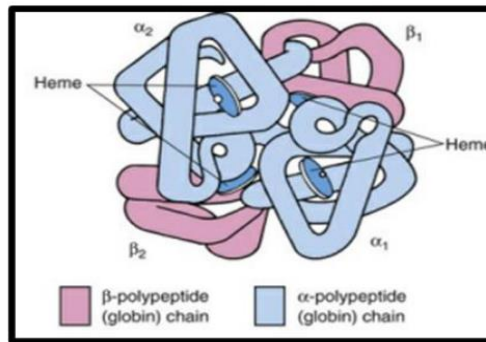
2.6.1 Definisi

Hemoglobin adalah protein pengikat oksigen yang dapat ditemukan di eritrosit. Hemoglobin berperan dalam transportasi oksigen dari paru paru ke jaringan (Farid et al., 2025). Peran ini dapat berlangsung karena adanya mekanisme pada hemoglobin yang dapat merubah afinitasnya terhadap oksigen. Dalam kondisi rileks (*relaxed state*), haemoglobin memiliki afinitas yang tinggi terhadap oksigen. Sedangkan dalam kondisi tegang (*tense state*), hemoglobin memiliki afinitas yang rendah terhadap oksigen (Ahmed et al., 2020)

2.6.2 Struktur hemoglobin

Molekul hemoglobin terbentuk dari empat rantai polipeptida (globin) dan empat heme (Hedayanti and Wahyudi, 2023). Tiap subunit rantai globin mengandung

heme yang terbentuk dari cincin protoporfirin organik dan besi (Fe^{2+}). Molekul besi pada setiap heme dapat mengikat dan melepaskan oksigen. Sehingga, oksigen dapat terdistribusi dengan baik dalam tubuh (Farid et al., 2025).



(Hedayanti and Wahyudi, 2023)

Gambar 2.3
Struktur Hemoglobin A

Pada manusia dewasa, terdapat tiga tipe hemoglobin yang normal beredar dalam tubuh, yakni hemoglobin A, hemoglobin A₂, dan hemoglobin F. Hemoglobin A terbentuk dari dua rantai globin alfa dan dua rantai globin beta. Hemoglobin A₂ terbentuk dari dua rantai globin alfa dan dua rantai globin delta. Hemoglobin F terbentuk dari dua rantai globin alfa dan dua rantai globin gamma (Harewood and Azevedo, 2025).

2.6.3 Nilai normal hemoglobin pada manusia

Tabel 2.8 Nilai Hemoglobin Normal Pada Manusia

| Populasi | Nilai Normal Hemoglobin |
|---|-------------------------|
| Anak Usia 6—59 Bulan | $\geq 11,0$ g/dL |
| Anak Usia 5—11 Tahun | $\geq 11,5$ g/dL |
| Anak Usia 12—14 Tahun | $\geq 12,0$ g/dL |
| Wanita Tidak Hamil (Usia ≥ 15 Tahun) | $\geq 12,0$ g/dL |
| Wanita Hamil | $\geq 11,0$ g/dL |
| Pria (Usia ≥ 15 Tahun) | $\geq 13,0$ g/dL |

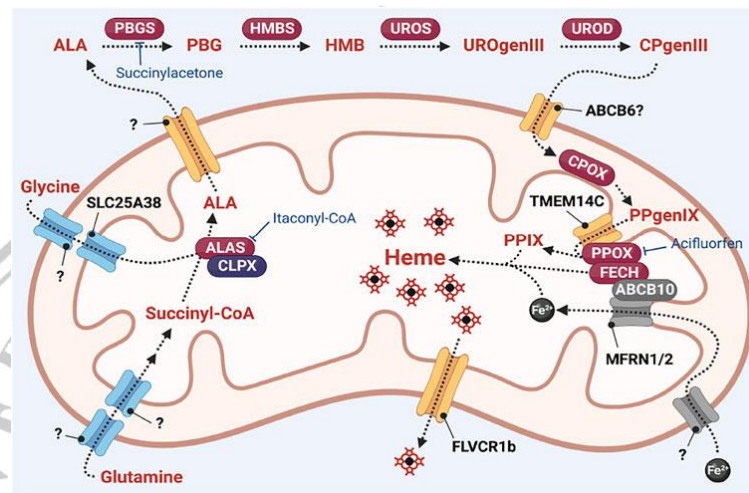
(Chaparro & Suchdev dalam Nugraha, 2023)

2.6.4 Proses sintesis hemoglobin

Hemoglobin terbentuk melalui sintesis heme dan produksi globin. proses sintesis heme terjadi melalui delapan tahapan, yakni :

- a) Pada tahap pertama, terjadi sintesis heme di mitokondria. *aminolevulinic acid synthase* (ALAS) menghubungkan glisin dan *succinyl coenzyme A* (SucCoA) untuk membentuk *aminolevulinic acid* (ALA).
- b) Mulai tahap kedua, proses pembentukan heme berpindah ke sitosol. Enzim *porphobilinogen synthase* (PBGS) menangkap dua molekul ALA untuk membentuk *porphobilinogen* (PBG).
- c) Pada tahap ketiga, enzim *hydroxymethylbilane synthase* (HMBS) membentuk *hydroxymethylbilane* (HMB) dari empat molekul PBG.
- d) Pada tahap keempat, enzim *uroporphyrinogen III synthase* (UROS) menangkap HMB dan membentuk *uroporphyrinogen III* (UROgenIII).
- e) Pada tahap kelima, *uroporphyrinogen decarboxylase* (UROD) menangkap UROgenIII dan memproduksi *coproporphyrinogen III* (CPgenIII).
- f) Mulai tahap keenam, proses pembentukan heme kembali berpindah ke mitokondria. CPgenIII ditransformasi menjadi *protoporphyrinogen IX* (PPgenIX) oleh enzim *coproporphyrinogen III oxidase* (CPOX).
- g) Pada tahap ketujuh, *protoporphyrinogen oxidase* (PPOX) mengkonversi PPgenIX menjadi *protoporphyrin IX* (PPIX).
- h) Pada tahap kedelapan, terjadi penambahan molekul besi (Fe^{2+}) ke PPIX oleh *ferochelatase* (FECH) sehingga terbentuk molekul heme (Farid et al., 2025; Yien and Perfetto, 2022).

Keberadaan molekul heme menstimulasi pembentukan rantai globin dan eritroblas (Ogun et al., 2025). Empat rantai globin dapat membentuk molekul hemoglobin (Farid et al., 2025). Ketika sel eritroblas matang (menjadi eritrosit), pembentukan heme dan hemoglobin berhenti (Ogun et al., 2025).



(Yien and Peretto, 2022)

Gambar 2.4
Tahapan Pembentukan Heme

Sintesis heme memerlukan aktivitas dari berbagai enzim (ditandai dalam bentuk kapsul warna merah). Aktivitas enzim-enzim ini diatur dengan adanya interaksi dengan protein homeostasis mitokondria seperti CLPX dan ABCB10. Sintesis heme juga diatur oleh *transport protein* seperti TMEM14C dan MFRN. Transporter-transporter lainnya masih banyak yang belum teridentifikasi. Inhibitor dari enzim pembentuk heme adalah *itaconyl-CoA*, *succinylacetone*, dan *acifluorfen*.

2.6.5 Faktor-faktor yang mempengaruhi kadar hemoglobin

a) Perdarahan Uterus Abnormal (PUA)

Perdarahan uterus abnormal adalah kondisi perdarahan yang menyimpang dari pola menstruasi secara umum pada suatu populasi. Penyimpangan atau ketidaknormalan tersebut dapat terjadi pada jumlah, durasi, atau frekuensi

perdarahan uterus. PUA pada masa menstruasi dapat menyebabkan anemia defisiensi besi (Barros et al., 2022). Berikut adalah tabel parameter dan definisi dari perdarahan menstruasi yang normal dan abnormal :

Tabel 2.9 Definisi Perdarahan Menstruasi yang Normal dan Abnormal

| Parameter | Istilah | Definisi |
|--|-----------------------------|--|
| Frekuensi (interval antara awal tiap siklus) | Amenore | Tidak terjadi menstruasi selama 90 hari |
| | Jarang | > 38 Hari |
| | Normal | 24—38 Hari |
| | Sering | < 24 Hari |
| Keteraturan (variasi durasi antara siklus terpanjang dan terpendek dalam 12 bulan) | Regular | ≤ 7—9 Hari |
| | Ireguler | ≥ 10 Hari |
| Durasi (durasi menstruasi) | Normal | ≤ 8 Hari |
| | Memanjang | >8 Hari |
| Volume (total kehilangan darah) | Sedikit (<i>mild</i>) | Pasien merasa jumlahnya sedikit |
| | Normal | Pasien merasa jumlahnya normal |
| | Banyak (<i>heavy</i>) | Pasien merasa jumlahnya banyak |
| Intermenstrual bleeding (perdarahan diantara siklus menstruasi regular) | Absen (normal) | Tidak ada perdarahan |
| | <i>Random</i> | Ada perdarahan, tidak bisa diprediksi |
| | <i>Cyclic</i> | Ada perdarahan, dapat diprediksi (pada awal, pertengahan, atau akhir siklus) |
| perdarahan tidak terjadwal pada penggunaan steroid gonad (esterogen ± progestin) | Normal | Tidak ada perdarahan |
| | Abnormal | Ada perdarahan |
| | (tidak dapat diaplikasikan) | Tidak menggunakan steroid gonad |

(Barros et al., 2022)

b) Hemoglobinopati

Hemoglobinopati adalah kelainan genetik yang berhubungan dengan pembentukan hemoglobin. Kelainan tersebut disebabkan oleh adanya varian *Deoxyribonucleic Acid* (DNA) yang menyebabkan perubahan pada sintesis α - atau

β - globin atau perubahan struktural hemoglobin. Hemoglobinopati dapat mempengaruhi jumlah atau bentuk dari eritrosit. Penderita hemoglobinopati dapat mengalami penyakit sel sabit, anemia hemolitik, eritrositosis, atau polisitemia (Hedayanti and Wahyudi, 2023; Harteveld et al., 2022). Pada penelitian Elsayid et al. (2022) diketahui bahwa hemoglobinopati pada anak-anak dan dewasa berhubungan dengan kadar hemoglobin yang rendah.

c) Suplemen zat besi

Zat besi dibutuhkan dalam pembentukan hemoglobin (Farid et al., 2025). Pada beberapa penelitian, dilaporkan bahwa suplementasi zat besi dapat meningkatkan kadar hemoglobin pada wanita (Lauryn et al., 2022).

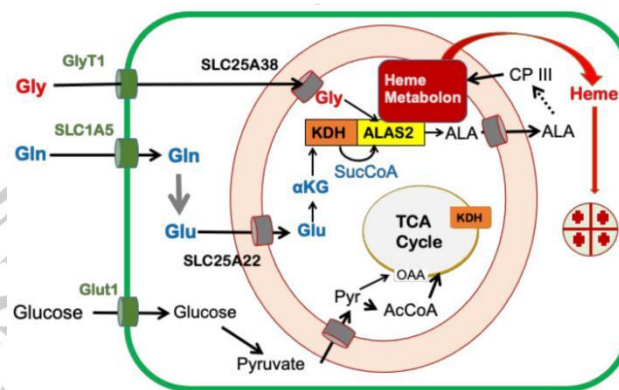
2.7 Peran Asupan Protein Hewani Pada Pembentukan Hemoglobin

Pangan asupan protein hewani mengandung beberapa zat yang mendukung pembentukan hemoglobin. Zat-zat tersebut adalah asam amino glutamin, serin, glisin, dan zat besi (terutama zat besi heme).

2.7.1 Peran asam amino glutamin pada tahap pertama pembentukan heme

Glutamin berperan dalam membentuk SucCoA yang digunakan pada awal pembentukan heme (Burch et al., 2018). Proses tersebut diawali dari pencernaan dan absorpsi protein. Protein hewani yang dikonsumsi akan dipecah menjadi asam amino dan diabsorpsi ke dalam vena porta melalui enterosit di ileum. Sebagian asam amino akan mengalami *first pass metabolism* di sirkulasi splanknik.

Sebagian asam amino yang lain akan dilepaskan ke sirkulasi. Di sirkulasi, sebagian asam amino glutamin akan bergerak dan banyak terkonsentrasi di dalam intrasel (Soultoukis and Partridge, 2016).



(Medlock and Dailey, 2022)

Gambar 2.5

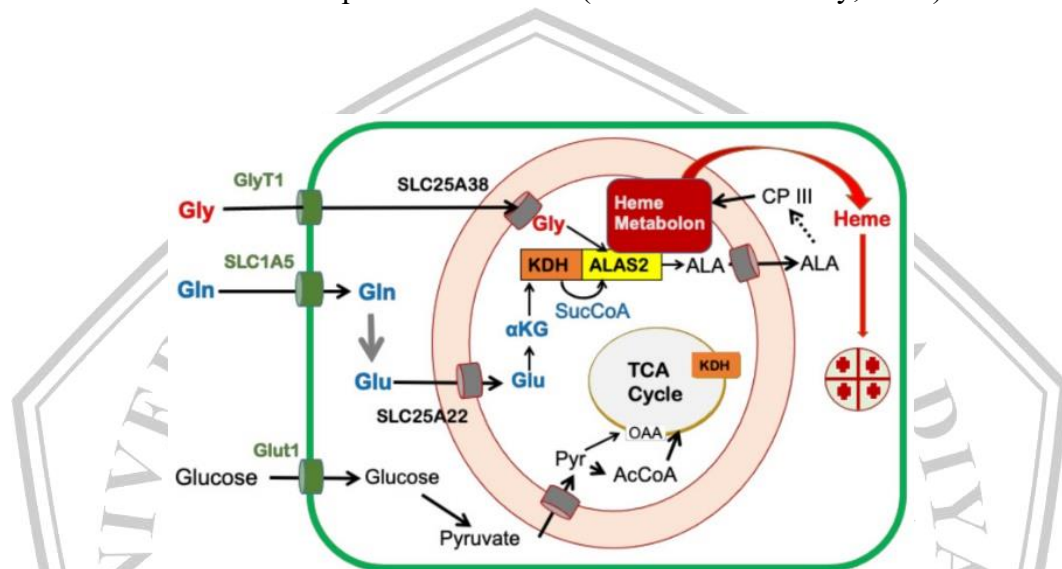
Peran Glutamin Pada Fase Pertama Pembentukan Heme

Glutamine (Gln) dari sirkulasi memasuki sel eritroid. Di sitosol, Gln diubah menjadi *glutamate* (Glu) oleh glutaminase. Lalu, Glu memasuki matriks mitokondria dan diubah oleh glutamat dehidrogenase menjadi α -ketoglutarate (α KG). α KG diubah menjadi SucCoA oleh α -ketoglutarate dehidrogenase (KDH). Pada fase pertama pembentukan heme, terjadi kondensasi SucCoA dan *glycine* (Gly) (Rouault, 2018).

Pada akhir fase eritropoesis, dibutuhkan banyak pembentukan heme. Glutamin berperan dalam pembentukan heme pada akhir fase eritropoesis. Glutamin intrasel di dalam sel eritroid akan dideaminasi menjadi α KG. α KG akan diubah menjadi SucCoA oleh KDH tanpa melewati siklus asam trikarboksil (Burch et al., 2018).

2.7.2 Peran asam amino glisin pada tahap pertama pembentukan heme

Pada tahap pertama pembentukan heme, glisin bersama dengan SucCoA dibutuhkan untuk membentuk ALA di mitokondria (Farid et al., 2025). Glisin memasuki intrasel melalui transporter GlyT1. Kemudian, glisin memasuki mitokondria melalui transporter SLC25A38 (Medlock and Dailey, 2022).

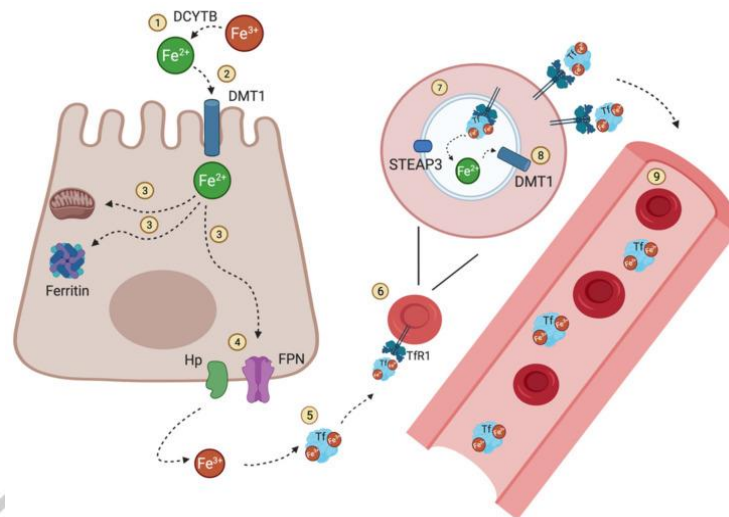


(Medlock and Dailey, 2022)

Gambar 2.6
Peran Glisin Pada Fase Pertama Pembentukan Heme

Gambar ini menerangkan tentang alur pembentukan heme. Membran plasma ditandai dengan garis berwarna hijau. Membran dalam dan membran luar mitokondria ditandai dengan garis berwarna oranye.

2.7.3 Peran zat besi pada tahap terakhir pembentukan heme



(Vogt et al., 2021)

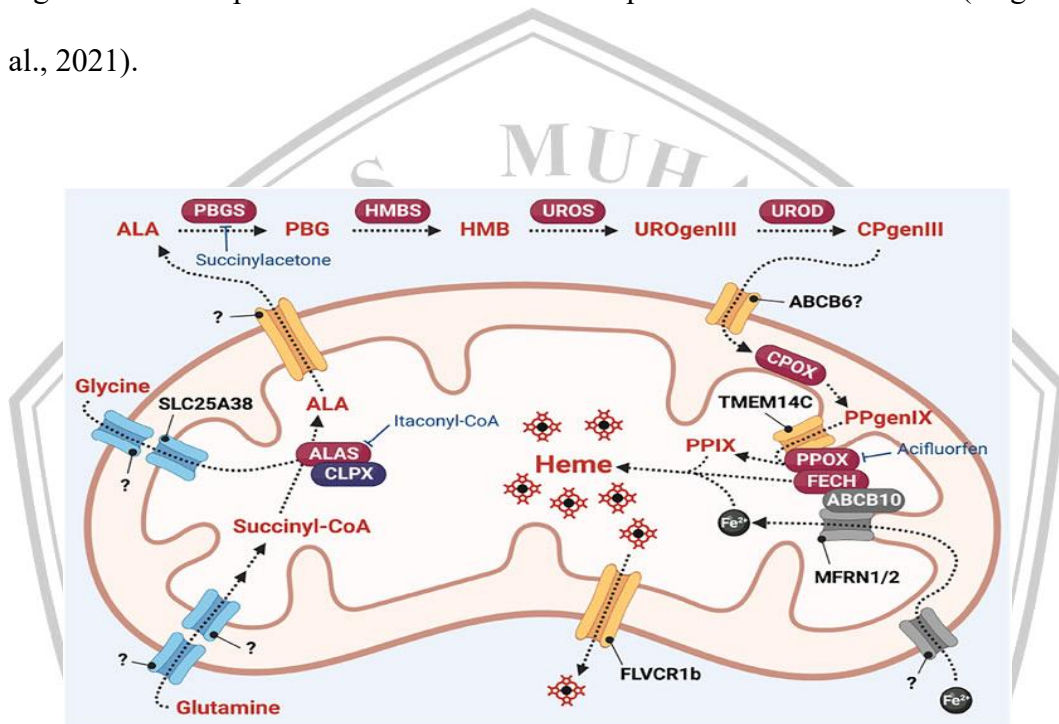
Gambar 2.7
Absorpsi dan Distribusi Zat Besi

Besi nonheme direduksi menjadi Fe^{2+} oleh *iron reducing* DCYTB (1). Fe^{2+} memasuki enterosit melalui DMT1 (2). Fe^{2+} dapat digunakan untuk mekanisme intraseluler, disimpan ketika berikatan dengan feritin atau dilepaskan ke sirkulasi (3). Fe^{2+} diangkut oleh *ferroportin* (FPN), lalu dioksidasi oleh *hephaestin* (Hp) (4) agar dapat berikatan dengan *transferrin* (Tf) (5). Prekursor eritrosit (eritroblas) menangkap Fe^{3+} yang masih berikatan dengan Tf melalui *transferrin receptor 1* (TfR1) (6). Fe^{3+} yang masih berikatan dengan Tf direduksi menjadi Fe^{2+} oleh *ferrereductase* STEAP3 di endosom (7). Fe^{2+} dikeluarkan oleh DMT1 ke sitosol dan memasuki kolam zat besi labil (*labile iron pool*) (8). Sel darah merah yang matur bersirkulasi dalam darah sekitar 120 hari (9).

2.7.4 Proses pembuatan heme

Pangan sumber protein hewani memiliki kandungan zat besi. Kebanyakan zat besi yang diabsorpsi oleh tubuh, baik jenis heme maupun nonheme, akan beredar di sirkulasi dalam bentuk Fe^{3+} yang berikatan dengan Tf (Milman, 2020; Vogt et al., 2021). Zat besi tersebut akan diedarkan ke hati dan sumsum eritroid (Milman, 2020). Di sumsum tulang, Fe^{3+} yang berikatan dengan Tf akan ditangkap oleh prekursor eritrosit (eritroblas) melalui TfR1. Kemudian, terjadi

endositosis yang menyebabkan TfR1 masuk kedalam endosom. Di dalam endosom, terjadi reduksi Fe^{3+} menjadi Fe^{2+} oleh *ferrireductase* STEAP3. Kemudian, Fe^{2+} keluar dari endosom melalui DMT1 menuju sitosol sel prekursor eritrosit dan memasuki kolam zat besi labil. Kumpulan Fe^{2+} ini dapat digunakan untuk pembentukan heme atau disimpan dalam feritin sitosol (Vogt et al., 2021).



(Yien and Perfetto, 2022)

Gambar 2.8
Tahapan Pembentukan Heme

Sintesis heme memerlukan aktivitas dari berbagai enzim (ditandai dalam bentuk kapsul warna merah). Aktivitas enzim-enzim ini diatur dengan adanya interaksi dengan protein homeostasis mitokondria seperti CLPX dan ABCB10. Sintesis heme juga diatur oleh *transport protein* seperti TMEM14C dan MFRN. Transporter-transporter lainnya masih banyak yang belum teridentifikasi. Inhibitor dari enzim pembentuk heme adalah *itaconyl-CoA*, *succinylacetone*, dan *acifluorfen*.

Hemoglobin terbentuk melalui sintesis heme dan produksi globin. proses sintesis heme terjadi melalui delapan tahapan, yakni :

- a) Pada tahap pertama, terjadi sintesis heme di mitokondria. *aminolevulinic acid synthase* (ALAS) menghubungkan glisin dan *succinyl coenzyme A* (SucCoA) untuk membentuk *aminolevulinic acid* (ALA).
- b) Mulai tahap kedua, proses pembentukan heme berpindah ke sitosol. Enzim *porphobilinogen synthase* (PBGS) menangkap dua molekul ALA untuk membentuk *porphobilinogen* (PBG).
- c) Pada tahap ketiga, enzim *hydroxymethylbilane synthase* (HMBS) membentuk *hydroxymethylbilane* (HMB) dari empat molekul PBG.
- d) Pada tahap keempat, enzim *uroporphyrinogen III synthase* (UROS) menangkap HMB dan membentuk *uroporphyrinogen III* (UROgenIII).
- e) Pada tahap kelima, *uroporphyrinogen decarboxylase* (UROD) menangkap UROgenIII dan memproduksi *coproporphyrinogen III* (CPgenIII).
- f) Mulai tahap keenam, proses pembentukan heme kembali berpindah ke mitokondria. CPgenIII ditransformasi menjadi *protoporphyrinogen IX* (PPgenIX) oleh enzim *coproporphyrinogen III oxidase* (CPOX).
- g) Pada tahap ketujuh, *protoporphyrinogen oxidase* (PPOX) mengkonversi PPgenIX menjadi *protoporphyrin IX* (PPIX).
- h) Pada tahap kedelapan, terjadi penambahan molekul besi (Fe^{2+}) ke PPIX oleh *ferochelatase* (FECH) sehingga terbentuk molekul heme (Farid et al., 2025; Yien and Perfetto, 2022).

2.7.5 Peran pembentukan heme dalam pembentukan hemoglobin

Keberadaan molekul heme menstimulasi pembentukan rantai globin dan eritropoietin menstimulasi heme. Kumpulan heme di sel eritroid akan semakin meningkatkan pembentukan rantai globin yang dibutuhkan dalam pematangan eritroblas (Ogun et al., 2025). Empat rantai globin dapat membentuk molekul hemoglobin (Farid et al., 2025). Ketika sel eritroblas matang (menjadi eritrosit), pembentukan heme dan hemoglobin terhenti.

