

Darah sebagai Media Transport dalam Tubuh Manusia

Beng Welem Alerbitu (102012087)

Zeni Ansona (102012192)

Fallentino Christman Leuhery (102015038)

Vojelly (102015051)

Inez Cecilia (102014072)

Fransika Y. Nahak (102015040)

Chandraleka a/p Ravi Chandran (102015236)

Maqhi Suhada (102015142)

Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Krida Wacana

Alamat korespondensi: Jl. Arjuna Utara No. 6 Jakarta 11510, Indonesia. Tlp : (021) 5694-2061,

Fax : (021) 563-1731

Abstrak

Darah merupakan cairan yang dimiliki oleh manusia. Di dalam darah terdapat berbagai macam kandungan, salah satunya yaitu kandungan protein dalam darah yang dibagi menjadi protein sederhana dan gabungan. Darah juga memiliki komponen tersendiri seperti eritrosit, leukosit, dan trombosit. Di samping itu darah juga dapat diamati melalui struktur mikroskopiknya. Darah mengandung hemoglobin yaitu gabungan dari heme dan globin. Darah sangat penting peranannya karena memiliki berbagai fungsi antara lain sebagai alat transport bagi oksigen dan pengatur stabilitas suhu tubuh.

Kata Kunci: darah, eritrosit, heme, hemoglobin

Abstract

Blood is a liquid that is possessed by humans. In the blood, there are different kinds of content, one of them is protein in the bloods that are divided into simple protein and combined protein. Blood also has its own components such as erythrocytes, leukocytes, and platelets. In addition, blood can also be observed through the microscopic structure. Blood contains

hemoglobin which is a combination of heme and globin. Blood is very important role because it has a variety of functions, such as a transport for oxygen and temperature stability of the regulatory body.

Key Words: *blood, erythrocytes, heme, hemoglobin*

Pendahuluan

Darah adalah suatu cairan yang dimiliki oleh semua makhluk hidup di dunia ini (kecuali tumbuhan) yang berfungsi sebagai alat transportasi dalam mengirimkan zat-zat dan oksigen yang dibutuhkan oleh jaringan tubuh, mengangkut bahan-bahan kimia yang merupakan hasil dari metabolisme, dan juga dapat berfungsi sebagai pertahanan tubuh terhadap virus maupun bakteri. Berdasarkan uraian singkat di atas, serta dengan berdasarkan pada skenario masalah dimana seorang pasien perempuan muda mengeluh cepat lelah dan lemas.¹

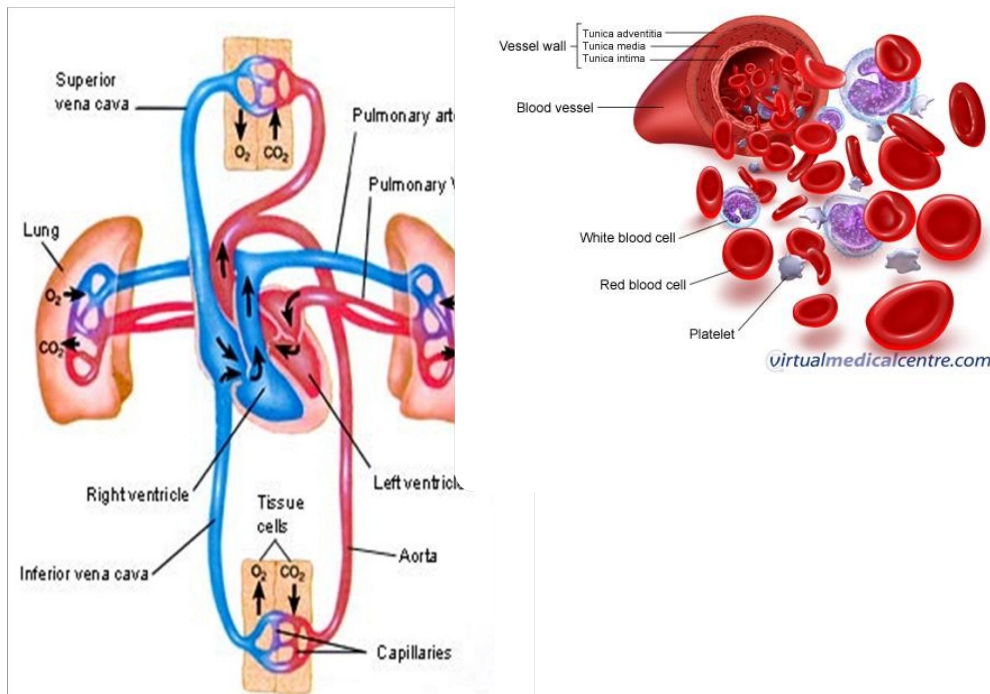
Darah

Darah adalah [cairan](#) yang terdapat pada semua makhluk hidup(kecuali tumbuhan) tingkat tinggi yang berfungsi mengirimkan zat-zat dan oksigen yang dibutuhkan oleh [jaringan](#) tubuh, mengangkut bahan-[bahan kimia](#) hasil [metabolisme](#), dan juga sebagai pertahanan tubuh terhadap [virus](#) atau [bakteri](#).¹ Istilah medis yang berkaitan dengan darah diawali dengan kata hemo- atau hemato- yang berasal dari [bahasa Yunani](#) “haima” yang berarti darah. Darah juga dianalogikan sebagai kendaraan atau medium untuk transportasi massal jarak jauh berbagai bahan antara sel dan lingkungan eksternal atau antara sel-sel itu sendiri. Transportasi semacam itu penting untuk memelihara homeostasis.²

Darah membentuk sekitar 8% dari berat tubuh total dan memiliki volume rata-rata 5 liter pada wanita dan 5,5 liter pada pria.¹ Darah terdiri dari tiga jenis unsur sel khusus yaitu eritrosit, leukosit, dan trombosit yang akan dibahas lebih lanjut nanti. Darah manusia berwarna merah, antara merah terang apabila kaya oksigen sampai merah tua apabila kekurangan oksigen. Warna merah pada darah disebabkan oleh [hemoglobin](#), [protein pernapasan](#) (respiratory protein) yang mengandung [besi](#) dalam bentuk [heme](#), yang merupakan tempat terikatnya molekul-molekul oksigen.

Manusia memiliki sistem peredaran darah tertutup yang berarti darah mengalir dalam [pembuluh darah](#) dan disirkulasikan oleh [jantung](#). Darah dipompa oleh jantung menuju [paru-paru](#) untuk melepaskan sisa metabolisme berupa [karbondioksida](#) dan menyerap oksigen melalui pembuluh [arteri](#)

pulmonalis, lalu dibawa kembali ke jantung melalui vena pulmonalis. Setelah itu darah dikirimkan ke seluruh tubuh oleh saluran pembuluh darah aorta. Darah membawa oksigen ke seluruh tubuh melalui saluran halus darah yang disebut pembuluh kapiler. Darah kemudian kembali ke jantung melalui pembuluh darah vena cava superior dan vena cava inferior.²



Banyak fungsi darah dalam tubuh yang telah diketahui, diantara sebagai;³

1. **Alat transport** sebagai jenis bahan kimia, seperti transpor (a) zat makan yang telah diserap dalam usus ke jaringan-jaringan yang mebutuhkannya; (b) zat sampah atau zat buangan produk metabolisme dari seluruh jaringan ke alat-alat ekskretori; (c) oksigen dari paru-paru ke jaringan; (d) karbon dioksida dari jaringan ke paru-paru; (e) zat pengatur atau hormone dari sumbernya (kelenjar endokrin) ke bagian tubuh tertent³.
2. **Benteng** pertahan tubuh terhadap infeksi kuman dan benda asing oleh sel darah putih dan antibody yang beredar³.
3. **Pengatur**, misalnya mengatur (a) stabilitas suhu tubuh, yaitu dengan penyebaran panas badan; (b) keseimbangan antar cairan darah dan cairan jaringan; dan (c) pemeliharaan kesetimbangan asam-basa dalam tubuh³.

Komposisi Darah

Plasma adalah bagian darah yang encer tanpa sel-sel darah, warnanya bening kekuning-kuningan. Hampir 90% dari plasma terdiri atas air, plasma darah terdiri⁴.

1. Fibrinogen yang berfungsi dalam peristiwa pembekuan darah
2. Garam-garam mineral (garam kalsium, kalium, natrium, dll) yang berguna dalam metabolisme dan mengatur tekanan osmotik.
3. Protein darah (albumin, globulin) meningkatkan viskositas darah juga menimbulkan tekanan osmotik untuk memelihara keseimbangan cairan dalam tubuh.
4. Zat makanan (asam amino, glukosa lemak mineral, dan vitamin)
5. Hormone, yaitu suatu zat yang dihasilkan dari kelenjar tubuh.
6. Antibodi.

Protein plasma mencapai 7% plasma dan merupakan satu-satunya unsur pokok plasma yang tidak dapat menembus membran kapilar untuk mencapai sel. Ada 3 jenis protein plasma yang utama: albumin, globulin, dan fibrinogen.⁴

1. Albumin adalah protein plasma yg terbanyak , sekitar 55 sampai 60%, tetapi ukurannya paling kecil. Albumin disintesis dalam hati dan bertanggung jawab untuk tekanan osmotik koloid darah. Keberadaannya dalam plasma menciptakan kekuatan osmotik yang mempertahankan volume cairan dalam ruang vaskuler

Selain itu albumin juga berfungsi sebagai penyuplai jaringan tubuh dengan nutrisi, mengangkut zat-zat sisa dan memiliki peranan sebagai imunitas terhadap penyakit.⁴

2. Globulin membentuk sekitar 30% protein plasma, Globulin berfungsi untuk pembentukan antibody, globulin merupakan salah satu golongan protein yang tidak larut dalam air, mudah terkoagulasi oleh panas, mudah larut dalam larutan garam dan membentuk endapan dengan konsentrasi garam yang tinggi. Globulin disusun oleh dua komponen yaitu legumin dan vicilin.⁴

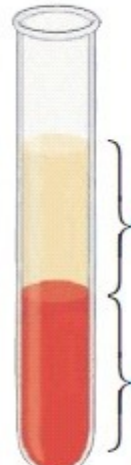
Ada 3 macam globulin yaitu:

Alfa dan beta globulin disintesis dalam hati, dengan fungsi utama sebagai molekul pembawa lipid, beberapa hormon, berbagai substrat , dan zat penting tubuh lainnya.

Gamma globulin (imunoglobulin) adalah antibodi. Ada 5 jenis imunoglobulin yang diproduksi jaringan limfoid dan berfungsi dalam imunitas.

3. Fibrinogen sekitar 4% protein plasma, disintesis di hati dan merupakan komponen esensial dalam mekanisme pembekuan darah.




Saat terjadi luka, benang-benang fibrin akan terbentuk dan membentuk anyaman untuk menjaring sel darah dan menutupi luka.⁴



Tabel 5.1 Komponen Plasma Darah Beserta Strukturnya

| Komponen Plasma 55% | Struktur |
|--|------------------------------|
| Air 90–92% Zat-zat terlarut 7–8% <ul style="list-style-type: none"> • Protein • Garam mineral • Bahan organik • Sisa metabolik • Hormon • Gas | Cairan berwarna kuning pucat |

Tabel 5.2 Komponen Sel-Sel Darah Beserta Strukturnya

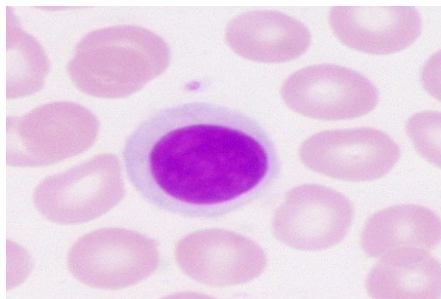
| Komponen Sel-Sel Darah 45% | Struktur | Per mm ³ Darah |
|----------------------------|---|---------------------------|
| Eritrosit |  | 4–6 juta |
| Leukosit |  | 4,5–10 ribu |
| Trombosit |  | 150–300 ribu |

Komponen padat darah terdiri dari tiga jenis sel darah yakni eritrosit, leukosit dan keping-keping darah atau trombosit.^{3,4} Bentuk dari eritrosit adalah cakram bikonkaf tidak memiliki inti yang terdiri dari air, hemoglobin, campuran lipid, enzim dan protein. Umur dari eritrosit ini adalah 120 hari.⁴ Dimana laki-laki jumlah eritrositnya adalah 4,1-6 juta/mm³ dan jumlah eritrosit perempuan adalah 3,9–5,5 juta/mm³. Fungsi dari eritrosit adalah transport

oksigen dalam darah. Eritrosit tidak memiliki nukleus, organel atau ribosom tetapi dipenuhi dengan hemoglobin.

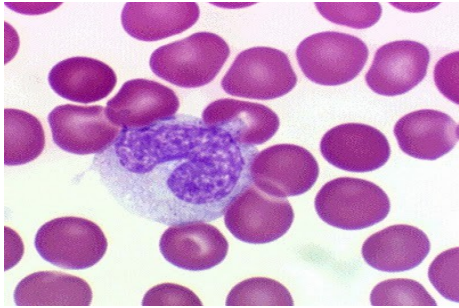
Leukosit dibagi atas agranular (limfosit dan monosit) dan granular (neutrofil segmen dan batang, basofil dan eosinofil). Leukosit adalah unit-unit yang dapat bergerak dalam sistem pertahanan tubuh. Fungsi dari leukosit adalah sebagai petugas pembersih yang membersihkan sampah tubuh dengan menfagosit debris yang berasal dari sel mati atau cedera. Jumlah leukosit adalah 6000-10000/mm³. Bila leukosit lebih dari 12000 disebut leukositosis dan bila leukosit kurang dari 5000 disebut leukopenia.

- Limfosit



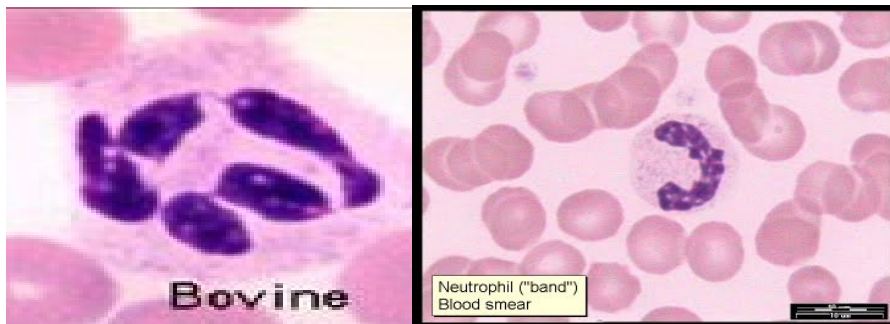
Ciri khas dari limfosit adalah inti bulat dengan lekukan pada satu sisi, disekitar sitoplasma sempit, kromatin inti sangat padat terpulas gelap, anak inti tidak tampak dan tidak memiliki granula spesifik maupun azurofilik. Menurut tempat dan fungsinya dibagi atas limfosit B menghasilkan antibodi yang beredar dalam darah, yang berasal dari jaringan mieloid yang berfungsi sebagai imunitas humoral, limfosit T tidak mengandung antibodi dan sel-sel ini secara langsung menghancurkan sel-sel sasaran spesifik yang disebut sebagai respon imun yang diperantarai sel (seluler) dan berasal dari timus yang berfungsi sebagai imunitas seluler dan sel null. Ketiganya tidak dapat dibedakan menurut histologinya. Limfosit besar memiliki ciri yakni inti lebih besar dari limfosit kecil, sitoplasma lebih banyak dan memiliki granula azurofilik yang berwarna ungu kemerahan.⁵

- Monosit



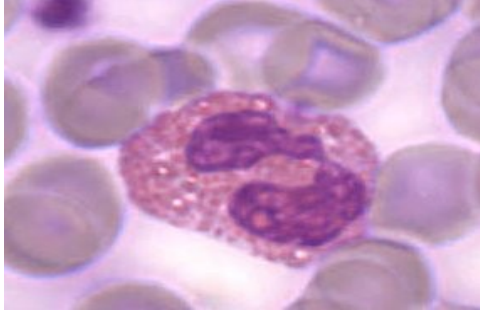
Merupakan fagosit profesional. Sel-sel ini keluar dari sumsum tulang dan beredar dalam darah selama 1-2 hari sebelum akhirnya menetap di berbagai jaringan di seluruh tubuh. Jumlah dari monosit ini 3-8% dan waktu paruh dalam darah sekitar 12-100 jam. Bila monosit bersatu akan membentuk sel datia. Ciri-ciri dari monosit: inti bervariasi ada yang lonjong, tapal kuda dan ginjal umumnya terletak eksentris, nukleoli sukar dilihat, kromatin kurang padat tersusun lebih fibriler daripada limfosit dan sitoplasma relatif banyak dengan berwarna biru keabu-abuan yang mengandung granula azurofilik (lisosom).⁵

- Neutrofil



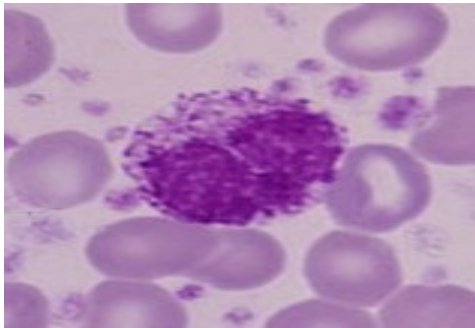
Neutrofil adalah spesialisasi fagositik yang merupakan sel pertahanan pertama pada invasi bakteri dan penting dalam respon peradangan. Neutrofil batang memiliki ciri inti berbentuk tapal kuda dan pada darah tepi membentuk metamielosit sedangkan neutrofil segmen memiliki ciri inti terdiri dari 2-5 lobus yang dihubungkan benang kromatin halus, nukleolus sukar dilihat, pada wanita kurang lebih 3% mengandung drum stick (kromosom kelamin/seks), memiliki granula spesifik halus bersifat neutrofil, mengandung peroksidase dan laktoferin.⁵

- Eosinofil



Jumlah dari eosinofil adalah 2-4%. Ciri khasnya adalah inti mengandung 2 lobus, sitoplasma khas granula kasar refraktif yang seragam ukurannya, distribusi merata, berwarna merah dan granula mengandung peroksidase.⁵

- Basofil



Secara struktural dan fungsional mirip dengan sel mast, yang tidak pernah beredar dalam darah tetapi tersebar di jaringan ikat diseluruh tubuh. Jumlah basofil dalam darah adalah kurang 1% dan memiliki ciri-ciri batas inti yang tidak teratur kadang terbagi atas dua lobus, granula sitoplasma kasar dengan ukuran berbeda-beda kadang menutupi inti, granula bersifat basofil dan metakromatik yang mengandung histamin, heparin dan serotonin (granula tidak merupakan lisosom).⁵

Trombosit merupakan suatu vesikel yang mengandung sebagian dari sitoplasma megakariosit terbungkus oleh membran plasma. Bentuk trombosit adalah cakram protoplasma kecil yang tidak berwarna (dalam peredaran darah). Jumlah dari trombosit sekitar 250000-350000/mm³. Usia dalam peredaran darah sekitar 4-5 hari. Trombosit berasal dari megakariosit yang terlepas. Sel megakariosit berasal dari sel bakal yang belum berdiferensiasi yang sama dengan menghasilkan eritrosit dan leukosit. Ciri trombosit tidak memiliki inti. Perannya sebagai hemostasis, bila trombosit kurang maka dapat menyebabkan trombositopeni dan jika trombosit berlebihan akan menyebabkan trombositosis.⁶

Pembentukan Sel Darah

- **Hemopoiesis**

Hemopoiesis (hematopoiesis) yaitu proses pembentukan elemen-elemen berwujud darah. Proses pembentukan ini terutama terjadi di sumsum tulang merah misalnya di epifisis tulang panjang (pangkal lengan dan tulang paha), tulang pipih (tulang rusuk dan tulang kranium), vertebra dan tulang panggul. Di dalam sumsum tulang merah, sel hemositoblas membelah menjadi sel “blas”. Sel-sel ini kemudian menjadi elemen berwujud darah dengan tergolong menjadi beberapa kelompok.⁷

- **Eritropoiesis.**

Eritropoiesis, yaitu proses pembentukan darah khususnya darah merah (eritrosit). Proses ini dimulai dengan terbentuknya proeritroblas yang berasal dari sel hemopoitik. Setelah 3-5 hari, beberapa berkembang dengan proliferasi ribosom (penggandaan ribosom) dan sintesis hemoglobin. Akhirnya, inti sel dikeluarkan, membuat depresi pada bagian pusat sel. Eritrosit muda, yang biasa dikenal dengan retikulosit, yang masih mengandung beberapa ribosom dan retikulum endoplasmik, memasuki aliran darah dan kemudian berkembang menjadi eritrosit dewasa setelah 1-2 hari.⁷

- **Leukopoiesis**

Leukopoiesis adalah proses pembentukan leukosit, yang dirangsang oleh adanya colony stimulating factors atau faktor perangsang koloni. Penstimulasi (perangsang) koloni ini dihasilkan oleh sel darah putih (leukosit) dewasa. Perkembangan dari setiap sel darah putih dimulai dengan terjadinya pembelahan sel batang temopoitik menjadi sel “blas” seperti berikut ini : Mieloblas yang akhirnya berkembang menjadi leukosit granular (granulosit) yaitu eosinofil, neutrofil, dan basofil ,Monoblas berkembang menjadi monosit ,Limfoblas akan berkembang menjadi limfosit.⁷

- **Trombopoiesis**

Jika di atas kita sudah belajar mengenai pembentukan sel darah merah dan putih, maka yang terakhir dari komponen darah yang akan kita ketahui lebih lanjut yaitu pembentukan trombosit (keping darah). Pembentukan keping darahdimulai dengan pembentukan megakarioblas dari sel batang hemopoitik. Megakarioblas membelah tanpa sitokinesis menjadi megakariosit, sel raksasa dengan inti besar dan multilobus (banyak ruang). Megakariosit kemudian terpecah-pecah menjadi segmen-segmen ketika membran plasma tertekuk ke dalam sitoplasma.^{4,7,8}

Biosintesis Heme

Tahap-tahap Biosintesis Heme

Biosintesis heme dapat terjadi pada sebagian besar jaringan kecuali eritrosit dewasa yang tidak mempunyai mitokondria. Sekitar 85% sintesis heme terjadi pada sel-sel prekursor eritoid di sumsum tulang dan sebagian besar sisanya di sel hepar. Biosintesis heme dapat dibagi menjadi 2 tahap, yaitu: (1) Sintesis porfirin; (2) Sintesis heme.⁷

Biosintesis heme dimulai di mitokondria melalui reaksi kondensasi antara suksinil-KoA yang berasal dari siklus asam sitrat dan asam amino glisin. Reaksi ini memerlukan piridoksal fosfat untuk mengaktivasi glisin, diduga piridoksal bereaksi dengan glisin membentuk basa Schiff, di mana karbon alfa glisin dapat bergabung dengan karbon karbonyl suksinat membentuk α -amino- β -ketoasid yang dengan cepat mengalami dekarboksilasi membentuk d-amino levulinat (ALA/AmLev). Rangkaian reaksi ini dikatalisis oleh AmLev sintase/sintetase yang merupakan enzim pengendali laju reaksi pada biosintesis porfirin.^{5,7}

AmLev yang terbentuk kemudian keluar ke sitosol. Di sitosol 2 molekul AmLev dengan perantaraan enzim AmLev dehidratase/dehidrase membentuk porfobilinogen yang merupakan prazat pertama pirol. AmLev dehidratase merupakan enzim yang mengandung seng dan sensitif terhadap inhibisi oleh timbal

Empat porfobilinogen selanjutnya mengadakan kondensasi membentuk tetrapirrol linier yaitu hidroksi metil bilana yang dikatalisis oleh enzim uroporfirinogen I sintase (porfobilinogen deaminase). Hidroksi metil bilana selanjutnya mengalami siklisasi spontan membentuk uroporfirinogen I yang simetris atau diubah menjadi uroporfirinogen III yang asimetris dan membutuhkan enzim tambahan yaitu uroporfirinogen III kosintase. Pada kondisi normal hampir selalu terbentuk uroporfirinogen III.⁸

Uroporfirinogen III selanjutnya mengalami dekarboksilasi, semua gugus asetatnya (A) menjadi gugus metil (M) membentuk koproporfirinogen III. Reaksi ini dikatalisis oleh enzim uroporfirinogen dekarboksilase. Enzim ini juga mampu mengubah uroporfirinogen I menjadi koproporfirinogen I.^{8,9}

Selanjutnya, koproporfirinogen III masuk ke dalam mitokondria serta mengalami dekarboksilasi dan oksidasi, gugus propionat (P) pada cincin I dan II berubah menjadi vinyl (V). Reaksi ini dikatalisis oleh koproporfirinogen oksidase dan membentuk protoporfirinogen IX. Enzim tersebut hanya bisa bekerja pada koproporfirinogen III, sehingga protoporfirinogen I umumnya tidak terbentuk. Protoporfirinogen IX selanjutnya mengalami oksidasi oleh enzim protoporfirinogen oksidase membentuk protoporfirin IX. Protoporfirin IX yang dihasilkan akan mengalami proses penyatuan dengan Fe^{++} melalui suatu reaksi yang dikatalisis oleh heme sintase atau ferokelatase membentuk heme.^{10,11}

Pengendalian Biosintesis Heme

Enzim yang bertindak sebagai regulator biosintesis heme adalah ALAS sintase. Heme yang mungkin bekerja melalui molekul aporepresor menghambat sintesis ALAS sintase, dalam hal ini kemungkinan terjadi feed back negative. Obat yang metabolismenya menggunakan hemoprotein spesifik di hati (sitokrom-P450) menyebabkan konsentrasi heme intra seluler menurun. Hal ini menyebabkan represi terhadap ALAS sintase menurun. Aktivitas ALAS sintase meningkat sehingga sintesis heme juga meningkat. Pemberian glukosa dan hematin dapat mencegah pembentukan ALAS sintase sehingga menurunkan sintesis heme.¹²

Katabolisme heme

Katabolisme Heme Menghasilkan Bilirubin

Dalam keadaan normal, umur eritrosit sekitar 120 hari. Sehingga, sekitar 100-200 juta eritrosit dihancurkan setiap jamnya. Dalam 1 hari lebih kurang 6 gram hemoglobin (untuk berat badan 70 kg) dihancurkan. Proses degradasi ini terjadi di jaringan retikulo endothelial (limpa, hati, dan sumsum tulang), yaitu pada bagian mikrosom dari sel retikulo endothelial.

Hemoglobin dipecah menjadi heme dan globin. Bagian protein globin diuraikan menjadi asam amino-asam amino pembentuknya kemudian digunakan kembali. Besi akan dilepaskan dari heme kemudian memasuki depot besi yang juga dapat dipakai kembali. Sedangkan porfirinnya akan dikatabolisme dan menghasilkan bilirubin.¹⁴

Proses pertama dari katabolisme heme dilakukan oleh kompleks enzim heme oksigenase. Pada saat mencapai heme oksigenase besi umumnya sudah teroksidasi menjadi bentuk feri

membentuk hemin. Hemin kemudian direduksi dengan NADPH, besi feri dirubah kembali menjadi fero. Dengan bantuan NADPH kembali, oksigen ditambahkan pada jembatan a metenil (antara cincin pirol I dan II) membentuk gugus hidroksil, besi fero teroksidasi kembali menjadi feri. Heme oksigenase dapat diinduksi oleh substrat. Selanjutnya, dengan penambahan oksigen lagi ion feri dibebaskan serta terbentuk karbon monoksida dan biliverdin IXa yang berwarna hijau. Pada reaksi ini heme bertindak sebagai katalisator. Pada burung dan amfibia, diekskresi biliverdin IXa. Sedangkan pada mamalia, dengan bantuan enzim biliverdin reduktase, terjadi reduksi jembatan metenil antara cincin pirol III dan IV menjadi gugus metilen, membentuk bilirubin IXa yang berwarna kuning. Satu gram hemoglobin diperkirakan menghasilkan 35 mg bilirubin. Perubahan heme menjadi bilirubin secara *in vivo* dapat diamati pada warna ungu hematoma yang perlahan-lahan berubah menjadi bilirubin yang berwarna kuning.^{13,14}

Kesimpulan

Darah dalam tubuh kita merupakan cairan yang mengandung plasma dan sel-sel darah. Selain sebagai media transportasi dalam sistem sirkulasi tubuh, darah juga berfungsi untuk mempertahankan keseimbangan dalam tubuh. Sel-sel dalam darah adalah eritrosit atau sel darah merah, leukosit atau sel darah putih, dan trombosit. Eritrosit berwarna merah karena mengandung protein bernama hemoglobin yang memiliki unsur besi didalamnya. Hemoglobin berperan penting dalam pengangkutan oksigen yang sangat dibutuhkan didalam tubuh.

Kadar normal hemoglobin berbeda-beda tergantung usia seseorang. Penurunan kadar hemoglobin lebih dikenal dengan sebutan anemia. Apabila kadar hemoglobin dalam darah turun, jaringan akan kekurangan asupan oksigen. Menurunnya kadar hemoglobin dapat berkaitan dengan menurunnya jumlah eritrosit darah. Hal itu dapat disebabkan oleh kurangnya produksi atau kehilangan eritrosit dalam jumlah besar seperti pada saat perdarahan. Penyebab penurunan kadar hemoglobin dalam darah yang lain adalah kurang gizi, gangguan sumsum tulang, pengobatan kemoterapi dan abnormalitas hemoglobin bawaan. Apabila hal itu terjadi tubuh kita yang kekurangan oksigen akan menjadi lemas dan mudah lelah. Bila berlangsung terus menerus hal ini akan berakibat fatal.

Daftar Pustaka

1. Slonane E. Anatomi dan fisiologi untuk pemula. Jakarta: EGC; 2004.h.218

2. Bloom, Fawcett. Buku ajar histologi. Ed.12. Jakarta: EGC; 2003. h.97-117.
3. Sumardjo D. Pengantar kimia. Buku panduan kuliah mahasiswa kedokteran dan program strata I fakultas bioeksakta. Jakarta:EGC,2006.h.18
4. Sadikin M. Biokimia darah. Jakarta: Widya Medika; 2003. h.336-351
5. Watson R. Anatomi dan fisiologi untuk perawat. Ed:10.Jakarta: Buku Kedokteran EGC. 2002.
6. Sheerwood L. Fisiologi manusia. Ed:6. Jakarta: Penerbit EGC; 2009.h.421-34
7. Cambrige Limited. Anatomi fisiologi sistem pernafasan dan kardivaskuler. Ed.(2). Jakarta: Penerbit EGC; 2002.h.52
8. Handayani W. Sulistio SA. Asupan keperawatan pada klien dengan gangguan sistem hematologi. Jakarta: Salemba Medik;. 2008.h.135
9. Soeharto I. Penyakit jantung koroner dan serangan jantung. ed.2. Jakarta: Penerbit Buku Gramedia; 2001. h.32
10. Sherwood L. Darah dalam Sherwood L. Fisiologi Manusia. ed.6. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2007. h.345-56.
11. Cambridge Communication Limited. Anatomi fisiologi sistem pernapasan dan sistem kardiovaskular. ed.2. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 1998. h.51
12. Murray R.K. Sel darah merah dan putih dalam Murray R.K, Granner D.K dan Rodwell V.W. Biokimia happer. ed.27. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran: EGC; 2009. h.636-7.
13. Carneiro J. Histologi dasar. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2007.h.220-34.
14. Sherwood L. Fisiologi manusia. ed.2. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2001.h.346-357.