

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Hipertensi

Hipertensi adalah keadaan seseorang mengalami peningkatan tekanan darah di atas normal yang mengakibatkan suplai oksigen yang dibawa oleh hemoglobin ke jaringan tubuh yang membutuhkannya terhambat (Izhar 2017). Hipertensi terjadi ketika ≥ 140 mmHg tekanan darah sistolik dan ≥ 90 mmHg tekanan darah diastolik (Solekhah 2023).

Hipertensi merupakan suatu peningkatan tekanan darah dalam arteri, dihasilkan dari dua faktor utama yaitu jantung yang memompa dengan kuat dan arteriol yang sempit sehingga darah mengalir dengan tekanan saat melewati pembuluh darah. Tekanan darah biasa dicatat sebagai tekanan sistol dan diastol, tekanan sistol merupakan tekanan darah maksimum dalam arteri yang disebabkan sistol ventrikular. Hasil pembacaan tekanan sistol menunjukkan tekanan atas yang nilainya lebih besar sedangkan tekanan diastol merupakan tekanan minimum dalam arteri yang disebabkan oleh diastol ventricular (Asikin dan Nuralamsya 2016).

Dikutip dari Muhadi (2019) dalam jurnalnya berjudul *The ability of detecting heart rate variability with the photoplethysmography to predict major adverse cardiac event in acute coronary syndrome*, hipertensi dapat mengenai berbagai organ seperti

jantung (penyakit jantung iskemik, hipertrofi ventrikel kiri, gagal jantung), otak (stroke), ginjal (gagal ginjal), mata (retinopati) juga arteri perifer (klaudikasio intermiten). Hipertensi juga menimbulkan kecacatan permanen dan kematian mendadak (Primadi dan Mulyadi 2021). Seseorang dengan kedua orang tuanya memiliki riwayat hipertensi serta semakin meningkatnya usia maka lebih beresiko terhadap peningkatan tekanan darah terutama tekanan darah sistolik sedangkan diastolik meningkat hanya sampai usia 55 tahun (Faisalado 2013).

2. Hubungan Hipertensi dan Kadar Hemoglobin

Kasus terbesar hipertensi diderita oleh orang lanjut usia, yang berkontribusi terhadap mortalitas dan morbiditas yang signifikan. Anemia defisiensi nutrisi secara independen berhubungan dengan penurunan kemampuan fungsional, peningkatan resiko demensia, peningkatan resiko jatuh, dan peningkatan kejadian kardiovaskular dan neurologin yang merugikan (Ettehad *et al.* 2016). Sebuah penelitian yang dilakukan di Tiongkok menemukan korelasi positif antara tekanan darah dan hemoglobin (Kornitzer, Dramaix, and De Backer 1999). Namun, yang lebih sering ditemukan masih terbatas dimana prevalensi anemia dan hipertensi cukup tinggi dikalangan orang lanjut usia dan seering terjadi secara bersamaan. Orang dewasa lanjut usia umumnya tertular beberapa penyakit kronis lainnya seiring bertambahnya usia, yang dapat mengakibatkan meningkatnya sitokin inflamasi dalam tubuh

yang mempengaruhi penyerapan nutrisi penting seperti zat besi yang diperlukan untuk sintesis hemoglobin dan juga meningkatkan tekanan darah melalui berbagai mekanisme (Son *et al.* 2020). Sitokin proinflamasi dapat mengganggu metabolisme zat besi dan sintesis ferritin akibatnya terjadi penurunan zat besi dalam plasma, saturasi transferrin rendah, dan peningkatan saturasi ferritin (Raj 2009).

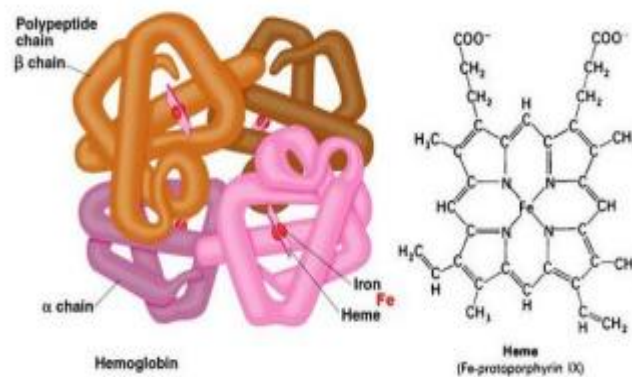
3. Hemoglobin

Pemeriksaan hematologi banyak dilakukan untuk mendiagnosa suatu penyakit, seperti untuk mengetahui gangguan kesehatan pasien, misalnya kekurangan hemoglobin atau yang sering disebut dengan anemia (Yusniati 2019). Pemeriksaan darah lengkap meliputi kadar hematologi antara lain hemoglobin, hitung jumlah eritrosit, hitung jenis leukosit, hematokrit dan jumlah retikulosit (Candrakirana 2018). Hemoglobin berfungsi mengangkut oksigen dari paru ke jaringan tubuh dan membawa karbon dioksida kembali ke paru dari jaringan tubuh (Fitri 2023).

Hemoglobin merupakan protein yang mengikat besi (Fe^{2+}) sebagai komponen utama dalam eritrosit dengan fungsi transportasi oksigen dan karbon dioksida serta memberi warna merah dalam darah. Setiap heme dalam hemoglobin yang berikatan dengan oksigen, maka disebut dengan oksihemoglobin (HbO_2) (Anggraini 2022). Besi dibutuhkan untuk produksi hemoglobin sehingga anemia gizi besi akan menyebabkan terbentuknya sel darah merah yang lebih kecil dan

kandungan hemoglobin yang rendah (Hermawati, Puspitasari, dan Milasari 2021). Kadar hemoglobin normal pada bayi baru lahir adalah 11-24 g/dl, pada bayi : 10- 17 g/dl, pada anak : 11-16 g/dl, pada pria 5 dewasa : 13,5-17 g/dl, dan pada wanita dewasa : 12-15 g/dl (Nugraha 2017).

Struktur hemoglobin terdiri atas satu golongan heme dan globin yang merupakan empat rantai polipeptida yaitu asam amino yang terdekat terangkai dengan urutan tertentu. Molekul-molekul hemoglobin terdiri dari dua pasang rantai polipeptida (globin) dan empat gugus heme identik yang melekat pada 4 rantai globin. Turunan hemoglobin antara lain methemoglobin, sulfohemoglobin dan karboksihemoglobin (Anggraini 2022).



Gambar 1. Struktur Hemoglobin (Munandar 2023)

4. Pembentukan Hemoglobin

Hemoglobin adalah komponen utama sel darah merah atau eritrosit yang terbentuk dari heme yang terdiri dari cincin porfirin dengan 1 atom besi (ferro) dan globin terdiri atas 4 rantai polipeptida

yaitu 2 rantai polipeptida alfa dan 2 rantai polipeptida beta (Parwati 2018).

Sintesis hemoglobin dimulai dari proeritroblas lalu eritroblast kemudian menjadi retikulosit, karena ketika retikulosit meninggalkan sumsum tulang dan masuk ke dalam aliran darah, maka retikulosit tetap membentuk hemoglobin. Pembentukan hemoglobin dimulai dari suksinil-KoA, yang dibentuk dalam siklus Krebs berikatan dengan glisin untuk membentuk molekul pirol. Empat pirol bergabung membentuk protoporfirin IX, yang bergabung dengan besi untuk membentuk molekul heme. Setiap molekul heme bergabung dengan rantai polipeptida panjang disebut globin, disintesis ribosom, membentuk suatu subunit hemoglobin yang disebut rantai hemoglobin (Dameuli 2018).

Pembentukan hemoglobin terjadi bersamaan dengan proses pembentukan *deoxyribo nucleic acid* (DNA) dalam inti sel dan pembentuk hemoglobin dalam plasma eritrosit. Molekul hemoglobin terdiri dari globin, portoporfirin dan besi. Globin dibentuk sekitar ribosom sedangkan protoporfirin dibentuk sekitar mitokondria. Gangguan dalam pengikatan besi (Fe) untuk membentuk hemoglobin akan mengakibatkan terbentuknya eritrosit dengan sitoplasma yang kecil dan kurang mengandung hemoglobin (hipokrom), disebabkan oleh rendahnya kadar Fe dalam darah karena kekurangan gizi, gangguan

absorpsi Fe dan rendahnya kadar transferrin dalam darah (Dameuli 2018).

5. Fungsi Hemoglobin

a. Mengikat oksigen

Protein dalam eritrosit memiliki fungsi mengikat oksigen yang disirkulasikan ke paru-paru. Hemoglobin didalam darah membawa oksigen ke paru-paru seluruh jaringan tubuh dan membawa kembali karbondioksida dari seluruh sel ke paru-paru untuk dikeluarkan dari tubuh sebagai hasil metabolisme. Menurut Departemen Kesehatan Republik Indonesia, hemoglobin berfungsi mengatur pertukaran oksigen dengan karbondioksida didalam jaringan-jaringan tubuh, mengatur oksigen dari paru-paru kemudian dibawa seluruh jaringan-jaringan tubuh. Penurunan kadar hemoglobin akan mengakibatkan berkurangnya suplai oksigen pada organ-organ tubuh, terutama organ–organ vital seperti otak dan jantung (Dameuli 2018).

b. Pertahanan Tubuh

Sirkulasi darah yang terus dipompa oleh jantung dapat mempertahankan tubuh dari serangan virus, bahan kimia maupun bakteri. Darah tersebut nantinya akan disaring oleh fungsi ginjal dan dikeluarkan melalui urine. Penurunan kadar hemoglobin (anemia) dapat mempengaruhi viskositas darah. Keadaan ini mengurangi proses aliran darah dalam pembuluh darah perifer sehingga

menyebabkan peningkatan kerja jantung untuk memompa darah (Dameuli 2018).

6. Pengukuran kadar Hemoglobin

Pengukuran kadar hemoglobin menggunakan darah vena, dengan penambahan antikoagulan yang bertujuan untuk mencegah pembekuan darah (Dameuli 2018).

Metode dalam pengukuran kadar hemoglobin, antara lain :

a. Metode Sahli

Metode Sahli pemeriksaan hemoglobin didasarkan atas pembentukan hematin asam setelah darah ditambah dengan larutan HCL 0,1N kemudian diencerkan dengan aquadest. Pengukuran secara visual dengan mencocokkan warna larutan sampel dengan warna batang gelas standar. Tetapi metode ini memiliki kesalahan sebesar 10-15%, sehingga tidak dapat untuk menghitung indeks eritrosit (Gresilia *et al.* 2022).

b. Metode *Cyanmethaemoglobin*

Pengukuran hemoglobin menggunakan metode *Cyanmeth* dilakukan menggunakan spektrofotometer. Spektrofotometer merupakan alat yang mengukur absorbansi dengan cara melewatkan cahaya dengan panjang gelombang tertentu pada suatu objek kaca yang disebut kuvet. Prinsip pemeriksaan spektrofotometer adalah hemoglobin akan diubah oleh kalium ferisianida ($K_3Fe(CN)_6$)

menjadi methemoglobin yang kemudian diubah menjadi hemoglobin sianida (HCN) oleh kalium sianida (KCN) (Gandasoebrata 2013).

Absorbansi dari cyanmethemoglobin ini diukur pada 540nm dan secara langsung hasilnya sebanding dengan konsentrasi dalam sampel. Pembacaan dapat ditunda selama 24 jam dalam suhu kamar 15 - 25°C (Gresilia *et al.* 2022).

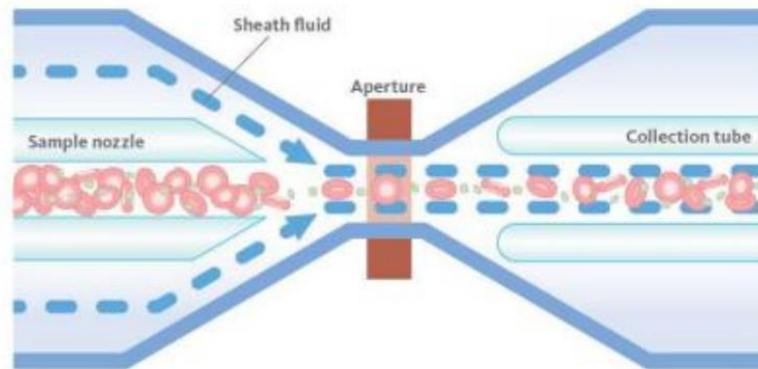
c. Metode otomatis menggunakan *Hematology Analyzer*

Hematology analyzer adalah alat yang digunakan untuk melakukan pemeriksaan hematologi secara otomatis dengan menggunakan reagen yang sesuai dengan *manual book* (buku petunjuk penggunaan alat) dengan kapasitas pemeriksaan yang dilakukan 80 sampel/jam. Hasil pemeriksaan yang telah dilakukan akan ditampilkan di *information processing unit* (IPU) (Dameuli 2018). Pemeriksaan *hematology analyzer* membantu dalam menegakkan diagnosis dalam berbagai pemeriksaan hematologi (Gresilia *et al.* 2022).

Metode pengukuran yang digunakan pada alat *hematology analyzer* antara lain :

1) *Electrical Impedance*

Gambar 2. Metode *Electrical Impedance*



Sumber: (Sysmex XN1000 2023)

Teknik impedansi berdasar pengukuran besarnya resistensi elektronik antara dua elektroda. Alat ini dapat menganalisis jumlah trombosit sampel darah vena menggunakan perangkat peluang tutup dengan volume darah 250 μL (Arni 2018). Jumlah trombosit impedansi (PLT-I) berasal dari metode pemfokusan hidrodinamik (Seo, Lee, and Kim 2015). Pada prinsipnya pengulangan perhitungan sel darah akan diminimalkan, sehingga pengukuran jumlah dan volume darah akurat. Sel darah merah dan trombosit yang dianalisis dengan sistem pemfokusan hidrodinamik dapat meminimalisir potensi kesalahan dalam perhitungan sel seperti resirkulasi dan perubahan tegangan. Metode ini memberikan perhitungan sel darah merah dan trombosit dan ukuran sel yang akurat bahkan dalam jumlah sel yang tinggi atau rendah (Sysmex XN1000 2023).

2) Metode *Flowcytometry*

Flowcytometry menggunakan perhitungan laser semikonduktor dan mengklasifikasikan sel dengan menyinari sel tersebut dengan sinar laser 633 nm (Sysmex XN1000 2023). Metode *flowcytometry* pada Sysmex XN menggunakan teknologi laser semikonduktor untuk memberikan pengukuran kinerja tinggi (Seo, Lee, and Kim 2015).

3) Metode *Light Scattering*

Pada metode ini sel darah akan dianalisis dengan *forward scattered light* (FSC), *side scattered light* (SSC) dan *side fluorescent light* (SFL) (Sysmex XN1000 2023). Pada prinsipnya sel darah akan diberi perlakuan dengan reagen tertentu, kemudian cahaya diperluas pada diagram sebar multidimensi melalui FSC-SSC- dan SFL menjadi impuls listrik. Setiap *scattergram* dianalisis menggunakan teknologi asli untuk menghitung pengukuran (Seo, Lee, and Kim 2015).

Pengukuran kadar hemoglobin dilakukan menggunakan metode *cyanide sodium lauryl sulfide* (SLS) tanpa menggunakan toksin atau zat pengoksidasi khusus. Pada prinsipnya sel darah akan dilisiskan dengan *sodium lauryl Sulfate* (SLS), kemudian dilakukan pengukuran kadar hemoglobin dengan kolrimetri pada metode *light scattering* (Seo, Lee, and Kim 2015). Terdapat 4 tahap reaksi metode SLS-HB, tahap pertama setelah sel darah

merah mengalami lisis, absorpsi SLS pada membran sel darah merah menghasilkan perubahan struktur protein. Tahap kedua adalah perubahan konformasi molekul globin. Tahap ketiga, perubahan hemoglobin dari Fe^{2+} menjadi Fe^{3+} yang diinduksi perubahan molekul globin pada tahap sebelumnya. Tahap terakhir adalah terjadinya ikatan antara gugus hidrofil dari SLS dengan Fe^{3+} membentuk kompleks yang stabil (Medonic 2016).

Alat *hematology analyzer* memiliki beberapa kelebihan, antara lain efisiensi waktu, volume sampel dan ketepatan hasil. Pemeriksaan dengan *hematology analyzer* hanya memerlukan waktu sekitar 3-5 menit. Hasil yang dikeluarkan oleh alat *hematology analyzer* sudah melalui *quality control* yang dilakukan petugas laboratorium. Jika menggunakan alat *hematology analyzer* yang perlu diperhatikan antara lain perawatan alat, suhu ruangan, harus dilakukan kontrol secara berkala (Medonic 2016).

7. Antikoagulan Pemeriksaan Hemoglobin

Antikoagulan adalah zat aditif yang menghambat darah dan/atau plasma dari pembekuan, bertujuan untuk memastikan bahwa konstituen yang akan diukur tidak berubah secara signifikan sebelum proses analisis. Antikoagulan dalam proses pembekuan darah terjadi dengan mengikat ion kalsium atau dengan menghambat aktivitas thrombin. Pengukuran kadar hemoglobin menggunakan antikoagulan

EDTA yang direkomendasikan dalam pemeriksaan hematologi yaitu dalam bentuk garam natrium dan kalium (Winarzat 2021).

Antikoagulan *ethylene diamine tetra acetic acid* (EDTA) paling umum digunakan dalam pemeriksaan hematologi, antara lain :

a. *Disodium Ethylenediamine Tetraacetic Acid* (Na_2EDTA)

Na_2EDTA adalah garam EDTA berupa serbuk kristal putih tidak berbau. Kelarutan Sekitar 100 g/L pada 20°C. Memiliki rumus molekul $\text{Na}_2\text{EDTA}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Nama lain Na_2EDTA yaitu *Disodium Edetate, Disodium EDTA, Sodium Versenate, Acid Disodium Salt,* dan *Sequestrene* (Winarzat 2021).

b. *Dipotassium ethylenediamine tetraacetic acid* (K_2EDTA)

K_2EDTA adalah garam EDTA berupa serbuk kristal putih tidak berbau, kelarutan Sekitar 1650 g/L pada 22°C. Memiliki rumus molekul $\text{K}_2\text{EDTA}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Antikoagulan K_2EDTA menjadi antikoagulan yang direkomendasikan *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) dan *International Council for Standardization in Hematology* (ICSH) untuk pemeriksaan hematologi karena kelarutannya yang baik dan stabil (Winarzat 2021).

c. *Tripotassium Ethylenediamine Tetraacetic Acid* (K_3EDTA)

K_3EDTA merupakan garam EDTA berupa cairan jernih tidak berbau. CLSI atau disebut sebagai NCCLS (*National Committee for Clinical Laboratory Standards*) lebih merekomendasikan tabung

vacutainer K_3EDTA (*Tripotassium Ethylenediamine Tetraacetic Acid*) sebagai jenis antikoagulan yang paling sering digunakan dalam bentuk cair pada pemeriksaan laboratorium hematologi dengan penutup berwarna ungu lebih gelap daripada K_2EDTA , karena memiliki stabilitas yang lebih baik dibanding EDTA lainnya dan memiliki pH yang mendekati pH darah (Suwandi 2018). Serta dapat menghambat agregasi trombosit, sehingga ideal untuk kebanyakan pengujian hematologi, seperti penentuan kadar hemoglobin, penentuan hematokrit, hitung sel darah (leukosit, eritrosit, trombosit, retikulosit, eosinofil), penentuan laju endap darah, pembuatan hapusan darah dan penentuan golongan darah (Riswanto 2009). Prinsip kerja tabung ini mungkin sedikit dipengaruhi oleh kehadiran konsentrasi ion kalium yang lebih tinggi sehingga dapat mempertahankan morfologi sel darah lebih baik daripada antikoagulan EDTA lainnya (Suwandi 2018).

Konsentrasi EDTA berlebih menyebabkan hipertonisitas plasma yang tinggi. Hipertonisitas yang tinggi akan menyebabkan cairan yang terdapat dalam sel eritrosit akan keluar untuk mempertahankan tekanan osmotik. Akibat cairan yang keluar dari sel menyebabkan sel darah mengalami pengerutan (krenasi), dalam keadaan ini terjadi penyusutan sel, dan penyusutan sel menyebabkan perubahan morfologi eritrosit, pengurangan MCV, dan meningkatkan MCHC. Sebaliknya apabila volume darah berlebih

dibandingkan dengan jumlah antikoagulan dalam tabung dapat menyebabkan darah mengalami koagulasi (membeku) karena faktor pembekuan darah tidak seluruhnya dihambat (Riba *et al.* 2020; Winarzat 2021).

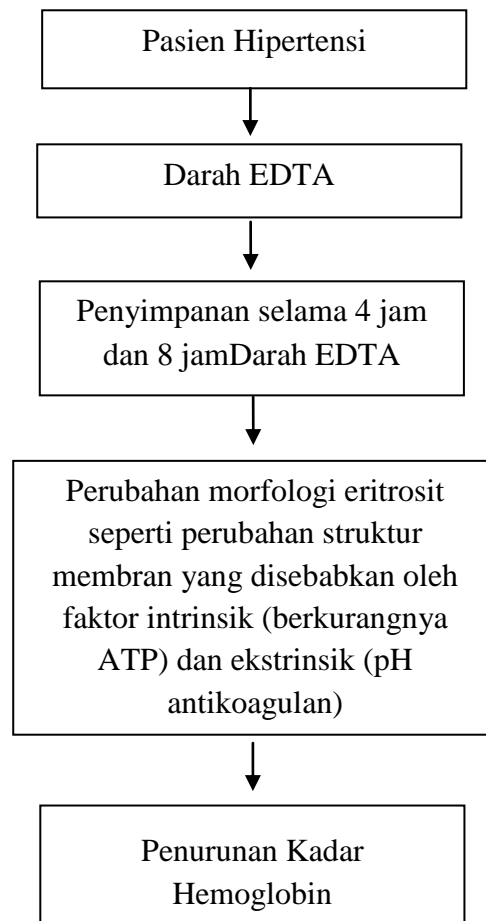
8. Pengaruh Waktu Penyimpanan dan Suhu Terhadap Kadar Hemoglobin

Persyaratan penyimpanan sampel untuk beberapa pemeriksaan harus memperhatikan jenis sampel, antikoagulan atau pengawet dan wadah serta stabilitasnya. Beberapa cara penyimpanan spesimen, yaitu disimpan pada suhu kamar, disimpan dalam lemari es dengan suhu 4°C, dapat diberikan bahan pengawet, atau sampel darah sebaiknya disimpan dalam bentuk serum atau lisat terpaksa ditunda sebaiknya di perhatikan batas penyimpanan untuk masing–masing pemeriksaan (Gresilia *et al.* 2022).

Penyimpanan sampel darah EDTA pada suhu ruang akan menyebabkan serangkaian perubahan morfologi eritrosit seperti perubahan struktur membran yang dapat mengakibatkan terjadinya penurunan kadar hemoglobin (Chan *et al.* 2022). Perubahan bentuk eritrosit ini dapat disebabkan oleh pengaruh faktor intrinsik seperti berkurangnya adenosine triphosphat (ATP) atau karena faktor ekstrinsik seperti pH antikoagulan. Selain itu, EDTA akan menyebabkan penurunan tegangan permukaan membran eritrosit, sehingga membran eritrosit menjadi lemah dan tidak stabil, eritrosit akan membengkak dan

terbentuk tonjolan-tonjolan di permukaannya sehingga menyebabkan perubahan bentuk (Rahayu 2018).

B. Kerangka Teori



Gambar 3. Kerangka Teori

C. Hipotesis Penelitian

Ada penurunan kadar hemoglobin yang diperiksa segera dan setelah disimpan 4 jam dan 8 jam pada suhu 20-25°C.