

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Hipertensi

a. Definisi

Hipertensi adalah peningkatan tekanan darah seseorang di atas normal, tekanan darah sistolik di atas 90 mmHg, sehingga mengakibatkan peningkatan angka kesakitan (*morbiditas*) dan angka kematian (*mortalitas*) (Khotimah *et al.*, 2021).

Menurut Suling, (2018), Tekanan darah sistolik dan diastolik bervariasi dari orang ke orang. Namun, tekanan darah normal untuk rata-rata orang dewasa (≥ 18 tahun) adalah 120/80 mmHg. Menurut *World Health Organization* (WHO), batas tekanan darah sistolik dan diastolik adalah:

- 1) Tekanan darah sistolik < 140 mmHg dan tekanan darah diastolik < 90 mmHg disebut normotensi.
- 2) Tekanan darah sistolik berkisaran antara 140 hingga 159 mmHg dan tekanan darah diastolik berkisar antara 91 hingga 94 mmHg, yang disebut perbatasan (*border line*) dan
- 3) Nilai tekanan darah sistolik > 95 mmHg disebut hipertensi.

b. Etiologi

Etiologi Hipertensi menurut Khotimah *et al.*, (2021), Hipertensi sering disebut sebagai penyakit degeneratif. Umumnya, pasien tidak

dapat mengetahui bahwa mereka memiliki tekanan darah tinggi sampai tekanan darahnya diperiksa, dan tekanan darah tinggi diketahui menyerang siapa saja dari kelompok umur dan kelompok sosial ekonomi yang berbeda, tetapi lebih sering terjadi pada lansia (lanjut usia).

Penyebab tekanan darah tinggi merupakan faktor risiko berbagai macam. Ada beberapa faktor risiko hipertensi yang tidak dapat diubah seperti umur, ras/suku, jenis kelamin dan lain-lain, sedangkan faktor risiko hipertensi yang dapat diubah seperti obesitas, stres, kebiasaan makan tinggi kolesterol dan natrium, merokok, dan diabetes mellitus (Sartik *et al.*, 2017). Hipertensi juga dapat disebabkan karna *feokromositoma*, yakni tumor yang terjadi pada kelenjar adrenal yang menghasilkan hormon epinefrin (*adrenal*) atau *neropinefrin* (*noradrenal*) (Kemenkes RI, 2019).

Untuk sebagian besar pasien dengan hipertensi tinggi penyebabnya tidak diketahui. Ini digolongkan sebagai hipertensi esensial atau hipertensi primer, dan sebagian kecil pasien yang memiliki penyebab spesifik digolongkan sebagai hipertensi sekunder. Hipertensi primer diketahui tidak dapat disembuhkan, namun dapat dikontrol dengan terapi yang tepat, hipertensi golongan ini cenderung berkembang secara bertahap selama bertahun – tahun. Hipertensi sekunder disebabkan karena kelainan hormonal atau pemakaian obat tertentu, atau penyakit ginjal (Kemenkes RI, 2013).

c. Patofisiologi

Tekanan darah adalah produk dari curah jantung dan resistensi pembuluh darah perifer. Curah jantung dipengaruhi oleh asupan garam, fungsi ginjal dan hormon mineral ortotikoid, sedangkan efek inotropik dihasilkan oleh peningkatan volume cairan ekstraseluler dan peningkatan denyut jantung serta kontraktilitas. Resistensi vaskuler perifer tergantung pada sistem saraf simpatis, faktor humoral dan autoregulasi lokal. Sistem saraf simpatis bekerja melalui efek vasokonstriktor alfa atau vasodilator beta. Faktor humoral dipengaruhi oleh berbagai mediator vasokonstriktor (seperti *prostaglandin* dan *kinin*) (Suling, 2018).

Menurut Olin & Pharm (2018), tekanan darah memiliki beberapa faktor terutama masalah dalam mekanisme hormonal (hormon natriuretik, sistem *renin angiotensin – aldosteron* (RAAS) atau gangguan elektrolit (natrium, klorida, kalium). Hormon natriuretik dapat mengakibatkan peningkatan konsentrasi natrium didalam sel yang menyebabkan tekanan darah meningkat. Dua hormon (*angiotensin II* dan *aldosteron*) yang terikat dalam sistem *renin angiotensin – aldosteron* (RAAS) dapat menyebabkan penyempitan pembuluh darah. Penyempitan pembuluh darah ini terjadi karena ruang yang lebih sedikit dan jumlah darah yang sama sehingga memberi tekanan pada jantung.

d. Klasifikasi

Klasifikasi hipertensi berdasarkan panduan dari (*European Society of Hypertension – European Society of Cardiology* (ESH-ESC)).

Tabel 2.1 Klasifikasi Tekanan Darah Klinik Klasifikasi ESH-ESC

Kategori	Sistolik		Diastolik
Optimal	<120	dan	<80
Normal	120 -129	dan/atau	80 – 84
Normal tinggi	130 – 139	dan/atau	85 – 89
Hipertensi stadium I	140 – 159	dan/atau	90 – 99
Hipertensi stadium II	160 – 179	dan/atau	100 – 109
Hipertensi stadium III	180	dan/atau	110
Hipertensi sistolik terisolasi 14	>140	Dan	<90

(Sumber : Mancia *et al.*, 2013)

Pada klasifikasi hipertensi dinyatakan dalam >2 kali pengukuran, jika pada rerata >2 kali pengukuran individu memiliki tekanan darah sistolik dan diastolik lebih tinggi maka individu dapat dikatakan hipertensi dan ditentukan berdasarkan klasifikasi yang telah di cantumkan (Suling, 2018).

e. Faktor risiko

Faktor risiko pada penyakit hipertensi tidak dapat dikontrol dan faktor hipertensi yang dapat dikontrol:

1) Faktor yang tidak dapat dikontrol

a) Umur

tidak dapat dipungkiri bahwa penderita hipertensi dapat meningkat seiring bertambahnya usia. Umumnya hipertensi menyerang pria pada umur >31 tahun dan pada wanita umur >45 (menopause).

b) Jenis kelamin

Hipertensi lebih banyak menyerang laki – laki dari pada perempuan. Hal itu terjadi karena diketahui laki – laki cenderung lebih banyak memiliki faktor pendorong terjadinya tekanan

darah tinggi, seperti stress, kelelahan dan pola makan yang tidak terkontrol. Sedangkan pada perempuan risiko terjadinya hipertensi pada masa menopause.

c) Keturunan

Sekitar 70 - 80% penderita hipertensi esensial terjadi karena riwayat dari orang tua (Khotimah *et al.*, 2021).

2) Faktor yang dapat dikontrol

a) Kegemukan (obesitas)

Kegemukan merupakan ciri khas populasi hipertensi. Karena diketahui bahwa daya pompa jantung dan sirkulasi volume darah penderita obesitas lebih tinggi dibanding penderita hipertensi dengan berat badan normal.

b) Merokok dan kebiasaan minum alkohol

Nikotin dan karbon monoksida yang terkandung pada rokok akan memasuki sirkulasi darah dan dapat merusak lapisan endotel pembuluh darah arteri, reaksi tersebut dapat mengakibatkan proses artereosklerosis pada seluruh pembuluh darah.

c) Kurang olahraga

Olahraga yang rutin dapat membantu mengontrol terjadinya tekanan darah.

d) Stress

seseorang dalam keadaan stress, akan lebih banyak epinefrin dan norepinefrin yang dilepaskan kedalam sirkulasi darah,

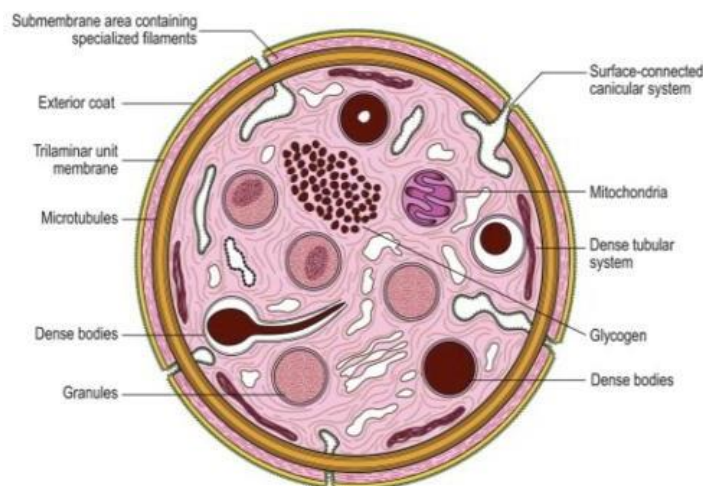
mengaktivasi sistem RAAS, yang akan berujung pada peningkatan tekanan darah (Kemenkes RI, 2013).

2. Trombosit

a. Pengertian Trombosit

Trombosit merupakan salah satu sel darah yang berfungsi dalam proses hemostasis. Trombosit memiliki peran yang sangat penting pada saat terjadinya luka atau kebocoran pada pembuluh darah. Trombosit dikatakan normal jika berjumlah sekitar 150.000 – 350.000 sel/ μ l darah. Granula trombosit mengandung faktor pembekuan darah, adenosin trifosfat (ATP), kalsium, serotonin, serta katekolamin. Sebagian besar diantaranya berperan dalam merangsang mulainya proses hemostasis (pembekuan darah). Masa hidup trombosit hanya berkisar 10 hari (Maharani & Noviar, 2018).

b. Morfologi trombosit

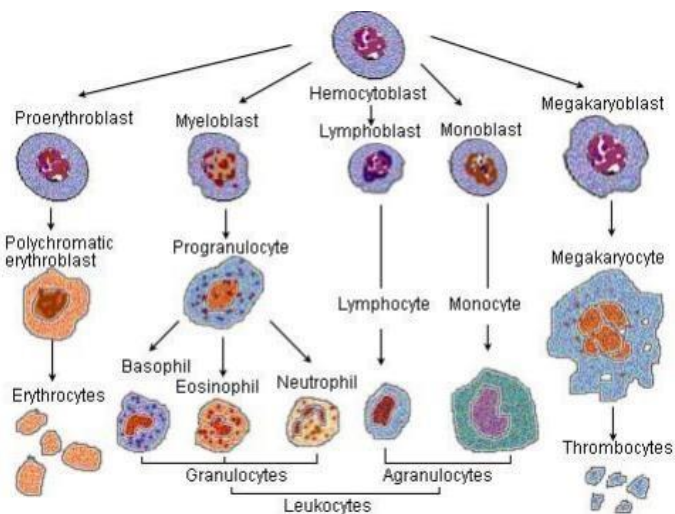


Gambar 2.1 Struktur Trombosit (Durachim & Astuti, 2018)

Trombosit tidak dapat dianggap sebagai sel utuh karena berasal dari sel raksasa di sumsum tulang yang disebut megakariosit.

Megakariosit dewasa dipecah menjadi 3000 - 40.000 fragmen sel yang disebut trombosit atau fragmen sel. Trombosit berbentuk bulat, berdiameter 0,75 - 2,25 μ m, dan tidak memiliki inti. Fragmen sel ini masih mampu mensintesis protein, meskipun sangat terbatas karena masih terdapat beberapa RNA di dalam sitoplasma. Trombosit masih memiliki mitokondria, granula glikogen yang dapat berfungsi sebagai penyimpan energi, dan dua jenis granula, granula- α dan granula padat (Sadikin, 2013).

Trombosit adalah salah satu komponen darah yang berfungsi dalam proses hemostasis.



Gambar 2.2 Terbentuknya Trombosit (Durachim & Astuti, 2018)

c. Fungsi trombosit

Pada saat seseorang mengalami luka, permukaan luka tersebut akan menjadi kasar saat trombosit pecah. Pada saat trombosit pecah enzim trombokinase yang terdapat dalam trombosit akan keluar. Dengan bantuan kalsium (Ca) dan vitamin K yang terdapat dalam

tubuh, enzim trombokinese akan mengubah protrombin menjadi trombin. Tahap selanjutnya, yaitu trombin akan mengubah fibrinogen menjadi fibrin yang akan menutupi luka (Durachim & Astuti, 2018).

Menurut Kiswari (2014), Fungsi utama trombosit adalah untuk pembekuan darah. Konsep dasar koagulasi darah adalah suatu proses reaksi kimia yang melibatkan protein plasma, fosfolipid dan ion kalsium. Pada saat pembuluh darah sobek atau terjadi luka, maka tubuh akan merespon dengan 3 mekanisme utama, yakni

- 1) Konstriksi
- 2) Aktivasi trombosit
- 3) Aktivitas komponen koagulasi darah dalam plasma darah.

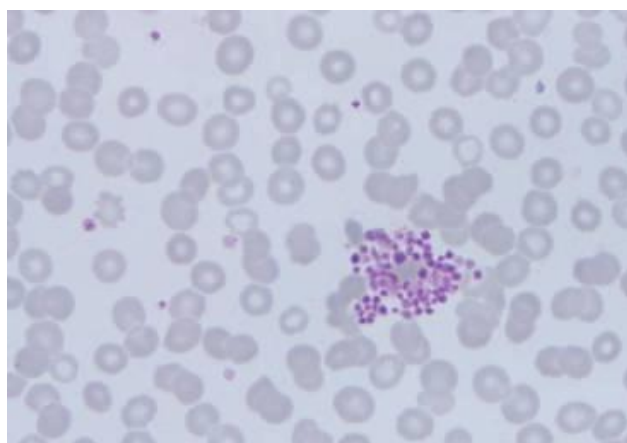
Pada saat terjadi luka, maka komponen cairan yang ada pada jaringan akan keluar, seperti serotonin. Serotonin akan merangsang pembuluh darah sehingga terjadinya vasokonstriksi (penyempitan) (Durachim & Astuti, 2018).

d. Agregasi trombosit

Agregasi trombosit adalah pembentukan ikatan silang trombosit melalui reseptor GP IIb/IIIa aktif menggunakan jembatan fibrinogen. Trombosit pada keadaan inaktif mempunyai kurang lebih 50 – 80.000 reseptor GP IIb/IIIa, yang tidak mengikat fibrinogen, VWF, atau ligan lainnya. Stimulus trombosit oleh ADP contohnya akan mengakibatkan peningkatan molekul GPIIb/IIIa, memungkinkan terjadi ikatan silang trombosit menggunakan jembatan fibrinogen (*reversible*) (Ick *et al.*, 2014).

e. Pemeriksaan agregasi trombosit

Agregasi trombosit merupakan tes untuk melihat fungsi trombosit. Tes agregasi trombosit digunakan untuk mendeteksi fungsi trombosit yang tidak normal. Pemeriksaan dapat dilakukan secara makroskopis, mikroskopis. Bahan yang dibutuhkan untuk menggunakan pemeriksaan diuji sebagai *Platelet Rich Plasma* (PRP) dengan menggunakan pengaduk dan agitator dan agonis/agregator seperti *adenosine diphosphate* (ADP). Hasil Pemeriksaan Agregasi Trombosit bergantung pada kadar ADP yang digunakan sebagai Agregator. Sebelum penambahan agonis trombosit (agen agregasi), transmisi cahaya melalui PRP rendah karena trombosit masih tersuspensi dalam PRP. Setelah ditambahkan agonis maka akan terbentuk agregasi trombosit dan agregasi trombosit akan mengendap, sehingga plasma menjadi jernih sehingga meningkatkan transmisi cahaya (Durachim & Astuti, 2018).



Gambar 2.3 Agregasi Trombosit dengan pengecatan Giemsa (Hanggara, 2017).

Metode pemeriksaan agregasi trombosit ada 4, antara lain :

1) Metode Turbidimetri (Cara Born)

Metode turbidimetri bergantung pada perubahan transmisi cahaya. Metode ini adalah metode yang paling umum digunakan untuk memeriksa agregasi trombosit. Bahan yang digunakan adalah Platelet Rich Plasma (PRP). PRP diinkubasi pada suhu 37°C dengan pengaduk. Jika induktor ditambahkan, trombosit akan beragregasi, meningkatkan transmisi cahaya melalui PRP. Perubahan transmitansi ini dapat direkam dan dicetak dan dievaluasi berdasarkan puncak dan bentuk kurva yang dihasilkan (Atikainul, 2016).

2) Pemeriksaan Sisa Trombosit Bebas

Metode perhitungan sisa trombosit bebas menggunakan PRP atau dengan darah lengkap sebagai bahan pemeriksaan. Prinsip pemeriksaan jika darah atau PRP yang diinkubasi pada 37°C dan diaduk dengan *strirer* ditambahkan inductor, maka trombosit akan beragregasi sehingga trombosit bebas berkurang. Pada setiap waktu tertentu, dihitung sisa trombosit bebas dan dihitung presentase terhadap jumlah trombosit bebas sebelum penambahan inductor. Jika sisa trombosit bebas sedikit maka trombosit yang beragregasi semakin banyak dan begitupun sebaliknya (Rahajuningsih, 1997).

3) Cara Wu & Hoak

Pada metode Wu & Hoak menggunakan penilaian agregasi trombosit secara *in vivo* dengan cara darah pasien dimasukan

kedalam 2 botol, botol I berisi EDTA dan botol II berisi EDTA dan formalin. EDTA bertujuan untuk mencegah terjadinya agregasi trombosit, sedangkan formalin bertujuan untuk mencegah pelepasan trombosit yang telah beragregasi, kemudian dihitung jumlah trombosit dari kedua botol tersebut. jika sudah terjadi agregasi trombosit *in vivo*, jumlah trombosit bebas dalam botol I akan lebih tinggi daripada botol II (Velaskar & Chitre, 1982).

4) Pemeriksaan Sediaan Apus Darah Tepi

Pemeriksaan fungsi agregasi trombosit dapat dilakukan dengan beberapa metode, salah satu metode yang saat ini digunakan adalah apusan darah tepi yang diperkenalkan oleh Velaskar DS dan Chitre pada tahun 1982. Pemeriksaan ini didasarkan pada prinsip bahwa agregasi dapat terlihat setelah apusan dibuat, trombosit bebas dan trombosit yang beragregasi dapat dihitung secara diferensial (Hasanah *et al.*, 2019)(Velaskar & Chitre, 1982).

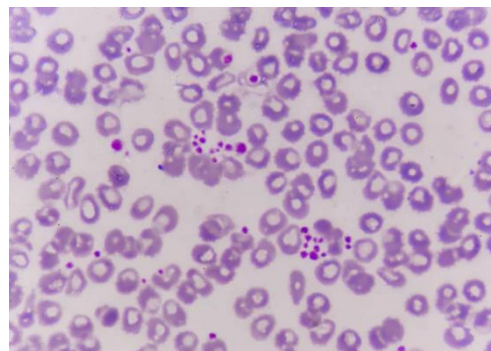
Agregasi trombosit diperiksa pada apusan darah tepi dengan epinefrin 1 mg/mL dan ADP 1 mg/mL sebagai induktor. Induktor adalah zat yang digunakan untuk mempercepat agregasi trombosit. Pemeriksaan ini dilakukan untuk menilai perbedaan agregasi trombosit dengan dan tanpa mempertimbangkan agregasi trombosit awal (Velaskar & Chitre, 1982).

Antikoagulan yang digunakan adalah natrium sitrat 3,8%, rasio darah: antikoagulan 9:1. Antikoagulan ini merupakan antikoagulan pilihan untuk uji hemostatik karena selain mengikat ion

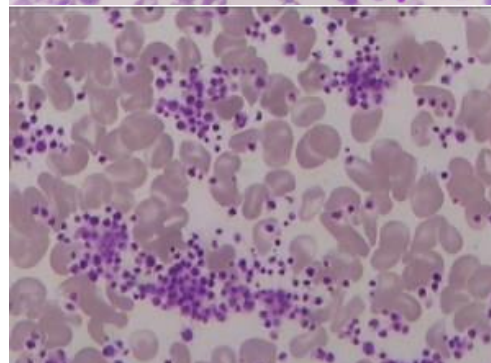
Ca, juga merupakan pengawet faktor II dan IV. Faktor V lebih stabil dalam natrium sitrat dibandingkan dengan oksalat. Kalsium dan natrium membentuk kompleks yang larut dengan cepat, sedangkan kalsium dan oksalat membentuk kompleks yang tidak larut secara perlahan (Atikainul, 2016).

Interpretasi hasil SADT menurut (Velaskar & Chitre, 1982)

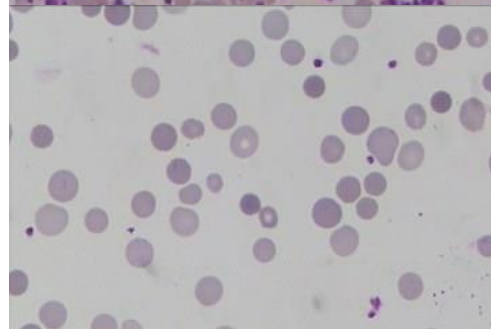
Normoagregasi
50% – 70%



Hiperagregasi
>70%



Hipoagregasi
<50%



f. Faktor – faktor yang mempengaruhi hasil pemeriksaan agregasi trombosit

Menurut Durachim & Astuti (2018), ada beberapa faktor yang dapat mempengaruhi hasil pada metode sediaan apus darah tepi, diantaranya adalah:

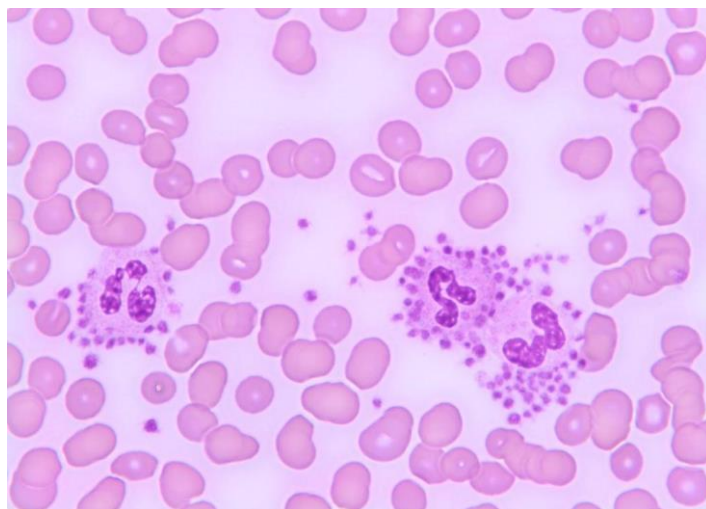
- 1) Pra analitik
 - a. Kaca objek yang digunakan harus bersih dan bebas dari lemak. Jika objek glass yang digunakan kotor dan berlemak dapat mengakibatkan sidaan apus darah menjadi tidak merata dan berlubang.
 - b. Penggunaan larutan pewarna perlu diperhatikan masa kadaluwarsa. Jika larutan kotor dan terkontaminasi dapat mengakibatkan pewarnaan pada sel kurang maksimal. Konsentrasi pewarna perlu diuji sebelum digunakan.
 - c. Pengambilan sampel idealnya dilakukan waktu pagi hari. Tehnik atau cara pengambilan spesimen harus dilakukan dengan benar sesuai Standard Operating Procedure (SOP) yang ada.
 - d. Spesimen yang akan diperiksa volume mencukupi, kondisi baik tidak lisis, segar atau tidak kadaluwarsa, tidak berubah warna, tidak berubah bentuk, pemakaian antikoagulan atau pengawet tepat, ditampung dalam wadah yang memenuhi syarat dan identitas sesuai dengan data pasien

- e. Persiapan pemeriksaan seperti pengenceran tidak tepat, larutan pengencer tercemar darah atau lainnya, alat yang dipergunakan seperti pipet, hematology analyzer
- f. Sampel disimpan pada suhu AC lebih dari 2 jam atau lemari es lebih dari 6 jam

2) Analitik

Pada tahap ini, cara pembuatan apusan darah perlu diperhatikan reagen, alat, metode pemeriksaan, pencampuran sampel dan proses pemeriksaan karena diketahui dapat mempengaruhi hasil. Syarat apusan yang layak digunakan adalah:

- a. Memiliki panjang $2/3$ kaca objek
 - b. Apusan darah tidak bergaris dan berlubang
 - c. Memiliki daerah baca.
- 3) Tahap Paska Analitik atau tahap akhir pemeriksaan yang dikeluarkan untuk meyakinkan bahwa hasil pemeriksaan yang dikeluarkan benar – benar valid atau benar.



Gambar 2.4 Gambaran hasil pemeriksaan agregasi trombosit

3. Hipertensi dengan Hiperagregasi Trombosit

Hipertensi dapat mengakibatkan kerusakan kelainan endotel dan trombosit, biasanya berlangsung lama, dan salah satu pemeriksaan yang digunakan untuk mengetahui kelainan fungsi trombosit pada hipertensi adalah dengan tes agregasi trombosit. Agregasi trombosit dihasilkan dari pelepasan ADP (*Adenosin Difosfat*) karena adhesi kompleks antigen – antibodi ke membran trombosit. Hal ini akan menyebabkan trombosit dihancurkan oleh RES (*Sistem Retikoendotelial*) sehingga terjadi trombositopenia (Madao, Mongan, & Manoppo, 2014).

Dari data hasil penelitian yang telah dilakukan oleh Ick et al. (2014), Nilai agregasi trombosit pada pasien hipertensi yang diberi aspirin lebih rendah dibandingkan dengan pasien hipertensi yang tidak diberi aspirin meskipun keduanya masih dalam batas normal. Dengan nilai rata – rata 36% untuk pasien hipertensi yang diberi aspirin dan 59% untuk pasien hipertensi yang tidak diberi aspirin pada ADP 10 μ M. Pada penggunaan ADP 5 μ M, memiliki nilai rata – rata 32% untuk pasien hipertensi yang diberi aspirin dan 51% untuk pasien hipertensi yang tidak diberi aspirin.

Menurut hasil penelitian yang telah dilakukan Anggraini, Rinaras, & Was'an (2013), hiperagregasi trombosit terbukti secara signifikan merupakan faktor risiko stroke infark ($p=0.001$). Hubungan hiperagregasi trombosit sebagai faktor risiko stroke iskemik tidak tergantung pada faktor risiko stroke lainnya, seperti hipertensi, hiperkolesterolemia, diabetes, penyakit jantung, dan merokok. Status

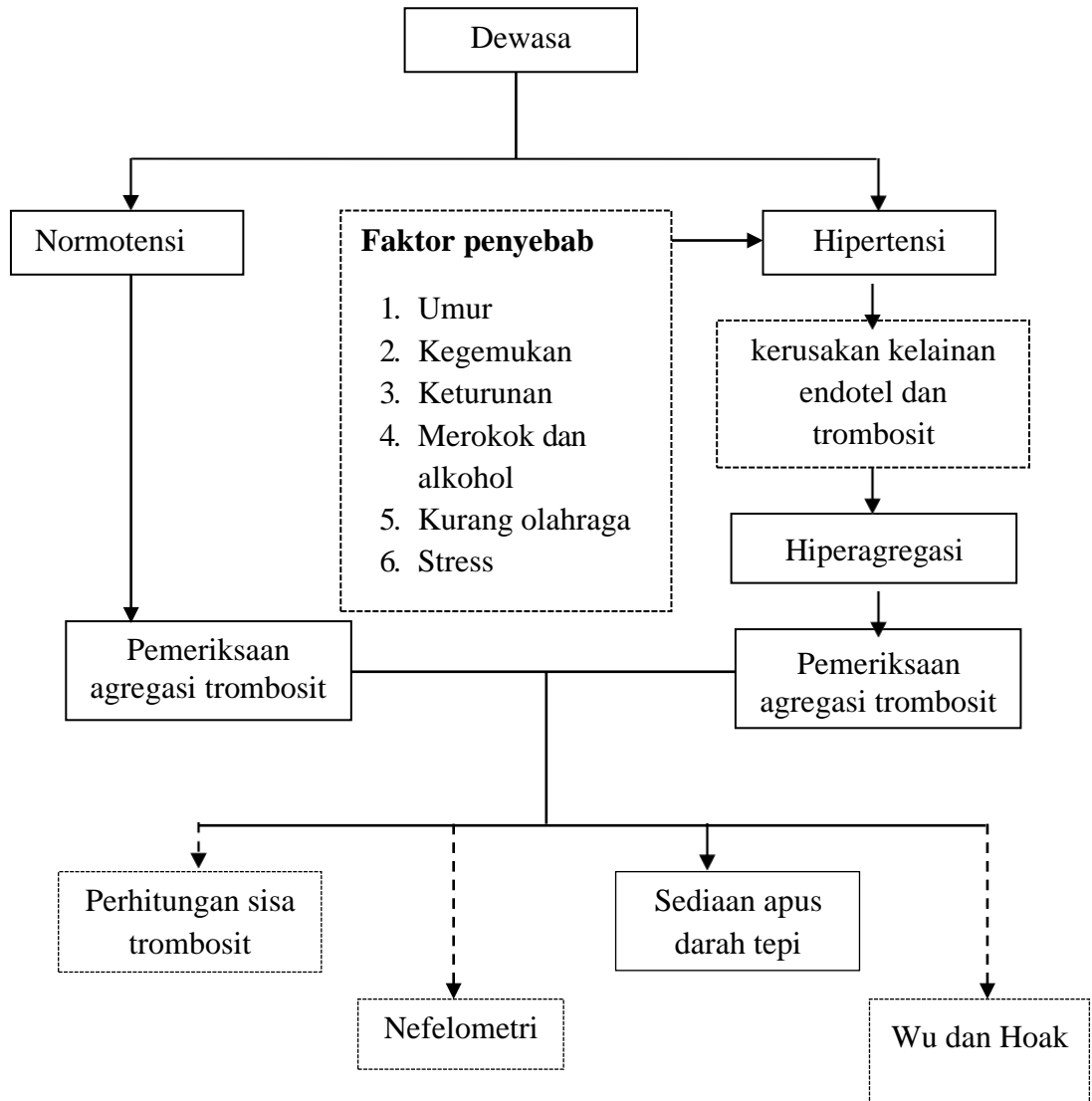
agregasi trombosit yang terkait dengan infark stroke adalah hubungan dosis-respons. Semakin tinggi status agregasi trombosit, semakin besar risiko infark stroke.

B. Landasan Teori

1. Hipertensi adalah peningkatan tekanan darah seseorang di atas normal, tekanan darah sistolik di atas 90 mmHg, sehingga mengakibatkan peningkatan angka kesakitan (*morbiditas*) dan angka kematian (*morbiditas*). Hipertensi atau yang lebih dikenal dengan darah tinggi adalah suatu keadaan yang menggambarkan terjadinya peningkatan tekanan darah yang melebihi tekanan darah normal pada dua kali pengukuran dalam waktu yg berbeda.
2. Hipertensi dijuluki *the silent killer* karena tanpa gejala yang khas, sehingga penderita tidak mengetahui dirinya mengidap penyakit hipertensi dan baru diketahui setelah adanya komplikasi. Hipertensi merupakan salah satu penyakit tidak menular yang merupakan faktor utama terjadinya penyakit kardiovaskular.
3. Hipertensi dapat mengakibatkan kerusakan kelainan endotel dan trombosit, biasanya berlangsung lama, dan salah satu pemeriksaan yang digunakan untuk mengetahui kelainan fungsi trombosit pada hipertensi adalah dengan tes agregasi trombosit.
4. Trombosit merupakan salah satu sel darah yang berfungsi dalam proses hemostasis. Trombosit memiliki peran yang sangat penting pada saat terjadinya luka atau kebocoran pada pembuluh darah.

5. Pada saat seseorang mengalami luka, permukaan luka tersebut akan menjadi kasar saat trombosit pecah. Pada saat trombosit pecah enzim trombokinase yang terdapat dalam trombosit akan keluar. Dengan bantuan kalsium (Ca) dan vitamin K yang terdapat dalam tubuh, enzim trombokinase akan mengubah protrombin menjadi trombin.
6. Trombosit pada keadaan inaktif mempunyai kurang lebih 50 – 80.000 reseptor GP IIb/IIIa, yang tidak mengikat fibrinogen, VWF, atau ligan lainnya. Agregasi trombosit adalah pembentukan ikatan silang trombosit melalui reseptor GP IIb/IIIa aktif menggunakan jembatan fibrinogen.
7. Agregasi juga dapat mengakibatkan gangguan fungsi trombosit, sehingga tidak berfungsi dengan baik meskipun trombosit masih dalam jumlah cukup banyak.

C. Kerangka Pikir Penelitian



Gambar 2.5 Kerangka Pikir

Keterangan :

Lingkup yang diteliti

Lingkup yang tidak diteliti