

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Hemoglobin**

Hemoglobin (Hb) adalah sebuah protein pada eritrosit yang mengikat senyawa bukan protein, yaitu heme yang mengandung besi. Hemoglobin memiliki dua peran utama dalam mengangkut zat dalam tubuh manusia, yakni membawa oksigen ke seluruh jaringan dan mengangkut karbondioksida dan proton dari jaringan perifer ke organ pernapasan.

Berdasarkan pedoman dari WHO, kadar hemoglobin yang dianggap normal untuk anak-anak dalam rentang usia 5-11 tahun adalah kurang dari 11,5g/dl, untuk usia 12-14 tahun kurang dari 12,0g/dl. Sedangkan untuk wanita di atas 15 tahun dianggap normal jika lebih dari 12,0g/dl, dan pada pria di atas 15 tahun dianggap normal jika lebih dari 13,0g/dl(Made & Saraswati, 2021). Menurut Rahmat Cahyanur, Polisitemia adalah kondisi di mana kadar hemoglobin melebihi 16,5 g/dL atau hematokrit melebihi 49% pada pria, sementara pada wanita, kadar hemoglobin melebihi 16,0 g/dL atau hematokrit melebihi 48%. Dalam kasus di mana angka hematokrit melebihi 60% pada pria atau 56% pada wanita, ini dapat diasumsikan sebagai polisitemia absolut(Cahyanur & Rinaldi, 2019). Kendati demikian, batas maksimal kadar hemoglobin yang diperbolehkan bagi pendonor untuk mendonorkan darahnya ialah 17,0 g/dl dan 12,5 g/dl untuk batas minimal yang berlaku bagi semua baik pria maupun Wanita.

## 2.2 Polisitemia

### 2.2.1. Pengertian

Polisitemia vera berasal dari bahasa Yunani, di mana "poly" berarti banyak, "cyt" berarti sel, "hemia" berarti darah, dan "vera" berarti benar. Istilah ini merujuk pada kelainan pada sistem mieloproliferatif, di mana terjadi pertumbuhan yang berlebihan pada sel-sel darah dalam sumsum tulang. Polisitemia vera terjadi karena adanya klon abnormal pada sel induk hemopoetik (hematopoietic stem cells) dengan peningkatan sensitivitas terhadap faktor-faktor pertumbuhan (growth factors) yang berbeda. Akibatnya, terjadi maturasi yang tidak terkendali dan menyebabkan peningkatan jumlah sel darah merah, sel darah putih, dan trombosit. Meningkatnya jumlah sel darah merah dalam sirkulasi darah, menaikkan viskositas darah total, suatu peristiwa yang menyebabkan melambatnya aliran darah dan merupakan penyebab dari banyak manifestasi patofisiologi penyakit ini. Meningkatnya viskositas darah mengakibatkan peningkatan volume darah dan selanjutnya diikuti dengan meningkatnya beban kerja jantung, vasodilatasi serta meningkatnya suplai oksigen ke jaringan (Mahariski & Meilani, 2016).

Polisitemia atau eritrositosis merupakan peningkatan jumlah sel darah merah dalam sirkulasi. Peningkatan nilai hematokrit tersebut bersifat persisten > 2 bulan. 1,2 Angka kejadian polisitemia (primer maupun sekunder) hingga saat ini sulit untuk dihitung. Diperkirakan separuh kasus polisitemia merupakan kasus polisitemia sekunder akibat kelainan non

hematologi(Cahyanur & Rinaldi, 2019). Peningkatan hematokrit atau jumlah sel darah merah bisa disebabkan oleh dua faktor utama yaitu penurunan volume plasma atau peningkatan jumlah sel darah merah. Polisitemia dapat terjadi sebagai akibat hipoksia atau peningkatan eritropoietin, yang menyebabkan peningkatan sel darah merah, namun volume plasma juga dapat berkurang karena usaha tubuh untuk menjaga volume darah tetap konstan.

### **2.2.2. Hubungan Dengan Hiperviskositas dan Trombosis**

Dalam kondisi polisitemia vera, peningkatan sel darah merah dapat disertai dengan peningkatan volume plasma. Individu yang mengidap polisitemia kerap kali berkaitan dengan komplikasi yang mungkin terjadi seperti thrombosis. Memahami hubungan antara peningkatan hematokrit dan viskositas darah sangat penting. Peningkatan hematokrit, yaitu peningkatan jumlah sel darah merah dalam suatu volume darah, berkaitan erat dengan peningkatan viskositas darah. Viskositas darah dipengaruhi oleh *shear rate* atau laju aliran darah. Pada aliran darah yang lambat, peningkatan hematokrit lebih signifikan dalam meningkatkan viskositas darah dibandingkan dengan aliran darah yang lebih cepat. Fenomena ini menghasilkan peningkatan viskositas darah yang berkorelasi lebih besar dengan peningkatan hematokrit pada kecepatan aliran yang lebih rendah. Peningkatan viskositas darah juga dapat memengaruhi pembuluh darah kapiler. Kondisi hiperviskositas dapat menyebabkan pembuluh darah berkelok, dan sel darah merah dapat membentuk rouleaux (formasi berlapis seperti rol) di dalamnya. Kejadian

hiperviskositas ini dapat menjadi faktor risiko untuk trombosis, terutama dalam konteks polisitemia. Pemahaman ini menunjukkan kompleksitas dampak polisitemia pada sirkulasi darah, dengan perubahan viskositas darah yang dapat mempengaruhi kesehatan pembuluh darah dan meningkatkan risiko komplikasi, seperti trombosis, pada individu dengan polisitemia.

Trombosis dalam konteks polisitemia tidak hanya terkait dengan masalah hiperviskositas (peningkatan kekentalan darah). Beberapa faktor lain juga dapat berperan dalam meningkatkan risiko trombosis pada individu dengan polisitemia. Ada tiga faktor yang juga berperan sebagai faktor terjadinya trombosis pada pengidap polisitemia, yaitu mutasi pada alel JAK2V617F yang merupakan karakteristik umum pada polisitemia vera. Peningkatan jumlah alel JAK2V617F yang mengalami mutasi dapat memainkan peran dalam meningkatkan kecenderungan pembentukan trombus atau gumpalan darah, faktor inflamasi atau kondisi peradangan dalam tubuh dapat mempengaruhi keseimbangan sistem koagulasi dan dapat meningkatkan risiko pembentukan gumpalan darah, peningkatan jumlah sel darah putih (leukositosis) juga dapat berkontribusi pada proses pembekuan darah. Leukosit dapat berinteraksi dengan pembuluh darah dan memicu respons inflamasi, yang pada gilirannya dapat memengaruhi keseimbangan koagulasi. Kombinasi dari faktor-faktor ini dapat meningkatkan kompleksitas kondisi polisitemia vera dan meningkatkan risiko terjadinya trombosis. Oleh karena itu, penanganan polisitemia melibatkan pengelolaan berbagai aspek, termasuk pengawasan kadar hematokrit, manajemen mutasi genetik, dan pencegahan risiko trombosis melalui terapi antikoagulan.

**Tabel 2. 1 Klasifikasi Polisitemia**


---

 Klasifikasi Polisitemia
 

---

**Polisitemia primer**

Polisitemia vera

**Polisitemia sekunder**

Kongenital

- Hemoglobin afinitas-oksigen tinggi
- Defisiensi 2,3-bifosfoglisarat mutase
- Dimediasi reseptor EPO
- Chuvas erythrocytosis* (mutasi VHL)

Didapat

Dimediasi EPO

*Akibat hipoksia*

Proses hipoksia sentral

- Penyakit paru kronik
- Pirau vaskular kardiopulmoner kanan-ke-kiri
- Keracunan karbon monoksida
- Eritrositosis perokok
- Sindrom hiperventilasi, termasuk sleep apnea (habitat di dataran tinggi)

Hipoksia renal lokal

- Stenosis arteri renal
- Penyakit ginjal stadium akhir
- Hidronefrosis
- Kista renal (penyakit ginjal polikistik)

*Produksi patologis EPO*

Tumor

- Hepatokarsinoma
- Kanker ginjal
- Hemangioblastoma serebelum
- Karsinoma/ adenoma paratiroid
- Leiomioma uterus
- Fenokromositoma
- Meningioma

*EPO eksogen*

Terkait obat

- Pengobatan dengan sediaan androgen
  - Eritrositosis pasca transplantasi ginjal
  - Eritrositosis idiopatik
- 

(Cahyanur &amp; Rinaldi, 2019)

### 2.2.3. Hipoksia

Hipoksia merupakan kondisi di mana tubuh mengalami kekurangan oksigen. Hal ini dapat terjadi dalam berbagai konteks, baik secara fisiologis maupun patologis (Limanan et al., 2020). Kondisi yang dapat memicu hipoksia secara fisiologis seperti saat berolahraga atau berada pada suatu dataran tinggi. Saat melakukan aktivitas fisik atau berolahraga, tubuh membutuhkan lebih banyak oksigen untuk memenuhi kebutuhan energi yang meningkat. Pada saat tubuh kita berada di dataran tinggi, tekanan oksigen atmosfer lebih rendah, yang dapat menyebabkan hipoksia adaptatif. Tubuh berupaya beradaptasi dengan meningkatkan produksi eritropoetin untuk meningkatkan jumlah sel darah merah dan meningkatkan kapasitas transportasi oksigen.

Kondisi yang menyebabkan hipoksia secara patologis ada tiga kemungkinan yaitu, inflamasi, penyakit paru-paru, dan infark miokard. Kondisi inflamasi dapat menyebabkan gangguan dalam suplai oksigen ke jaringan. Proses inflamasi seringkali melibatkan perubahan sirkulasi darah dan dapat menghasilkan hipoksia lokal. Gangguan pada paru-paru, seperti penyakit paru obstruktif kronis (PPOK), pneumonia, atau asma, dapat menghambat pertukaran gas oksigen dan karbon dioksida yang mana akan berpotensi untuk menyebabkan hipoksia. Serangan jantung atau infark miokard dapat merusak jaringan jantung dan menghambat suplai oksigen, menghasilkan hipoksia pada daerah yang terkena. Hal-hal di atas menandakan bahwa faktor utama yang menyebabkan hipoksia adalah ketika tubuh kita

kekurangan suplai oksigen, yang menyebabkan tubuh akan merangsang pembuatan sel darah merah yang lebih banyak akibat dari mengimbangi kadar oksigen yang kurang. Maka dari itu, polisitemia juga berkaitan dengan hipoksia.

#### **2.2.4. Jenis-Jenis Polisitemi**

##### **1. Polisitemia Vera/Primer**

Polisitemia Vera adalah suatu kondisi atau penyakit di mana tubuh menghasilkan sel darah merah dalam jumlah yang berlebihan. Peningkatan produksi sel darah merah cenderung berkaitan dengan jumlah sel yang lebih banyak, bukan dengan perpanjangan masa hidup sel itu sendiri. Polisitemia Vera biasanya disebabkan oleh kelainan pada sumsum tulang yang menyebabkan produksi sel darah merah yang tidak terkendali. Kondisi ini dapat mengakibatkan peningkatan hematokrit, yaitu rasio antara volume sel darah merah dengan volume total darah, sehingga meningkatkan kekentalan darah. Dalam beberapa kasus, polisitemia vera juga dapat melibatkan peningkatan produksi sel darah putih dan trombosit (Riswan et al., 2020).

Gejala awal biasanya meliputi sakit kepala, telinga berdenging, mudah lelah, gangguan daya ingat, susah bernafas, hipertensi, gangguan penglihatan, rasa panas pada tangan / kaki, pruritus, perdarahan hidung, lambung, sakit tulang. Gejala akhir meliputi, perdarahan/trombosis,

peningkatan asam urat lalu berkembang menjadi gout dan peningkatan resiko ulkus peptikum.

Komplikasi penyebab morbiditas dan mortalitas utama pada pasien penyebab penderita polisitemia vera adalah timbulnya komplikasi kardiovaskular akibat trombosis. Pada trombosis, mutasi Jak2 yaitu suatu tirosin kinase yang berperan dalam proses hematopoesis, menyebabkan aktivasi dan interaksi leukosit dan trombosit yang menyebabkan inflamasi sehingga menyebabkan disfungsi endotel pembuluh darah. Sedangkan eritrositosis menyebabkan hiperviskositas darah yang memicu thrombosis. Komplikasi lain yaitu perdarahan dan risiko berkembangnya penyakit menjadi keganasan mielo(Mahariski & Meilani, 2016).

Polisitemia vera memang tidak membutuhkan eritropoetin untuk proses pematangannya, dan ini menjadi salah satu pembeda penting dari kondisi lain seperti eritrositosis atau polisitemia sekunder. Dalam polisitemia vera, peningkatan jumlah sel darah merah, basofil, dan trombosit terjadi tanpa adanya stimulus normal eritropoetin yang meningkat. polisitemia vera juga memiliki karakteristik fibrosis sumsum tulang yang bersifat poliklonal dan bukan neoplastik jaringan ikat.

## 2. Polisitemia Sekunder

Polisitemia sekunder merujuk pada peningkatan produksi sel darah merah (eritropoiesis) yang disebabkan oleh faktor-faktor di luar



sumsum tulang. Eritrositosis atau polisitemia sekunder, peningkatan eritropoetin dapat terjadi secara fisiologis sebagai respons terhadap peningkatan kebutuhan oksigen atau secara nonfisiologis dalam kondisi seperti sindrom paraneoplastik, yang seringkali terkait dengan neoplasma yang mensekresi eritropoetin. Eritropoetin adalah hormon yang memiliki peran kunci dalam meningkatkan produksi eritrosit atau sel darah merah. Produksi Epo terutama terjadi di ginjal, dan respons terhadap tingkat oksigen dalam tubuh.

Secara umum, hipoksia atau kondisi rendah oksigen dapat merangsang produksi eritropoetin. Ketika tubuh mengalami kekurangan oksigen, seperti dalam kondisi hipoksia, ginjal akan merespons dengan meningkatkan produksi Epo. Epo ini kemudian beredar dalam plasma dan berikatan dengan reseptor spesifik pada sel-sel progenitor eritrosit. Hal ini merangsang proliferasi dan diferensiasi sel-sel tersebut menjadi sel darah merah matang (Prenggono, 2015).

#### **2.2.5. Penyebab Terjadinya Polisitemia**

Ada beberapa faktor yang diduga sebagai penyebab terjadinya polisitemia, yaitu:

1. Riwayat merokok

Hemoglobin merupakan salah satu senyawa dalam sel darah merah yang berfungsi mengangkut zat oksigen ke dalam sel-sel tubuh. Konsentrasi hemoglobin dalam darah merupakan indikator

laboratorium yang paling sering digunakan dalam praktik klinis. Kadar hemoglobin yang tidak normal akan mempengaruhi kesehatan seseorang serta mengganggu proses sirkulasi darah yang ada di dalam tubuh. Merokok merupakan kegiatan dimana seseorang menghirup asap rokok yang kaya akan kandungan zat-zat berbahaya seperti karbon monoksida, tar, dan sebagainya. Zat-zat berbahaya ini akan masuk kedalam paru-paru sang perokok yang otomatis akan mengurangi jumlah volume oksigen dalam paru-paru. Hal ini akan merangsang tubuh untuk memproduksi lebih banyak sel darah merah untuk mengimbangi pasokan oksigen yang kurang didapatkan akibat merokok.

## 2. Ketinggian dataran tempat tinggal

Semakin tinggi suatu dataran, maka kadar oksigen akan menurun. Orang-orang yang tinggal didataran tinggi hidup pada lingkungan yang memiliki kadar oksigen lebih rendah daripada orang yang hidup di dataran rendah. Hal ini disebabkan oleh tekanan udara yang lebih rendah di daerah dataran tinggi, sehingga udara di sana mengandung lebih sedikit oksigen. Kondisi ini dapat menyebabkan hipoksia, yaitu keadaan ketika seseorang kekurangan kadar oksigen pada tubuh mereka. Layaknya perokok, hal ini juga akan merangsang tubuh untuk meningkatkan produksi sel darah merah demi mengimbangi pasokan oksigen yang kurang dalam tubuh.

### 3. Riwayat penyakit

Polisitemia juga mungkin terjadi dikarenakan riwayat dari penyakit pasien, dikatakan oleh Cahyanur pada jurnalnya tentang Pendekatan Klinis Polisitemia tahun 2019, Polisitemia sekunder adalah peningkatan eritropoiesis akibat faktor di luar dari sumsum tulang. Beberapa contoh kondisi yang mendasari terjadinya polisitemia sekunder seperti berikut, Hemoglobin afinitas-oksigen tinggi, defisiensi 2,3-bifosfoglisarat mutase Dimediasi reseptor EPO, chuvas erythrocytosis (mutasi VHL), penyakit paru kronik, piraou vaskular kardiopulmoner kanan-ke-kiri, keracunan karbon monoksida, eritrositosis perokok, sindrom hiperventilasi termasuk sleep apnea (habitat di dataran tinggi), stenosis arteri renal, penyakit ginjal stadium akhir, hidronefrosis, kista renal (penyakit ginjal polikistik), hepatokarsinoma, kanker ginjal, hemangioblastoma serebelum, karsinoma/ adenoma paratiroid, leiomioma uterus, fenokromositoma, meningioma, pengobatan dengan sediaan androgen, eritrositosis pasca transplantasi ginjal, eritrositosis idiopatik(Cahyanur & Rinaldi, 2019).

Beberapa kondisi lain yang dapat menyebabkan polisitemia juga berkaitan dengan hipoksia atau kondisi tubuh ketika kekurangan kadar oksigen, maka tubuh akan merangsang pembentukan eritropoietin sehingga pembentukan sel darah merah meningkat. Penyakit gangguan paru-paru seperti asma dan pneumonia juga dapat memicu hipoksia karena proses pertukaran oksigen dan karbondioksida dapat terganggu.

#### 4. Jenis Kelamin

Menurut Andriyani dalam jurnalnya yang berjudul “Gambaran Hemoglobin Pada Pekerja Percetakan Koran Di Denpasar”. Dalam keadaan normal, laki-laki memiliki kadar hemoglobin lebih tinggi daripada perempuan. Hal ini dipengaruhi oleh fungsi fisiologis dan metabolisme laki-laki yang lebih aktif daripada perempuan. Kadar hemoglobin Perempuan lebih mudah turun, karena mengalami siklus menstruasi yang rutin setiap bulannya. Ketika perempuan mengalami menstruasi banyak terjadi kehilangan zat besi, oleh karena itu kebutuhan zat besi pada perempuan lebih banyak dari pada laki-laki (Andriyani, 2020). Jenis kelamin merupakan salah satu faktor penyebab kadar hemoglobin tinggi, karena siklus menstruasi pada perempuan yang menyebabkan lebih banyak orang berjenis kelamin perempuan yang terkena anemia disbanding polisitemia. Hal itu berarti, orang yang berjenis kelamin pria lebih berpeluang untuk terkena polisitemia.

#### 5. Pola Makan

Pola makan juga menjadi hal yang dicurigai sebagai penyebab polisitemia, dikarenakan salah satu zat yang digunakan dalam pembentukan sel darah merah adalah zat besi yang bisa diperoleh dari makanan. Zat besi yang kurang dalam tubuh dapat menyebabkan anemia atau kondisi dimana tubuh kekurangan sel darah merah. Tidak menutup kemungkinan bahwa kadar hemoglobin yang tinggi dalam tubuh dapat menyebabkan kondisi polisitemia. Tubuh memiliki cadangan zat besi yang diperlukan ketika tubuh kurang pasokan zat besi, tapi tidak menutup kemungkinan terjadi polisitemia ketika cadangan zat besi penuh dan tubuh terus mendapatkan pasokan zat besi yang lebih dari kadar yang diperlukan oleh tubuh

### 2.3. Polisitemia dan Donor Darah

Calon pendonor yang memiliki kadar hemoglobin  $>17$  g/dl tidak bisa mendonorkan darahnya di UTD PMI. Komponen penyusun dalam darah pendonor pengidap polisitemia memiliki sel darah merah yang lebih banyak daripada komponen lain seperti leukosit, trombosit, dan plasma darah. Komposisi eritrosit yang lebih banyak daripada komponen lain dapat menyebabkan peningkatan viskositas dalam darah, yang akan menyebabkan melambatnya aliran darah pada pembuluh darah. Ketika pendonor dengan kadar hb yang tinggi mendonorkan darahnya, dikhawatirkan dapat menyebabkan proses pengambilan darah yang lebih lama daripada yang telah ditetapkan yaitu 12 menit. Semakin lama proses pengambilan, dapat menyebabkan penurunan dalam kualitas produk darah.

Dampak lain dari darah pendonor pengidap polisitemia yaitu, akan mempengaruhi pada proses pengolahan produk darah. Pada proses pengolahan, sudah ditetapkan berat ideal bagi setiap jenis produk kantong darah. Darah dengan komponen eritrosit yang lebih tinggi, akan berdampak pada beberapa produk darah seperti PRC dan TC. Komponen utama penyusun PRC merupakan eritrosit, sehingga jika darah yang diolah memiliki kadar eritrosit yang tinggi dapat menyebabkan kelebihan berat pada kantong produk PRC. Berbeda dengan produk darah TC, produk TC akan kekurangan komponen penyusun utamanya yaitu trombosit, dikarenakan kadar trombosit yang lebih sedikit daripada kadar eritrosit dalam darah. Hal ini menyebabkan meningkatnya kantong darah yang gagal produksi dan menurunnya produk darah yang dihasilkan.