

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Umum Tentang Hepatitis B

1. Definisi

Virus hepatitis B (HBV), yang berasal dari family *hepadnaviridae*, menyebabkan infeksi pada jaringan hati. Virus ini sangat kecil, hanya berukuran 42 nanometer, dan dapat dilihat dengan mikroskop elektron. Dua jenis hepatitis B adalah hepatitis B akut dan kronik. Sekitar 30% penderita hepatitis B kronik berkembang menjadi kanker hati, baik yang didiagnosis oleh media maupun tidak. Kasus ini dapat terjadi pada setiap usia, ras, dan jenis kelamin (Maksum, 2022).

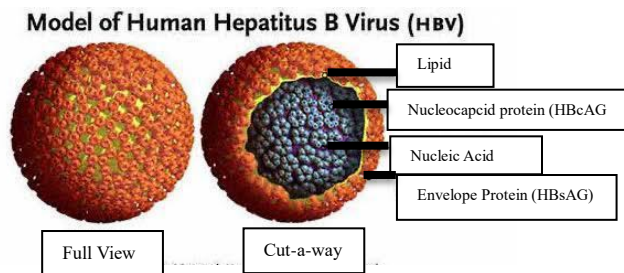
Virus hepatitis B ditularkan melalui kontak dengan darah, air mani, atau cairan tubuh lainnya yang mengandung virus HBV. Selain itu, penularan dapat terjadi melalui transfusi darah atau produk darah yang tercemar HBV, jarum suntik yang tercemar selama prosedur medis, dan berbagi narkoba suntik. Selain itu, HBV juga dapat ditularkan dari ibu yang terinfeksi ke bayinya saat kelahiran atau dari anggota keluarga ke bayi yang lebih muda. Hepatitis B dapat berkembang menjadi kronis bagi sebagian orang, yang berarti berlangsung selama lebih dari enam bulan. Risiko terkena gagal hati, kanker hati, atau sirosis yang dapat menyebabkan kerusakan hati permanen meningkat bagi mereka yang menderita hepatitis B kronis (Putri, 2020).

2. Etiologi

Virus Hepatitis B (HBV), yang menyebabkan Hepatitis B, adalah virus DNA kecil dengan genom rantai ganda parsial 3200 kilobasa. Partikel HBV memiliki tiga bentuk morfologi: partikel virion lengkap atau Dane, partikel pleomorfik sferik, partikel tubular atau filament, dan partikel HBsAg. Partikel pleomorfik sferik berdiameter 17-25 nm dan terdiri dari komponen selubung saja, lebih umum daripada partikel lainnya. Tabung atau pita dengan diameter 22-200 nm memiliki bagian

selubung. Genom HBV dan selubungnya terdiri dari partikel Dane berdiameter 42 nm (Lumbantoruan, 2022).

Dalam Rizikin (2019) Virus Hepatitis B termasuk hepadnavirus berukuran dua simpul DNA berukuran 42 nm. Virus ini terdiri dari nucleocapsid core (HbcAg) berukuran 27 mm yang dikelilingi oleh lapisan lipoprotein di bagian luarnya yang berisi antigen permukaan (HbsAg). Lapisan luar (selaput) virus berisi partikel inti HBcAg. DNA virus terdiri dari nucleocapsid core (HbcAg) berukuran 27 mm yang dikelilingi oleh lapisan lipoprotein di bagian luarnya yang mengandung antigen permukaan (HbsAg). Lapisan luar (selaput) virus ini berfungsi sebagai antigen HbsAg. Selain itu, virus memiliki bagian inti yang terdiri dari partikel inti HBcAg dan HBsAg (Lumbantoruan, 2022).



Gambar 1. Struktur Virus Hepatitis B
(Anderson dalam Yulia, 2019)

3. Patofisiologi

Proses patofisiologi hepatitis B terdiri dari lima tahap. Tahap pertama ditandai oleh sistem kekebalan yang menghentikan replikasi HBV, dan HBV DNA, HBeAg, dan HBsAg dilepaskan dan ditemukan dalam serum. Tahap kedua adalah fase reaktif kekebalan, di mana kadar alanine transferase (ALT) meningkat, anti Hbc IgM diproduksi, dan HBV DNA, HBeAg, dan HBsAg meningkat. Pada tahap ketiga, replikasi menurun, HBV DNA rendah, HBeAg negatif, Meskipun demikian, HBsAg tetap ada dalam fase yang disebut sebagai state carier yang tidak aktif, di mana ia memiliki kemungkinan (10-20%) untuk reaktivasi

menjadi aktif kembali. Pada fase keempat, HBsAg negatif, virus mengalami mutasi pada precore dan regio promoter core dari genom tetap aktif melakukan replikasi, menyebabkan komplikasi dan kerusakan hepar. Namun, pada fase kelima, replikasi virus berhenti, tetapi VHB tetap dapat ditularkan karena berada dalam reaktifase (Yulia, 2019).

4. Gejala Klinik Hepatitis B

Hepatitis B seringkali tidak menunjukkan gejala, sehingga orang yang menderita tidak tahu bahwa mereka terinfeksi. Meskipun demikian, gejala mungkin muncul selama satu hingga lima bulan setelah terinfeksi virus. Antara gejala yang dapat muncul adalah demam, sakit kepala, mual, muntah, lemas, dan penyakit kuning. Penyakit HBV akut dapat menunjukkan gejala seperti mual, nyeri perut, muntah, demam, ikterus, urin gelap, dan perubahan warna tinja (Lumbantoruan, 2022).

Jika seseorang mengidap HBV selama lebih dari enam bulan tanpa mengetahui adanya penyakit hepar, penderita hepatitis B dikatakan kronik. Ini karena 90-95% penderita hepatitis B akut sudah negatif pemeriksaan Hepatitis B Surface antigen (HBsAg). Ketika seseorang terserang HBV pada usia muda, kemungkinannya untuk menjadi pengidap kronik meningkat (Yulia, 2019).

5. Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Infeksi Virus Hepatitis B

a. Usia

Virus hepatitis B dapat menyebar ke semua usia, tetapi paling sering menyerang bayi baru lahir dan anak kecil, yang rentan terhadap kondisi jangka panjang. Infeksi karena virus hepatitis B berhubungan dengan antibodi dalam tubuh untuk melindungi mereka dari hepatitis B jangka panjang.

b. Jenis Kelamin

Hepatitis B muncul pada wanita tiga kali lebih sering daripada pria, jadi kemungkinan masalah akan muncul pada wanita lebih besar.

c. Pekerjaan

Orang-orang yang bekerja di rumah sakit, seperti dokter, perawat, bidan, petugas kamar operasi, petugas laboratorium, dan staf kebersihan rumah sakit, sangat rentan terpapar virus hepatitis B karena mereka sering bersentuhan langsung dengan pasien dan materi manusia seperti darah, feses, air, dan peralatan yang mungkin terkontaminasi virus (Yeni, 2020).

d. Lama Kerja

Jumlah waktu yang telah berlalu sejak seseorang mulai mencari pekerjaan disebut lama kerja. Jam kerja yang diperpanjang dapat menyebabkan pekerja lelah. Pekerja yang lelah di industri kebersihan rentan terpapar bahan biologis, yang dapat meningkatkan risiko penyakit menular (Aisyah dkk, 2019).

6. Pencegahan Virus Hepatitis B

- a. Melakukan pemeriksaan HbsAg sebelum tranfusi darah
- b. Sterilisasi alat yang akan di pakai.
- c. Imunisasi
- d. Tindakan lingkungan (gizi cukup, hygiun umum) (Putri, 2020).

B. Tinjauan Umum Tentang Hemoglobin

1. Definisi Hemoglobin

Hemoglobin adalah salah satu bagian yang bertugas mengikat oksigen dan mengirimkannya ke seluruh sel jaringan tubuh. Oksigen adalah bahan yang diperlukan oleh jaringan tubuh untuk melakukan fungsinya, dan hemoglobin melakukan fungsi ini. Hb dibuat dalam sel eritrosit dari kombinasi protein dan zat besi. Pemeriksaan kadar Hb dalam darah dapat dilakukan untuk memastikan seseorang menderita anemia (Meilana, 2021).

Protein paling penting dalam tubuh manusia adalah hemoglobin, yang berfungsi sebagai pengangkut oksigen ke jaringan dan sebagai media transportasi karbondioksida dari jaringan tubuh ke paru-paru. Pengangkutan oksigen terjadi melalui interaksi kimia antara molekul

oksigen yang terkemas dalam protein yang disebut globin, yang merupakan struktur eritrosit yang halus yang berfungsi untuk mengangkut oksigen dan mempertahankan Hb. Normal kadar hemoglobin pada laki-laki 13 gr/dl-18 g/dl dan Wanita 12 gr/dl-16 g/dl (Arnanda dkk, 2019). Dalam beberapa bentuk anemia jumlah hemoglobin darah berkurang.

2. Fungsi Hemoglobin

Menurut Kementerian Kesehatan RI, fungsi hemoglobin antara lain:

- a. Mengatur pertukaran karbon dioksida dan oksigen dalam jaringan tubuh
- b. Mengambil oksigen dari paru-paru dan mengirimkannya ke berbagai jaringan tubuh
- c. Mengangkut karbon dioksida dari jaringan tubuh ke paru-paru untuk diproses. Mengukur kadar hemoglobin dapat dilakukan untuk mengetahui apakah darah kekurangan pasokan atau anemia (akibat dari mengonsumsi suplemen zat besi). Kadar hemoglobin yang lebih rendah dari normal menunjukkan kekurangan darah (Setiyowati dkk, 2019).

3. Mekanisme Pembentukan Hemoglobin

Sintesis hemoglobin dimulai dalam proeritroblas dan berlanjut bahkan dalam stadium retikulosit pada pembentukan sel darah merah. Oleh karena itu, ketika retikulosit keluar dari sumsum tulang dan masuk ke dalam aliran darah, retikulosit tetap memproduksi sejumlah kecil hemoglobin satu hari kemudian dan seterusnya sampai sel tersebut berubah menjadi eritrosit yang matur. tahap kimia yang menyebabkan pembentukan hemoglobin. Mula-mula, dalam Siklus Krebs, molekul suksinil-KoA berikatan dengan glisin untuk membentuk molekul pirol. Empat pirol kemudian bergabung untuk membentuk protoporfirin IX, yang kemudian bergabung dengan besi untuk membentuk molekul heme. Akhirnya, setiap molekul heme bergabung dengan rantai polipeptida panjang, yang terdiri dari globin yang disintesis oleh ribosom, untuk

membentuk rantai hemoglobin. Empat rantai, masing-masing dengan berat molekul sekitar 16.000, akan terikat longgar satu sama lain untuk membentuk molekul hemoglobin yang lengkap. Rantai subunit hemoglobin berbeda-beda, bergantung pada susunan asam amino di bagian polipeptidanya. Hemoglobin A, yang merupakan kombinasi dari dua rantai alfa dan dua rantai beta, memiliki berat molekul 64.458. Hemoglobin A adalah jenis rantai alfa, beta, gamma, dan delta (Riska, 2020).

4. Struktur Dan Sintesis Hemoglobin

(Menurut Kiswar dalam Alvira, 2016) bahwa molekul hemoglobin terdiri dari dua struktur utama, yaitu heme dan globin serta struktur tambahan. Heme, struktur ini melibatkan empat atom besi dalam bentuk Fe^{2+} dikelilingi oleh cincin protoporfirin IX, karena zat besi dalam bentuk Fe^{3+} , tidak dapat mengikat oksigen. Protoporfirin IX adalah produk akhir dalam sintesis molekul heme. Besi bergabung dengan protoporfirin untuk membentuk heme molekul lengkap. Cacat pada salah satu produk antara dapat merusak fungsi hemoglobin. Globin, terdiri dari asam amino yang dihubungkan bersama untuk membentuk rantai polipeptida. Hemoglobin dewasa terdiri atas rantai alfa dan rantai beta rantai alfa memiliki 141 asam amino, sedangkan rantai beta memiliki 146 asam amino. Heme dan globin dari molekul hemoglobin di hubungkan oleh ikatan kimia (Sulistiyanti, 2021).

Struktur tambahan yang mengandung molekul hemoglobin adalah 2,3- difosfoglisarat(2,3-DPG), suatu zat yang dihasilkan melalui jalur EmbdenMeyerhof yang anaerob selama proses glikolisis. Struktur ini berhubungan erat dengan afinitas oksigen dari hemoglobin. Setiap molekul heme terdiri dari empat rantai heme dengan besi di pusat dan dua pasang rantai globin. Struktur heme berada pada rantai globin. Hemoglobin mulai disintesis pada tahap normoblast polikromatik dalam eritropoiesis. Eritrosit matang normal mengandung hemoglobin yang lengkap (Sulistiyanti, 2021).

5. Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Kadar Hemoglobin

Beberapa faktor memengaruhi kadar hemoglobin, menurut Zarianis dalam (Meilana, 2021) termasuk:

1. Perdarahan

Tubuh tidak dapat menyerap zat besi ketika kehilangan darah terlalu lama. Ketika perdarahan terjadi dengan cepat, tubuh berusaha mengganti cairan plasma dalam waktu satu hingga tiga hari, yang mengakibatkan penurunan konsentrasi sel eritrosit. Jika perdarahan tidak berlanjut dalam waktu tiga hingga enam minggu, konsentrasi sel eritrosit akan kembali ke normal, dengan sel eritrosit yang lebih kecil dan lebih sedikit hemoglobin. Ini adalah kondisi yang dapat menyebabkan anemia.

2. Kelainan Pada Sel Eritrosit

Kelainan eritrosit sering terjadi dalam garis keturunan. Kelainan sel eritrosit adalah ukurannya yang sangat kecil dan berbentuk seperti bola. Sel eritrosit rapuh sehingga mudah pecah saat melewati pembuluh kapiler, terutama ketika melalui limpa. Mereka dapat menyebabkan anemia yang parah.

3. Usia

Fungsi organ manusia juga akan menurun dengan bertambahnya usia, termasuk sum-sum tulang yang memproduksi sel eritrosit. Selain itu, kemampuan sistem pencernaan untuk menyerap nutrisi yang diperlukan tubuh, terutama zat besi, juga menurun. Sehingga orang tua atau usia lanjut lebih mungkin mengalami penurunan kadar Hb ketika terjadi perdarahan atau ketika melakukan aktivitas berat. Ini karena efek kekurangan oksigen pada organ ketika terjadi gangguan kompensasi kardiovaskular normal pada orang tua.

4. Aktivitas Fisik

Resiko mengalami penurunan kadar hemoglobin dapat meningkat dengan kegiatan fisik yang berat seperti berolahraga. Ini karena berolahraga meningkatkan kebutuhan metabolik sel-sel otot.

Di mana hemoglobin membawa oksigen, sistem metabolik tubuh membutuhkannya.

6. Pemeriksaan Hemoglobin

Pemeriksaan hemoglobin dapat dilakukan baik menggunakan metode manual maupun automatic. Beberapa metode pemeriksaan hemoglobin menurut (Riska, 2020) meliputi:

a. Metode Sahli

Pemeriksaan hemoglobin metode sahli adalah pemeriksaan hemoglobin dalam darah yang dilakukan secara visual dengan membandingkan warna sampel darah dengan warna merah standar pada alat sahli. Pemeriksaan ini dilakukan dengan cara darah diencerkan menggunakan larutan HCL sehingga hemoglobin berubah menjadi asam hematin. Waktu inkubasi 3-5 menit, apabila kurang dari 3-5 menit waktu inkubasi bisa mengakibatkan asam hematin tidak tercipta sempurna sehingga menciptakan jumlah hemoglobin yang cukup rendah (Ardina, 2019). Hemoglobin metode sahli atau *hemoglobinometer* merupakan sebuah metode penetapan hemoglobin secara visual menurut satuan warna. menggunakan alat manual yang berisi tabung hemoglobin, pipet, dan pengaduk, serta pembanding. Dari pemeriksaan hemoglobin metode sahli hasilnya didapat dengan mata telanjang maka subjektivitas hasil sangat berpengaruh, hal itu sebab faktor mata, tidak seluruh hemoglobin berubah menjadi asam hematin. Adapun Faktor lain, misalnya sinar matahari yang Pencahayaannya kurang tepat sehingga dapat mempengaruhi hasil pembacaan Metode sahli Di Indonesia, metode sahli banyak digunakan, yang kurang tepat 100% menghasilkan darah kurang atau normal. Ini karena tidak semua hemoglobin, seperti *karboxyhemoglobin*, *methemoglobin*, atau *sulphemoglobin*, diubah menjadi hematin asam.

b. Cara Cyanmethemoglobin

Metode *Cyanmethemoglobin* bisa dilakukan untuk pengukuran hemoglobin yang merupakan salah satu jenis metode kalorimetri. Prinsip metode ini ialah ketika darah dicampur dengan larutan yang mengandung kalium *ferrisianida* dan kalsium *sianida*, kalium *ferrisianida* akan mengoksidasi besi membentuk *methemoglobin*. Kalium *sianida* kemudian bergabung dengan *methemoglobin* untuk membentuk *Cyanmethemoglobin*, yang merupakan pigmen warna stabil yang dibaca secara fotometrik pada Panjang gelombang 540 nm.

c. POCT (*Point of Care Testing*)

Metode POCT sebagai salah satu alat pemeriksaan hemoglobin yang sebelum digunakan harus dilakukan uji test quality control untuk memastikan alat bekerja secara baik, selain dilakukannya quality control untuk memastikan akurasi alat tersebut. Pemakaian sampel darah yang sedikit, sulit untuk mengetahui mutu sampel yang bisa berpengaruh kepada ketepatan hasil contohnya hemolisis serta lipemik (Wulandari, 2019). Saat ini, banyak diproduksi alat pemeriksaan kadar hemoglobin digital, seperti sistem pemeriksaan hemoglobin *Quik-Check*, yang mudah digunakan. Namun, hasilnya sama, tidak ada perbedaan antara metode digital dan *cyanmethemoglobin*

d. Hematology Analyzer

Hematology analyzer adalah alat otomatis digital yang memperoleh hasil sangat cepat dan dapat dilakukan pada beberapa parameter pemeriksaan seperti pemeriksaan darah lengkap seperti halnya untuk pemeriksaan hemoglobin. Adapun metode dan prinsip yang digunakan oleh alat *hematology analyzer* yaitu (Usman, 2020):

1. Metode Impedance

dengan metode celah impedansi, penghitungan sel darah bergantung pada keakuratan. Ketika darah diencerkan dengan

reagen yang sesuai, hambatan listrik sel darah (ρ_c) lebih besar daripada resistivitas cairan di sekitarnya (ρ_f). Berdasarkan hal ini, resistivitas dapat dibedakan satu sama lain dan oleh karena itu *jumlah sel dapat dihitung*.

2. *Metode flowcytometry cell counter*

Sensor optik *flowcytometri* berasal dari selubung penginderaan kuarsa yang dikembangkan secara khusus dengan desain hidrodinamik dan area jalur sel yang hanya melewati satu sel dalam satu waktu. Pemfokusan dilakukan dengan memperkecil diameter celah hingga mencapai jalur sel. Aliran sel melalui sensor sangat penting. Selama proses pembacaan, darah yang dibaca dicampur dengan pengencer dan dimasukkan ke dalam sensor. Karena fokus hidrodinamik dan jalur sel tidak disertai dengan peningkatan turbulensi, sehingga cairan di dalam jalur sel melewati aliran laminar.

3. *Metode fluorescent cytometry*

Penambahan reagen neon memperluas penggunaan aliran *cytometry* untuk mengukur populasi sel tertentu. Pewarna fluoresen mengungkapkan rasio nukleus terhadap plasma di setiap sel yang diwarnai. Berguna untuk analisis trombosit, sel darah merah berinti, dan retikulosit.

C. Tinjauan Umum Tentang Hematokrit

1. Definisi Hematokrit

Hematokrit pemeriksaan untuk menentukan perbandingan eritrosit terhadap volume darah atau volume eritrosit didalam 100 ml darah, yang ditetapkan dalam satuan %. Pemeriksaan ini menggambarkan komposisi eritrosit dan plasma di dalam tubuh. Hematokrit digunakan untuk mengukur derajat anemi dan polisitemia. Nilai hematokrit dapat diukur dengan menggunakan darah vena atau darah kapiler secara teknik makro, mikro maupun dengan menggunakan *hematologi analyzer*. Nilai normal

untuk wanita adalah 38– 46%, dan untuk pria adalah 40–54% (sari, 2020).

Salah satu fungsi utama pemeriksaan hematokrit dalam praktik klinis adalah sebagai tes penyaring, biasanya digunakan untuk mengukur tingkat polisitemia dan anemia. Nilai polisitemia lebih tinggi dari normal dan nilai anemia kurang dari normal. Apabila ada kecurigaan adanya kelebihan atau kekurangan sel darah merah, pengukuran sel darah merah yang dikenal sebagai hematokrit dilakukan. Ada beberapa kondisi yang dapat menyebabkan hematokrit menurun:

- a. Anemia (kekurangan sel darah merah)
- b. Perdarahan
- c. Sumsum tulang tidak mampu memproduksi sel darah merah baru. Yang hal ini bisa disebabkan oleh leukimia, kanker, keracunan obat, terapi radiasi, infeksi atau kelainan sumsum tulang.
- d. Penyakit kronis
- e. Penyakit ginjal kronis
- f. Penghancuran sel darah merah (hemolisis)
- g. Leukimia
- h. Kekurangan nutrisi
- i. Terlalu sedikit zat besi, folat, vitamin B12, dan vitamin B6 dalam makanan
- j. Terlalu banyak dalam air

Beberapa penyakit meningkatkan hematokrit:

- a. Penyakit sumsum tulang yang menyebabkan peningkatan abnormal sel darah merah (polisitemia)
- b. Penyakit jantung bawaan
- c. Paparan di ketinggian
- d. Gagal jantung sisi kanan
- e. Kadar oksigen darah rendah
- f. Jaringan parut atau penebalan paru paru

- g. Sedikit air dalam tubuh (dehidrasi) (Dugdale dalam Chernecky dkk, 2022).

2. Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Hematokrit

Adapun Faktor Yang Mempengaruhi hematokrit Adalah (Nidianti dkk, 2019):

- a. Geografi (tinggi rendahnya daerah): Makhluk hidup yang tinggal di dataran tinggi lebih aktif mengikat kadar oksigen dan memproduksi sel darah merah untuk meningkatkan suhu tubuh daripada yang tinggal di dataran rendah. Karena tubuh mereka memproduksi sel darah merah secara normal, hemoglobin makhluk hidup yang tinggal di pesisir cenderung lebih rendah.
- b. Jika makanan yang anda konsumsi banyak mengandung besi atau zat besi, jumlah sel darah yang diproduksi akan meningkat, yang pada gilirannya menyebabkan peningkatan hemoglobin dalam darah.
- c. Kadar hemoglobin dalam darah sangat dipengaruhi oleh faktor kesehatan. Jika kesehatan dalam kondisi yang baik, maka kadar hemoglobin selalu dalam batas normal.
- d. Faktor genetik dan penyakit kronis genetik seperti ibu hamil yang menderita anemia beresiko terhadap gangguan tumbuh kembang janin dan beresiko terhadap persalinan.

3. Pemeriksaan Hematokrit

a. Makro Metode Menurut *Wintrobe*

Untuk pemeriksaan hematokrit salah satu pemeriksaan yang bisa dilakukan yaitu makro metode dengan cara tabung diisi dengan darah yang telah dicampur oxalat, heparin atau EDTA, sampai pada garis 100, selanjutnya masukkanlah dengan benar tabung ke dalam sentrifuges, selama waktu 30 menit berputar dengan kecepatan 3.000 rpm, kemudian bacalah hasil penetapan itu dengan mempertimbangkan:

- 1. Warna plasma di atas : larutan *kaliumbichormat* dapat dibandingkan dengan warna kuning dan satuannya disebut

dengan intensitas. Satu satuan sesuai dengan warna kaliumbichromat 1 : 10.000

2. Lapisan Putih Tebal di atas sel-sel merah
3. Volume sel-sel darah (Gandasoebrata, 2007).

b. Mikro metode

Selain dengan cara makro metode untuk pemeriksaan hematokrit bisa juga di lakukan dengan mikro metode dengan cara:

- 1) tabung mikropiler yang kusus di isi untuk penetapan mikrohematokrit dengan darah
- 2) Tutuplah dengan penutup Khusus atau dengan ujung satu dengan nyala api
- 3) Tabung kapiler di masukkan ke dalam sentrifuge khusus yang mencapai kecepatan besar, yaitu yang memiliki kecepatan lebih dari 16.000 rpm (sentrifuge mikrohematokrit).
- 4) selama 3-5 menit berputar
- 5) kemudian Bacalah nilai hematokrit (Gandasoebrata, 2007)

c. *Hematologi Analyzer*

Pemeriksaan hematokrit dapat dilakukan menggunakan alat digital otomatis *hematologi analyzer* yang dapat membantu pembacaan hasil hematokrit lebih cepat dan akurat. *Hematology Analyzer* memiliki prinsip yaitu pengukuran dan penyerapan sinar akibat intraksi sinar akibat intraksi sinar yang mempunyai panjang gelombang tertentu dengan larutan atau sampel yang dilewati (Hastuti, 2018).