

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Uraian Teori**

##### **1. Darah**

Darah merupakan bagian dari tubuh yang mempunyai peranan penting dalam sistem transportasi. Darah adalah jaringan penghubung yang memungkinkan adanya komunikasi antar sel dalam tubuh dengan lingkungan seperti membawa oksigen, zat-zat gizi, sekresi hormon, produksi panas, zat kekebalan dan lain-lain. Jumlah volume darah adalah 7 % dari berat badan (Pearce, 2009).

Darah terdiri dari 50-60% cairan dan sisanya berupa sel-sel darah. Komponen cairan darah disebut plasma yang mengandung 90% air dan 10% sisanya adalah bahan-bahan yang terlarut, misalnya ion-ion glukosa, asam amino, hormon dan berbagai macam protein. Serum juga sama dengan plasma tetapi tidak mengandung fibrinogen (faktor koagulasi atau pembekuan darah). Sel-sel darah terdiri dari eritrosit (sel darah merah), berbagai jenis leukosit (sel darah putih) dan trombosit (platelet) (Kiswarin, 2014).

Fungsi dari darah secara umum adalah mengangkut sari-sari makanan dari usus ke jaringan tubuh, sel darah merah (eritrosit) mengantarkan oksigen (O<sub>2</sub>) dari paru-paru ke seluruh jaringan tubuh dan mengangkut

karbondioksida ( $\text{CO}_2$ ) dari jaringan tubuh menuju paru-paru, sel darah putih (leukosit) menyediakan banyak tipe sebagai pelindung, trombosit berperan dalam pembekuan darah dan melindungi dari pendarahan masif yang diakibatkan luka atau trauma, mengedarkan air ke seluruh dan menjaga stabilitasnya, mengedarkan hormon (dari kelenjar endokrin), enzim, dan zat aktif ke seluruh tubuh (Mulyono, 2013).

## 2. Plasma

Plasma adalah salah satu komponen cairan darah. Plasma terdiri dari 90% air dan 10% sisanya bahan terlarut. Pada dasarnya, senyawa yang larut terdiri dari tiga kelompok besar yaitu kelompok ion-ion anorganik, kelompok senyawa organik dengan ukuran molekul kecil dan kelompok protein. Plasma diperoleh dengan cara penambahan antikoagulan yang mencegah fibrinogen berubah menjadi fibrin sehingga pengumpalan darah tidak terjadi (Sadikin, 2014).

Plasma darah mengandung protein yang diperlukan untuk pembentukan jaringan, menyebarkan atau mendistribusikan cairan nutrisi sehingga semua sel tubuh menerima kebutuhan esensial dan merupakan transportasi bahan buangan (sisa metabolisme) ke berbagai organ pengeluaran untuk dibuang. Plasma darah juga berfungsi mengatur keseimbangan asam-basa darah untuk menghindari kerusakan jaringan. Hal ini dikarenakan adanya senyawa penyangga (*buffer*) berupa hemoglobin, oksihemoglobin, bikarbonat, fosfat, dan protein plasma supaya tekanan osmosis antara darah dan jaringan-jaringan sel

tetap normal, menjaga supaya keseimbangan asam-basa dalam darah tetap seimbang, mengatur suhu tubuh, dan sebagai alat “pertahanan” terhadap serangan penyakit (Mulyono, 2013).

### 3. Antikoagulan sitrat

Antikoagulan adalah zat yang mencegah pembekuan darah dengan cara mengikat (khelasi) atau mengendapkan (presipitasi) kalsium, atau dengan menghambat pembentukan trombin yang diperlukan untuk mengkonversi fibrinogen menjadi fibrin dalam proses pembekuan. Spesimen berantikoagulan harus segera dicampur setelah pengambilan spesimen untuk mencegah pembentukan bekuan. Pencampuran yang lembut sangat penting untuk mencegah hemolisis. Ada beberapa jenis antikoagulan, masing-masing digunakan untuk jenis pemeriksaan tertentu. Antikoagulan yang sering digunakan adalah EDTA, natrium sitrat, heparin, dan oksalat (Riswanto, 2013).

Trisodium sitrat dihidrat ( $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) atau sitrat bekerja dengan mengikat atau mengkhelasi kalsium. Digunakan dalam bentuk cair sebagai trisodium sitrat dihidrat 3,2% (109 mmol/L). Antikoagulan ini digunakan untuk pengujian sistem pembekuan darah karena paling baik dalam memelihara faktor-faktor pembekuan darah dan mengembalikan kalsium ( $\text{Ca}^{++}$ ) ke dalam spesimen selama proses pemeriksaan serta dapat dengan mudah mengembalikan efek pengikatan (*binding*) (Riswanto, 2013).

Spesimen harus segera dicampur segera setelah pengambilan untuk mencegah aktivasi proses koagulasi dan pembentukan bekuan yang menyebabkan hasil tidak valid. Pencampuran dilakukan dengan lembut, karena pencampuran yang terlalu kuat atau jumlah yang berlebihan dapat mengaktifkan pembekuan platelet dan mempersingkat waktu pengujian (Riswanto, 2013).

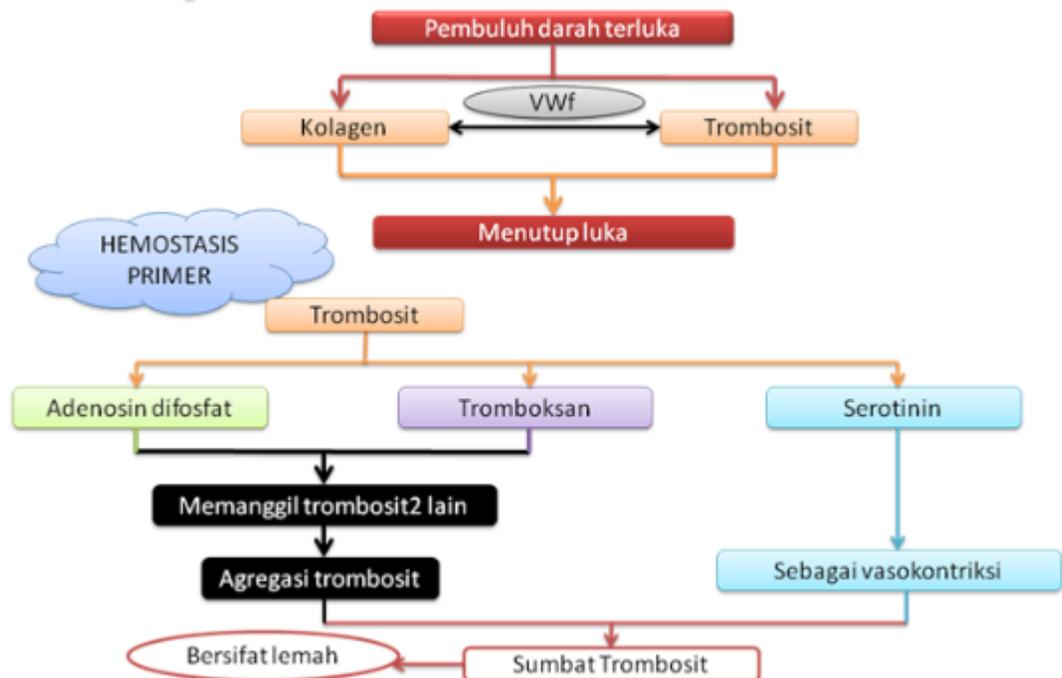
#### 4. Hemostasis

Pembuluh darah yang terluka mengakibatkan vasokonstriksi pembuluh darah sehingga aliran darah yang terluka menjadi berkurang. Trombosit akan berkumpul dan melekat pada pembuluh darah yang terluka untuk membentuk sumbat trombosit. Faktor pembekuan darah yang diaktifkan akan membentuk benang-benang fibrin yang akan membuat sumbat trombosit menjadi non permeabel sehingga pendarahan dapat berhenti (Sacher, 2004).

Jika terdapat luka di sekitar pembuluh darah maka akan terjadi proses penghentian pendarahan dan perbaikan jaringan melalui proses hemostasis. Proses hemostasis ini dengan tahapan vasokonstriksi, hemostasis primer (pembentukan *platelet plug*), hemostasis sekunder (pembentukan benang fibrin) dan hemostasis tersier (fibrinolisis) (Nugraha, 2017).

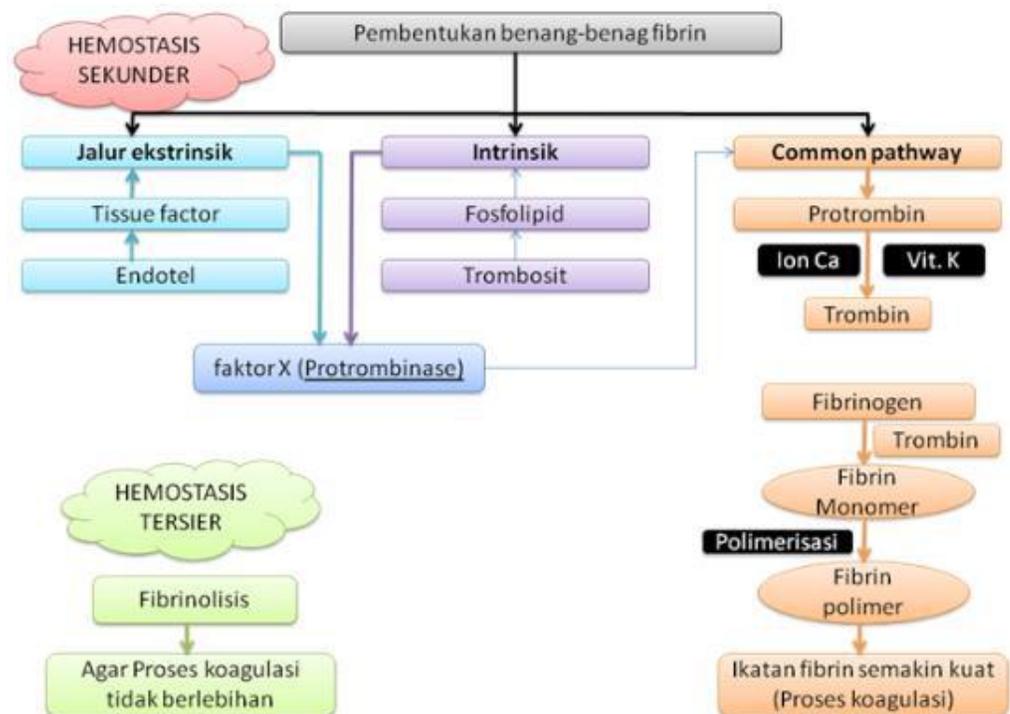
Hemostasis primer adalah putusnya pembuluh darah menyebabkan dinding pembuluh darah memaparkan kolagen dan elemen lain dari matriks ekstraseluler ke tempat plasma (Bain, 2012). Proses ini dimulai

dengan trombosit yang melintas disekitar pembuluh darah yang rusak akan bergerak menuju serat kolagen, elastin, dan fibronektin pada subendotel menggunakan pseudopodia di sepanjang permukaan trombosit. Trombosit yang menempel melepaskan isi granula serta melakukan sintesis protein untuk pembentukan prostaglandin untuk menghasilkan *tromboksan A<sub>2</sub>* (TXA<sub>2</sub>). ADP yang dilepaskan trombosit meningkatkan adhesi serta mengaktifasi trombosit untuk melakukan agregasi sehingga membentuk masa trombosit (*platelet plug*) yang cukup besar untuk menyumbat luka (Nugraha, 2017).



Hemostasis sekunder terjadi ketika fibrin dibentuk untuk ditambahkan pada massa trombosit dan pepadatan (retraksi) bekuan yang diinduksi oleh trombosit. Proses pembentukan fibrin

dalam membentuk bekuan darah yang melibatkan beberapa jalur yaitu jalur intrinsik dan jalur ekstrinsik. Kedua jalur tersebut akan saling bertemu yang merupakan jalur bersama dan terakhir dalam koagulasi. Hemostasis sekunder bersifat *delayed* dan *long-term response*. Kalau proses ini sudah cukup untuk menutup luka, maka proses berlanjut ke hemostasis tersier (Nugraha, 2017).



**Gambar 2.** Mekanisme Hemostasis Sekunder  
Sumber : Durachim dan Astuti, 2018

Hemostasis tersier yaitu mekanisme hemostasis lanjut yang diperankan oleh darah, dimana bekuan atau *hemostatic plug* yang sudah terbentuk akan dihancurkan dalam sistem fibrinolisis. Sistem fibrinolisis akan diaktifkan untuk melakukan penghancuran fibrin yang sudah terbentuk agar tidak menjadi penghalang aliran darah

dan menyebabkan lisis dari fibrin dan endotel menjadi utuh kembali. Hemostasis tersier ini bertujuan untuk mengontrol agar aktivitas koagulasi tidak berlebihan. Hemostasis tersier melibatkan sistem fibrinolisis. Ada beberapa sistem yang berperan dalam hemostasis yaitu sistem vaskuler, trombosit dan pembekuan darah (Durachim dan Astuti, 2018).

a. Sistem vaskuler

Peran sistem vaskuler dalam mencegah pendarahan meliputi proses kontraksi pembuluh darah (vasokonstriksi) serta aktivasi trombosit dan pembekuan darah. Apabila pembuluh darah mengalami luka, maka akan terjadi vasokonstriksi yang mula-mula secara reflektoris dan kemudian akan dipertahankan oleh faktor lokal seperti 5-hidroksitriptamin (5-HT, serotonin) dan epinefrin. Vasokonstriksi akan menyebabkan pengurangan aliran darah pada daerah yang luka. Pada pembuluh darah kecil hal ini dapat menghentikan pendarahan, sedangkan pada pembuluh besar masih diperlukan sistem-sistem lain seperti trombosit dan pembekuan darah (Setiabudy, 2009).

Pembuluh darah mempunyai fungsi primer untuk mencegah trombosis dan menjaga aliran darah. Hal ini dapat dicapai melalui ekspresi molekul permukaan dengan fungsi antikoagulan seperti inhibitor jalur faktor jaringan (*tissue factor pathway inhibitor*), trombomodulin, heparin dan reseptor

protein C endotel. Endotelium juga secara aktif melepaskan prostasiklin dan Nitrit Oksida (NO) yang menghambat aktivasi trombosit. Proses ini dapat diregulasi turun sebagai respon terhadap inflamasi atau trauma. Pada respon terhadap kerusakan, respon vasokonstriktor juga akan bekerja untuk menurunkan kehilangan darah (Bain, 2012).

Pembuluh darah dilapisi oleh sel endotel. Apabila lapisan endotel rusak maka jaringan ikat di bawah endotel seperti serat kolagen, serat elastin dan membran basalis terbuka sehingga terjadi aktivasi trombosit yang menyebabkan adesi trombosit dan pembentukan sumbat trombosit. Selain itu, terjadi aktivasi faktor pembekuan darah baik jalur intrinsik maupun jalur ekstrinsik yang menyebabkan pembentukan fibrin (Setiabudy, 2009).

#### b. Trombosit

Trombosit dihasilkan dalam sumsum tulang melalui fragmentasi sitoplasma megakariosit. Trombosit berukuran sekitar 2 – 4 mikron, bagian selnya berbentuk bulat atau oval, dan trombosit tidak memiliki inti sel. Jumlah trombosit normal, yaitu berkisar sekitar 150.000 sampai 450.000 trombosit tiap mikro liter darah. Trombosit beredar dalam sistem sirkulasi darah atau aliran darah selama sekitar 7 sampai 10 hari. Apabila trombosit sudah menjadi tua atau rusak, maka sel trombosit

akan dikeluarkan dari peredaran oleh limpa (Hilman, Ault, Leporrier, Rinder, 2011).

Trombosit mempunyai peran penting dalam hemostasis yaitu pembentukan dan stabilisasi sumbat trombosit. Pembentukan sumbat trombosit terjadi melalui beberapa tahap yaitu adesi trombosit, agregasi trombosit dan reaksi pelepasan. Apabila pembuluh darah luka, maka sel endotel akan rusak sehingga jaringan ikat dibawah endotel akan terbuka. Hal ini akan terbentuknya adhesi trombosit yaitu suatu proses dimana trombosit melekat pada permukaan asing terutama serat kolagen. Adhesi trombosit tergantung pada protein plasma yang disebut faktor von Willebrand's (vWF) yang disintesis oleh sel endotel dan megakariosit. Di samping melekat pada permukaan asing, trombosit akan melekat pada trombosit lain yang disebut agregasi trombosit. Agregasi trombosit mula-mula dimulai oleh ADP yang dikeluarkan oleh trombosit. Disamping ADP, diperlukan juga ion kalsium dan fibrinogen. Agregasi trombosit terjadi karena adanya pembentukan ikatan diantara fibrinogen yang melekat pada dinding trombosit dengan perantara ion kalsium. Selama proses agregasi, terjadi perubahan bentuk trombosit menjadi bulat disertai dengan pembentukan pseudopodi, akibatnya granula trombosit akan terkumpul di tengah dan akhirnya akan melepaskan isinya yang disebut

sebagai reaksi pelepasan dan memerlukan energi. Zat agregator lain seperti thrombin, kolagen, epinefrin dan TxA2 dapat menyebabkan reaksi pelepasan (Setiabudy, 2009).

c. Sistem Pembekuan Darah

Proses pembekuan darah merupakan mekanisme bertingkat yang melibatkan kesinambungan pengaktifan faktor yang satu dengan yang lainnya. Proses ini terdiri dari rangkaian reaksi enzimatik yang melibatkan protein plasma yang disebut sebagai faktor pembekuan darah, fosfolipid dan ion kalsium. Pada tahap terakhir pembekuan darah, trombin akan mengubah fibrinogen menjadi serat atau benang-benang fibrin yang dapat menyaring komponen-komponen darah yang berukuran besar, sel darah merah, dan plasma sehingga terbentuk bekuan darah ( Durachim dan Astuti, 2018).

Faktor pembekuan (faktor koagulasi) adalah protein plasma kecuali faktor III dan faktor IV yang diperlukan untuk pembekuan darah normal. Faktor pembekuan darah terdiri dari I hingga XIII serta faktor fletcher dan faktor fitzgerald. Faktor koagulasi atau faktor pembekuan ini terdapat dalam darah (plasma) (Durachim dan Astuti, 2018).

Setiap faktor pembekuan darah pada proses pembekuan darah diubah menjadi bentuk aktif dari faktor sebelumnya dalam rangkaian reaksi enzimatik. Faktor pembekuan darah

beredar dalam darah sebagai substrat kemudian berubah menjadi enzim bila diaktifkan (Setibudy, 2009). Faktor-faktor pembekuan darah ditunjukkan pada tabel 1.

Faktor	Nama deskriptif	Bentuk aktif
I	Fibrinogen	Subunit fibrin
II	Protrombin	Protease serin
III	Faktor jaringan	Reseptor/kofaktor
V	Faktor labil	Kofaktor
VII	Prokonvertin	Protease serin
VIII	Faktor antihemofilik	Kofaktor
IX	Faktor Christmas	Protease serin
X	Faktor Stuart-Power	Protease serin
XI	Prekursor tromboplastin plasma	Protease serin
XII	Faktor (kontak) Hageman	Protease serin
XIII	Faktor penstabil fibrin	Transglutaminase
	Prekalikrein (faktor Fletcher)	Protease serin
XIII	HMWK (faktor Fitzgerald)	Kofaktor

**Tabel 1.** Faktor-Faktor Koagulasi

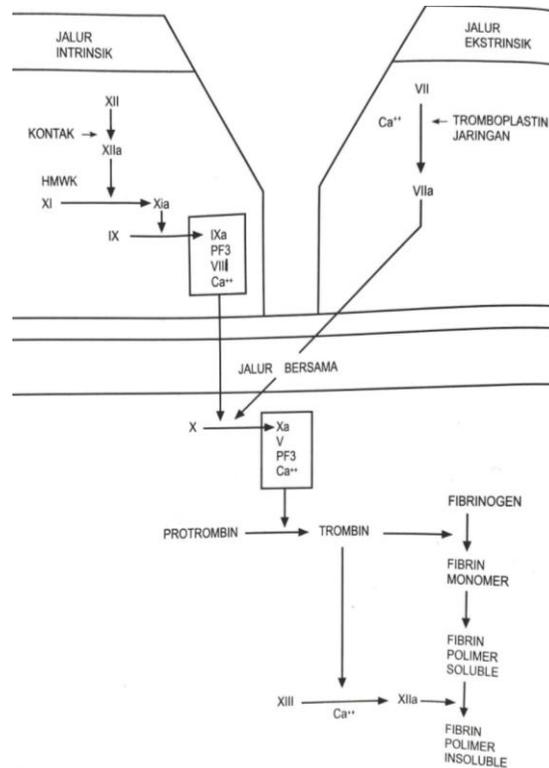
Sumber : Ganong, 2008

Proses pembekuan darah dimulai melalui dua jalur yaitu jalur intrinsik yang dicetuskan oleh aktivasi kontak dan melibatkan F.XII, F.XI, F.IX, F.VIII, HMWK, PK, platelet faktor 3 (PF. 3) dan ion kalsium serta jalur ekstrinsik yang dicetuskan oleh tromboplastin jaringan dan melibatkan F.VII, ion kalsium. Kedua jalur ini kemudian akan bergabung menjadi jalur bersama yang melibatkan F.X, F.V, PF.3, protrombin dan fibrinogen (Setiabudy, 2009).

Reaksi awal pada sistem intrinsik di lokasi cedera vaskuler adalah konversi faktor XII inaktif menjadi faktor XII aktif (XIIa). Aktivasi ini dikatalisis oleh kininogen HMW dan

kalikrein. Faktor XII aktif kemudian mengaktifkan faktor XI ke XIa, dan faktor XI aktif mengaktifkan faktor IX ke IXa. Faktor IX yang aktif membentuk suatu kompleks dengan faktor VIIIa, PL (*phospholipid*), dan  $\text{Ca}^{2+}$  membentuk *tenase complex* yang mengubah X ke Xa dalam kompleks dengan Va, PL, dan  $\text{Ca}^{2+}$  yang memotong II ke IIa. Fosfolipid dari trombosit dan  $\text{Ca}^{2+}$  diperlukan untuk mengaktifkan faktor X secara sempurna (Rodgers dan Young, 2010).

Sementara sistem ekstrinsik dipicu oleh pelepasan faktor III (tromboplastin) dari jaringan yang mengaktifkan faktor VII. Faktor III dan faktor VIIa mengaktifkan faktor IX dan X. Dengan adanya fosfolipid,  $\text{Ca}^{2+}$ , dan faktor V, maka faktor X akan mengkatalisis konversi protrombin menjadi trombin. Selanjutnya trombin mengkatalisis konversi fibrinogen menjadi fibrin. Pengaktifan protrombin terjadi pada permukaan trombosit aktif dan memerlukan perakitan kompleks protrombinase yang terdiri atas fosfolipid anionik platelet,  $\text{Ca}^{2+}$ , faktor Va, faktor Xa dan protrombin. Lintasan intrinsik, ekstrinsik, dan lintasan terakhir melibatkan banyak macam protein yang dapat diklasifikasikan sebagai berikut: zimogen protease, kofaktor, fibrinogen, transglutaminase, dan protein pengatu (Durachim dan Astuti, 2018).



**Gambar 3.** Sistem ekstrinsik  
Sumber : Durachim dan Astuti, 2018

#### d. Fibrinolisis

Fibrinolisis adalah proses penghancuran deposit fibrin oleh sistem fibrinolitik sehingga aliran darah akan terbuka kembali. Sistem fibrinolitik terdiri dari tiga komponen utama yaitu plasminogen yang akan diaktifkan menjadi plasmin, activator plasminogen dan inhibitor plasmin. Aktivator plasminogen adalah substansi yang dapat mengaktifkan plasminogen menjadi plasmin yang dibedakan menjadi aktivator intrinsik, ekstrinsik, dan eksogen. Aktivator intrinsik terdapat dalam darah seperti F.XIIa dan kalikrein. Aktivator ekstrinsik terdapat pada endotel

pembuluh darah dan bermacam-macam jaringan yang disebut *tissue plasminogen activator* (t-PA) sedangkan aktivator eksogen contohnya seperti urokinase dan streptokinase. Inhibitor plasmin adalah substansi yang dapat menetralkan plasmin dan disebut antiplasmin. Berbagai macam antiplasmin terdapat dalam plasma seperti alfa-2 plasmin inhibitor, alfa-2 makroglobulin, alfa-1 antitripsin dan AT (Setiabudy, 2009).

#### 5. *Activated Partial Thromboplastin Time (APTT)*

Pemeriksaan ini digunakan untuk menguji pembekuan darah melalui jalur intrinsik dan jalur bersama, yaitu faktor pembekuan XII, prekalkren, kininogen, XI, IX, VIII, X, V, protrombin dan fibrinogen. Pemeriksaan ini juga untuk memonitor terapi heparin atau untuk mengetahui adanya *circulating anticoagulant* (autoantibodi yang menetralkan faktor pembekuan spesifik secara *in vivo*). Dosis heparin diatur sampai APTT mencapai 1,5 – 2,5 kali nilai normal (Riswanto, 2013).

Prinsip pemeriksaan ini adalah mengukur lamanya terbentuk bekuan bila ke dalam plasma ditambahkan reagen tromboplastin parsial dan aktivator serta ion kalsium pada suhu 37°C. Reagen tromboplastin parsial adalah fosfolipid sebagai pengganti *platelet faktor 3* yang berasal dari manusia, tumbuhan dan hewan dengan

penambahan activator seperti kaolin, asam elagik (*ellagic acid*), selit (*celite*) atau *micronized silica* (Setiabudy, 2009).

Nilai normal APTT adalah 22-35 detik, tetapi nilai normal ini tergantung dari reagen, cara pemeriksaan dan alat yang dipakai. Setiap laboratorium harus menetapkan kisaran normal APTT sendiri, sehingga kisaran normal APTT ini dapat bervariasi antar laboratorium. APTT memanjang bila terdapat kekurangan faktor pembekuan di jalur intrinsik dan bersama, terdapat inhibitor yang bersirkulasi atau karena kelainan fibrinogen. Selain itu APTT memanjang karena defisiensi yang didapat dan kondisi abnormal seperti penyakit hati (sirosis), koagulopati konsumti (DIC), *circulating anticoagulant* (antiprothrombinase), terapi antikoagulan oral, treatment dengan thrombin inhibitor, penyakit von Willebrand (hemofilia vascular), leukemia (mielositik, monositik) malaria, dan pengaruh obat (heparin dan salisilat) (Hilman, Ault, Leporrier, Rinder, 2011).

## 6. Pengolahan Bahan Pemeriksaan

### a. Penyimpanan

Pemeriksaan koagulasi sebaiknya segera dikerjakan, karena beberapa faktor pembekuan bersifat labil. Bila tidak dapat diselesaikan dalam 4 jam setelah pengambilan darah, plasma disimpan dalam tempat plastik tertutup dan dalam keadaan beku (Setiabudy, 2009).

Semua spesimen harus dibawa ke laboratorium segera. Sejak pengambilan darah sampai transportasinya ke laboratorium baik dengan kurir atau sistem modern seperti *pneumatic tube*, harus dijaga supaya jangan terjadi hemolisis pada spesimen darah (Riswanto, 2013).

Spesimen darah sitrat pada suhu kamar untuk pemeriksaan hemostasis harus diperiksa dalam waktu 30 menit. Jika karena suatu sebab pemeriksaan ditunda, plasma yang dapat disimpan pada suhu  $20\pm 5^{\circ}\text{C}$  hingga 4 jam. Jika dalam terapi heparin, plasma masih stabil dalam 2 jam pada suhu  $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ . Untuk penyimpanan pada suhu  $2-8^{\circ}\text{C}$  dianjurkan dalam bentuk plasma dan dapat diperiksa dalam waktu 2 jam. Penyimpanan pada suhu ini dapat menstabilkan faktor V, tetapi menyebabkan teraktivasinya factor VII (prokonvertin) oleh sistem kalikrein. Penundaan pemeriksaan dapat menyebabkan perubahan hasil pemeriksaan seperti PPT dan APTT memanjang, fibrinogen dan faktor koagulasi lainnya berubah (Riswanto, 2013).

b. Penampung

Tabung hampa udara (vakum) dirancang supaya darah bisa masuk mengisi tabung secara otomatis. Ketika jarum ditancapkan pada tabung, maka darah akan mengalir masuk ke dalam tabung dan berhenti mengalir ketika sejumlah volume

tertentu telah tercapai. Tabung penampung darah kadang-kadang berisi zat adiktif, misalnya zat penghambat pembekuan darah (antikoagulan), karet atau plastik penutup tabung berwarna-warni yang menunjukkan jenis zat adiktif yang terdapat didalamnya (Riswanto, 2013).

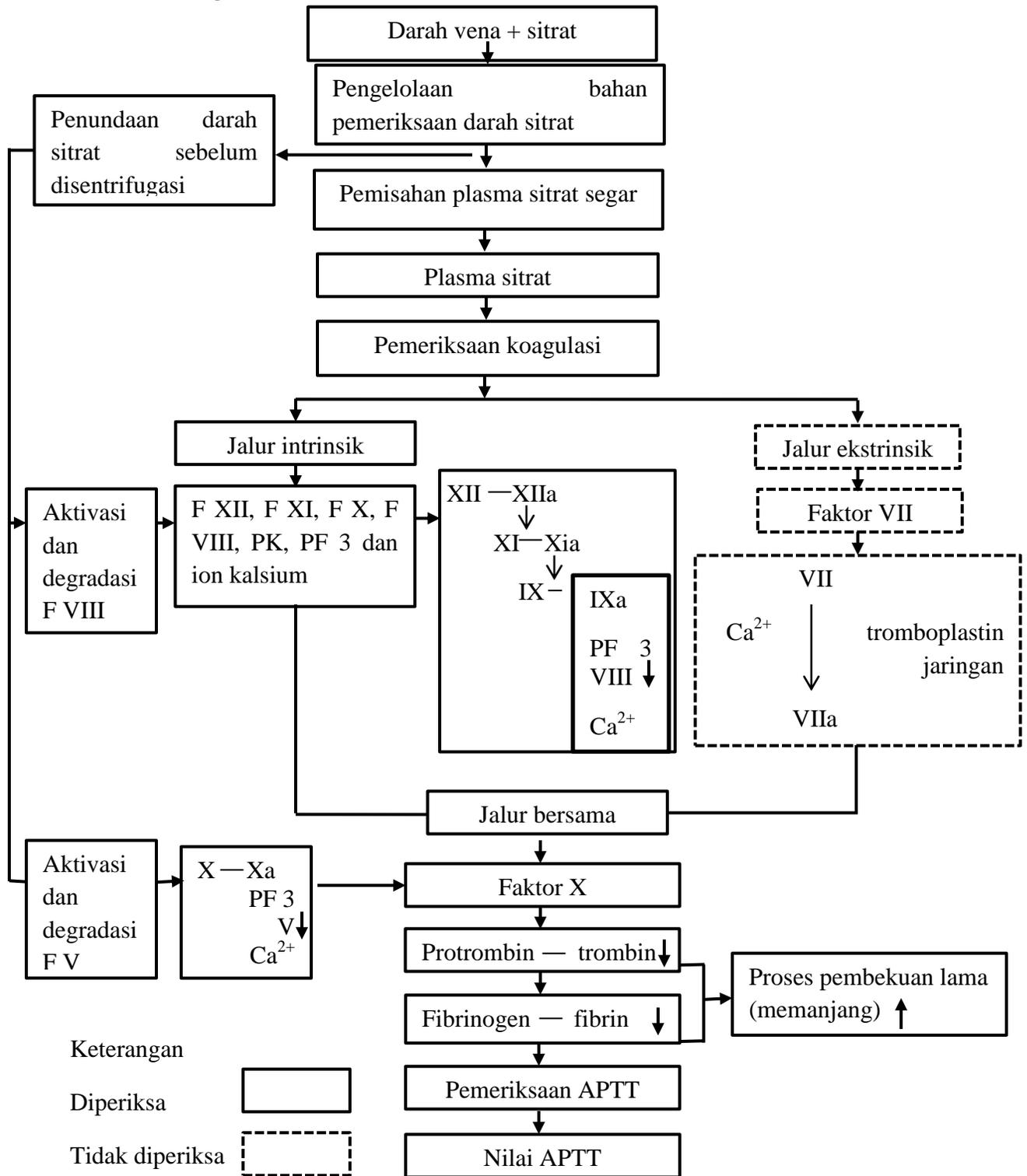
Penampung untuk mencegah terjadinya aktivitas faktor pembekuan, dianjurkan memakai penampung dari plastik atau gelas yang telah dilapisi silikon (Setiabudy, 2009). Pada pemeriksaan APTT digunakan vakum yang mengandung antikoagulan Na-sitrat 3,2% atau 109 mmol/L 1:9 (1 bagian Na sitrat + 9 bagian darah ) secara komersial tabung sitrat dapat dijumpai dalam bentuk tabung hampa udara (vakum) dengan tutup berwarna biru terang.

## 7. Koagulometer

Koagulometer atau *coagulation analyzer* atau *blood coagulation analyzer* adalah peralatan yang dapat mengukur kuantitas faktor-faktor yang berperan pada proses hemostasis. Koagulometer juga digunakan terutama untuk mendeteksi kelainan pada pembekuan darah dan digunakan untuk mengamati efek obat, seperti heparin, antikoagulan oral, zat-zat trombolitik dan agen anti trombosit pada seluruh komponen darah serta mengamati efek terapi komponen darah (Mengko, 2013).

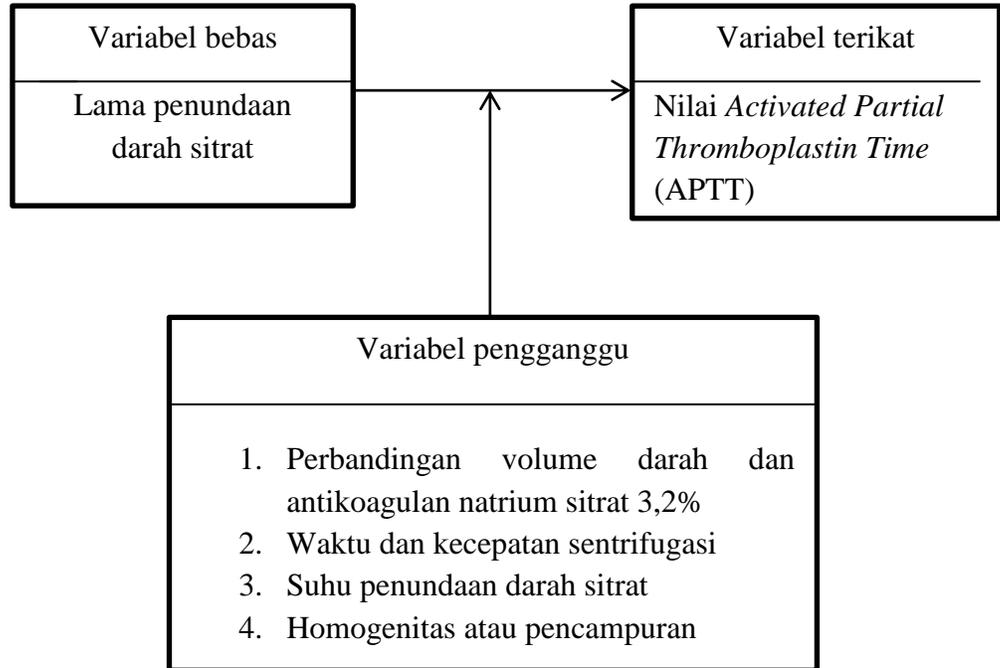
Deteksi mekanik terdiri dari metode elektromekanik. Pengukurannya didasarkan pada perubahan besaran arus oleh serat fibrin dan metode elektromagnetomekanik. Pengukuran didasarkan pada peningkatan viskositas plasma saat fibrin terbentuk sedangkan deteksi optik sendiri dari metode fotooptis dimana pengukuran didasarkan pada fenomena cahaya yang terhambur oleh formasi serat fibrin dan metode fotometrik dimana pengukuran dilakukan berdasarkan absorbansi cahaya monokromatik yang melewati kuvet saat reaksi (Mengko, 2013).

**B. Kerangka Teori**



**Gambar 4.** Kerangka teori

### C. Hubungan Antar Variabel



**Gambar 5.** Hubungan Antar Variabel

### D. Hipotesis Penelitian

Ada pengaruh lama penundaan darah sitrat pada suhu  $20 \pm 1^\circ\text{C}$  terhadap pemeriksaan *Activated Partial Thromboplastin Time* (APTT).